



Thèse

2011

Open Access

This version of the publication is provided by the author(s) and made available in accordance with the copyright holder(s).

Transformation maligne du lichen plan buccal : revue de la littérature et présentation de 6 cas

Seintou, Aikaterini

How to cite

SEINTOU, Aikaterini. Transformation maligne du lichen plan buccal : revue de la littérature et présentation de 6 cas. Doctoral Thesis, 2011. doi: 10.13097/archive-ouverte/unige:17947

This publication URL: <https://archive-ouverte.unige.ch/unige:17947>

Publication DOI: [10.13097/archive-ouverte/unige:17947](https://doi.org/10.13097/archive-ouverte/unige:17947)



UNIVERSITÉ
DE GENÈVE



UNIVERSITÉ
DE GENÈVE
FACULTÉ DE MÉDECINE

Section de *Médecine Dentaire*
Service de *Stomatologie Chirurgie*
Orale et Radiologie Dento-
Maxillo-Faciale

Thèse préparée sous la direction du Professeur honoraire Jacky Samson
et du Dr Tommaso Lombardi (PD)

**TRANSFORMATION MALIGNE DU LICHEN PLAN BUCCAL.
REVUE DE LA LITTÉRATURE ET PRESENTATION DE
6 CAS**

Thèse
présentée à la Faculté de Médecine
de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de Docteur en médecine
par

Aikaterini SEINTOU

de

Karditsa (Grèce)

Thèse n° 705

Genève

2011



**UNIVERSITÉ
DE GENÈVE**

FACULTÉ DE MÉDECINE

Doctorat en médecine dentaire

Thèse de :

Aikaterini SEINTOU

originnaire de Karditsa (Grèce)

Intitulée :

Transformation maligne du lichen plan buccal. Revue de la littérature et présentation de 6 cas

La Faculté de médecine, sur le préavis de Monsieur Ivo Krejci, professeur ordinaire et président de la Section de médecine dentaire, et de Monsieur Jacky Samson, professeur honoraire à la Section de médecine dentaire, autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre par là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 7 novembre 2011

Thèse n° 705

Henri Bounameaux
Doyen

N.B. - La thèse doit porter la déclaration précédente et remplir les conditions énumérées dans les "Informations relatives à la présentation des thèses de doctorat à l'Université de Genève".

Résumé

Le lichen plan est une maladie cutanéomuqueuse inflammatoire chronique, dysimmunitaire. Le lichen plan buccal constitue une affection fréquente, évoluant par poussées, qui peut toucher toute la muqueuse buccale. Après des années d'évolution, la muqueuse devient (scléro-)atrophique. Cet état (scléro-)atrophique ou état post-lichénien est associé à un risque de transformation maligne.

Pour comprendre le processus de transformation maligne du lichen plan buccal, il est nécessaire de bien connaître les différents aspects cliniques et histopathologiques correspondant à son histoire naturelle. A la phase d'état post-lichénien, la muqueuse buccale modifiée présente un potentiel de transformation maligne mais cette évolution éventuelle a été longtemps controversée.

La revue de la littérature permet de rappeler les différentes hypothèses pathogéniques proposées: l'inflammation chronique semble constituer le facteur déterminant. La présentation de quelques cas de transformation maligne survenue sur un état post-lichénien apporte la démonstration de ce potentiel mais les facteurs favorisants sont toujours imprécis.

A mes parents...

Un grand merci...

... en premier lieu, au Professeur Jacky Samson, directeur de cette thèse, sans qui la réalisation de ce travail n'aurait pu être menée à bien. Ses connaissances dans la domaine de la stomatologie et de la chirurgie orale ainsi que ses conseils m'ont permis de progresser professionnellement et humainement, et de me passionner pour mon activité professionnelle.

... au Dr. Tommaso Lombardi pour sa disponibilité, ses explications précieuses et son aide importante pour la partie histologique de ce travail.

... au Professeur, Alexandros Kolokotronis (Thessalonique, Grèce). Sa passion pour la stomatologie et son soutien chaleureux m'ont énormément motivé. Grâce à lui, j'ai pris la décision de venir à Genève pour effectuer une formation en Stomatologie et Chirurgie Orale, une décision qui a complètement changé ma vie professionnelle et personnelle pour le meilleur.

... à tous les collègues de la Division de Stomatologie et Chirurgie Orale ainsi qu'à mes amis de Genève et de Grèce pour leur soutien constant et leurs encouragements.

... aux secrétaires de la Division de Stomatologie et Chirurgie Orale, Mmes Silvana Paruzzolo et Manuela Longo, pour leur aide concernant la recherche bibliographique et la mise en page du texte.

... à Aurel pour sa présence, son soutien et ses encouragements de tous les jours.

... à mes parents Dimitra et Costas et ma sœur Antonia pour leur amour, leur affection et leur influence dans la formation de ma personnalité. Ils ont toujours été à mes côtés pour me motiver et me soutenir lors des différentes étapes de ma vie. Ce travail leur appartient aussi d'une certaine manière.

Glossaire

ABCG2	ATP-binding cassette, G2 subfamily
ACTH	adrénocorticotrophine
ADN	acide désoxyribonucléique
AINS	anti-inflammatoire non stéroïdien
APCs	antigen presenting cells
ARN	acide ribonucléique
bax	bcl-2 associated X protein
bcl-2	B-cell lymphoma 2
CCRs	receptors for chemokines
CMH	complexe majeur d'histocompatibilité
COX-1	cyclo-oxygénase 1
COX-2	cyclo-oxygénase 2
G	guanine
GVHD	graft-versus-host disease (réaction du greffon contre l'hôte)
HPV	human papilloma virus (virus des papillomes humains)
HSP90	heat shock protein 90
IL-1, 4, 6,10	interleukines-1, 4, 6, 10
INF- γ	interféron-gamma
iNOS	synthétase inductible de l'oxyde nitrique
LP	lichen plan
LPB	lichen plan buccal
MIF	macrophage migration inhibitory factor
MMPs	métalloprotéases
NO	oxyde nitrique
OIN	oral intraepithelial neoplasia
OMS	organisation mondiale de la santé
p53	protéine p53
PCNA	proliferating cell nuclear antigen
PCR	polymerase chain reaction
PUVA	photothérapie par rayonnement ultraviolet de type A
RANTES	chemokine Regulated on Activation Normal T cell Expressed and Secreted
T	thymine
TAM	tumour-associated macrophage
TNF- α	tumour necrosis factor-alpha
VEGF	vascular endothelial growth factor
VHH8	human herpes virus 8
VIH	virus de l'immunodéficience humaine
VIN	vulvar intraepithelial neoplasia

Table des matières

1. Introduction	1
2. Aspects cliniques	1
3. Localisation	2
4. Aspects histologiques	3
5. Etiologie et réactions lichénoïdes	4
6. Diagnostic différentiel	7
7. Immunopathogénèse	8
8. Propositions thérapeutiques et suivi	10
9. Revue de la littérature sur la transformation maligne du LPB	12
10. Commentaires	15
10.1 Transformation maligne et réactions lichénoïdes	15
10.2 Transformation maligne et tabac	15
10.3 Localisation et caractéristiques de la transformation maligne	16
10.4 Inflammation chronique et transformation maligne	16
10.5 Mécanisme de la transformation maligne	17
10.5.1 Rôle des cellules inflammatoires	17
10.5.2 Rôle des fibroblastes	18
10.5.3 Rôle des cytokines	19
10.6 Rôle des protéines comme biomarqueurs de risque pour la transformation maligne	20
11. Présentation de 6 cas	21
11.1 Cas n° 1: Mme MZ	21
11.2 Cas n°2: Mme DC	24
11.3 Cas n° 3: Mme PE	27
11.4 Cas n°4: M MA	29
11.5 Cas n°5: Mme GI	31
11.6 Cas n°6: Mme DR	35
12. Conclusion	39
13. Bibliographie	41

1. Introduction

Le lichen plan (LP) est une dermatose cutanéomuqueuse inflammatoire chronique, d'origine dysimmunitaire qui touche la peau, la muqueuse buccale, la muqueuse génitale, le cuir chevelu et les ongles, plus rarement la conjonctive et la muqueuse œsophagienne [13, 39], l'atteinte buccale semble la plus fréquente. Le LP a été décrit cliniquement par Wilson en 1869 et histologiquement par Dubreuil en 1906 [31, 89]. Le lichen plan buccal (LPB) peut exister seul, sans lésions cutanées (25% des cas), et il a tendance comme le LP génital à persister pendant plusieurs années et à résister au traitement tandis que les lésions cutanées guérissent le plus souvent spontanément en 2 à 3 ans [23, 72]. La moitié des patients ayant des lésions cutanées présentent aussi des lésions buccales [72]. Le LPB constitue le motif de consultation pour 15 à 25% des patients dans une consultation spécialisée, alors que le LP cutané ne représente qu'environ 1% des patients dans une consultation de dermatologie [45]. Le LPB se développe surtout entre 30 et 50 ans, plus fréquemment chez des sujets féminins [87], exceptionnellement chez l'enfant [26, 27, 107]. En fonction de différentes études et de leur origine géographique, la prévalence du LPB varie: 0,5% dans la population japonaise, 1,9% dans la population suédoise et 2,6% dans la population indienne [39].

La transformation maligne du LPB reste un sujet de controverse : certains auteurs la considèrent comme relativement fréquente et d'autres comme une association fortuite [6, 28]. Depuis une dizaine d'années, la plupart des auteurs considèrent que l'évolution du LPB donne naissance à un état précancéreux [55].

2. Aspects cliniques

En 1968, Andreasen a décrit en six formes cliniques de LPB [3,60]: 3 formes asymptomatiques - les formes réticulée, papulaire et en plaque - qui sont constituées par des lésions kératosiques et 3 formes douloureuses - les formes érosive, bulleuse et atrophique - [72, 85]. Quelques auteurs ont décrit d'autres formes mais elles représentent des variantes des formes précédentes.

L'intérêt de ces classifications est secondaire car l'aspect clinique varie au cours de l'évolution et en fonction de l'activité du LPB. Il semble plus pertinent de se référer à l'histoire naturelle du LPB où l'on distingue 3 phases évolutives: la phase initiale, la phase d'état et la phase tardive [85].

La phase initiale dure six à douze mois et elle est caractérisée par des lésions kératosiques, blanchâtres, punctiformes, hémisphériques qui siègent le plus souvent dans la région jugale postérieure. Ces lésions vont progressivement confluer pour constituer des stries (stries de Wickham) qui, en se réunissant, forment un réseau (LPB réticulé), et donnent naissance progressivement en s'étendant à différentes figures (lésions dendritiques, circinées...) ou à des plaques kératosiques. Les figures ainsi formées évoluent avec le temps et ressemblent peu à peu à celles de la phase d'état mais la persistance de quelques éléments punctiformes permet d'affirmer que le LPB est encore dans sa phase initiale. Sur la langue, la kératose intéresse d'abord l'extrémité des papilles filiformes, puis la surface des papilles et, en dernier lieu, les espaces interpapillaires. Sur la fibromuqueuse gingivale, les lésions siègent surtout sur le versant vestibulaire; la muqueuse devient érythémateuse ou kératosique mais l'aspect

punctiforme est rarement observé. A ce stade, les lésions peuvent parfois encore régresser ou disparaître sous traitement, plus rarement spontanément.

La phase d'état dure un peu plus d'une dizaine d'années avec une succession de poussées d'activité et de périodes de quiescence. Chaque poussée d'activité est marquée par l'apparition d'un érythème (LPB érythémateux) qui entoure les stries ou apparaît entre les mailles du réseau et à la périphérie des plages kératosiques. On peut aussi observer des érosions (LPB érosif) ou une extension des plages kératosiques préexistantes (LPB hyperkératosique ou verruqueux); cette forme kératosique semble plus fréquente chez les fumeurs. Exceptionnellement, des bulles peuvent apparaître sur la muqueuse jugale postérieure lors de poussées d'activité importante (LPB bulleux). Les signes fonctionnels sont variables: perception avec la langue d'un relief ou d'une perte de la souplesse, gêne, douleurs ou sensation de brûlures dépendant de l'importance de la poussée; les poussées d'activité sont parfois très discrètes, elles restent alors asymptomatiques. Pendant les périodes de quiescence, il n'y a pas de symptomatologie, ni d'érosions et les lésions kératosiques régressent sans disparaître totalement. Elles prennent un aspect réticulé, dendritique, circiné, en feuille de fougère, en nappe, ou forment des plages en pain à cacheter, en cire de bougie, etc. Sur la langue, elles s'accompagnent progressivement d'une dépapillation irréversible. Les poussées d'activité peuvent être discrètes et passer inaperçues: le LPB est souvent diagnostiqué à un stade avancé (LPB atrophique ou état post-lichénien). Quelquefois, chez les sujets ayant la peau foncée, on voit apparaître des macules brun noirâtre qui, dans les cas typiques, prennent progressivement la place des anciennes lésions blanches: c'est le LPB nigricans que l'on observe à un stade avancé de la maladie. Il résulte de la stimulation de la mélanogénèse par l'inflammation chronique présente dans le LPB.

La phase tardive survient après plusieurs années d'évolution, quelquefois sans même que le LPB ait été diagnostiqué auparavant. Elle se traduit par l'apparition progressive d'un état atrophique ou scléro-atrophique qui intéresse surtout les régions de la muqueuse buccale où il y a eu des lésions actives. Sur le dos de la langue, l'atrophie touche les plages dépapillées qui sont parfois recouvertes par une kératose plus au moins épaisse. La muqueuse buccale atrophique a un aspect lisse et une couleur qui souvent n'est plus uniforme; elle est alors constituée de plages blanchâtres, jaunâtres, brunâtres ou rougeâtres, sans limites nettes. L'atrophie permet parfois de voir par transparence le réseau vasculaire sous-jacent. La gencive perd son aspect granité et devient lisse, souvent un peu rouge mais de couleur non homogène, avec des plages kératosiques. Puis, il peut apparaître une rétraction gingivale plus au moins marquée, parfois associée à une diminution de la profondeur des vestibules, plus marquée dans les régions postéro-inférieures. La sclérose est très variable; dans les formes sévères, elle se traduit par une perte de l'élasticité de la muqueuse buccale, une limitation de l'ouverture buccale et une diminution de la protraction de la langue (kraurosis oris).

Quelquefois le tableau clinique est discret et il est parfois difficile d'évoquer un état post-lichénien si l'on n'a pas d'éléments anamnestiques faisant suspecter un LPB. L'évolution du LPB aboutit à un état « cicatriciel » irréversible (état post-lichénien) qui présente un potentiel de transformation maligne ^[45, 85].

3. Localisation

Le LPB peut toucher toutes les régions de la cavité buccale ^[72]. La muqueuse jugale postéro-inférieure, le dos de la langue et la fibromuqueuse gingivale constituent les localisations les plus fréquentes ^[92, 99]. En revanche, la fibromuqueuse palatine, la face ventrale de la langue, la

muqueuse ou la demi-muqueuse labiale et le plancher buccal sont moins souvent atteints ^[27, 55, 87].

Il existe des formes gingivales isolées ^[27]. Elles représenteraient 8,5% des cas de LPB pour Eisen et coll ^[27], 7,5% pour Mignona et coll. ^[70] et seulement 0.2% pour Xue JL et coll. ^[107]

L'atteinte gingivale est souvent révélée par des douleurs. Elle se traduit par des plaques érythémateuses ou érosives, intéressant principalement la fibromuqueuse gingivale vestibulaire supérieure. Les plaques sont soit de petite taille et peu nombreuses, soit confluentes, touchant parfois l'ensemble de la fibromuqueuse gingivale. Dans ce cas, le tableau clinique fait évoquer une gingivite desquamative ^[39]. Exceptionnellement, on peut observer des lésions isolées de la demi-muqueuse labiale ^[2, 27].

Pelisse et Eisen ont décrit le syndrome vulvo-vagino-gingival qui comporte une triple localisation: LP vulvaire, LP vaginal et LP gingival ^[24, 80]. Une forme équivalente, mais bien moins fréquente, a été décrite chez l'homme, le syndrome péno-gingival ^[18].

Il faut noter qu'il existe parfois une atteinte œsophagienne souvent méconnue mais qui peut être relevée par une transformation maligne ^[80, 87].

Environ 6% des patients ayant un LPB présentent des lésions de LP sur au moins trois autres sites d'où la nécessité d'une approche multidisciplinaire du LPB ^[25].

4. Aspects histologiques

Selon Shklar, le LPB comporte trois altérations caractéristiques: une kératose de surface, un infiltrat inflammatoire en bande dans le chorion et une dégénérescence avec liquéfaction de la membrane basale ^[89]. Eisenberg a proposé, pour faciliter le diagnostic de LPB, de préciser les altérations histologiques essentielles et les altérations permettant d'exclure le diagnostic. Les altérations essentielles observées sont: une dégénérescence et une liquéfaction des kératinocytes des couches basales (apoptose), un infiltrat inflammatoire sous-épithélial en bande constitué principalement de lymphocytes, une maturation normale de l'épithélium, un aspect en dents de scie de crêtes épithéliales interpapillaires, la présence de quelques corps hyalins (kératinocytes en apoptose) et d'une kératose de surface. Les critères d'exclusion sont les suivants: absence de dégénérescence et de liquéfaction de la membrane basale, infiltrat inflammatoire hétérogène, morphologie cellulaire atypique, augmentation de la taille des noyaux, augmentation du nombre de mitoses, crêtes interpapillaires aplaties, absence de corps hyalins et kératose de surface anormale ^[28]. Dans l'infiltrat inflammatoire, on retrouve très rarement des lymphocytes B et des plasmocytes, et il n'y a pas de dépôts d'immunoglobuline associés. Si l'infiltrat a tendance à être mixte et diffus et qu'on le retrouve aussi autour des vaisseaux, on doit s'orienter vers une réaction lichénoïde, d'origine médicamenteuse ou non ^[95].

L'aspect histologique du LPB varie au cours de l'évolution. A la phase initiale, on observe une parakératose de surface, un épaissement ou un amincissement de l'épithélium, un effilochage des crêtes interpapillaires et la présence d'une couche granuleuse irrégulière qui, avec l'infiltrat inflammatoire sous-épithélial nodulaire, sont responsables de l'apparition des lésions blanches punctiformes ou réticulées, caractéristiques d'un LPB en cours de développement. A la phase d'état, il existe une ortho ou une parakératose de surface, les crêtes prennent un aspect en dents de scie, les papilles une forme en dôme et on retrouve dans l'assise basale des corps hyalins qui correspondent à des kératinocytes en apoptose. De plus, le chorion superficiel est occupé par un infiltrat inflammatoire en bande, à prédominance lymphocytaire. Pendant les poussées d'activité, on note cliniquement l'apparition d'un

érythème, la présence d'érosions et une diminution de la kératose de surface; histologiquement une exocytose, une spongiose, une augmentation du nombre de corps hyalins et une augmentation de la densité de l'infiltrat inflammatoire. Progressivement, la membrane basale devient rectiligne, l'épithélium s'amincit, la kératose prend parfois un aspect verruqueux, le chorion est le siège d'une fibrose collagène plus ou moins importante tandis que l'infiltrat inflammatoire s'éclaircit. Dans le LPB nigricans, il y a une incontinence du pigment mélanique de l'assise basale qui migre dans le chorion superficiel sous l'effet de l'attaque des lymphocytes de l'infiltrat inflammatoire. A la fin de l'évolution, la muqueuse devient (scléro-)atrophique et l'infiltrat inflammatoire a disparu: c'est le stade post-lichénien. L'atrophie épithéliale est assez souvent accompagnée d'une hyperkératose de surface et d'une fibrose de chorion correspondant à un état cicatriciel ^[45, 55, 85].

Pour réaliser une étude sur l'évolution du LPB et l'expression de la COX-2, 100 LPB consécutifs ont été biopsiés et examinés dans le laboratoire d'Histopathologie buccale (Dr PD Tommaso Lombardi) de la Division de Stomatologie et Chirurgie orale de l'Ecole de Médecine dentaire de Genève afin d'évaluer le stade d'évolution du LPB et surtout de distinguer l'état post-lichénien des autres formes de LPB, y compris de la forme atrophique active. Dans 25% des cas, il s'agissait d'un état post-lichénien: dans tous les cas, il y avait une atrophie de l'épithélium, dans 10 cas une hyperkératose et dans 4 cas seulement une fibrose du chorion. Cette étude a montré que l'état post-lichénien se rencontre fréquemment dans les biopsies faites initialement pour confirmer le diagnostic de LPB ^[46].

5. Etiologie et réactions lichénoïdes

Le LPB apparaît nettement favorisé par deux éléments (état psychique et facteurs irritatifs) que l'on observe régulièrement dans la pratique ^[85]. Les poussées évolutives sont parfois déclenchées ou favorisées par une situation de stress ^[45, 96] et le LPB touche le plus souvent des sujets présentant des troubles psychiques mineurs (anxiété, angoisse, sensibilité au stress, dépression, etc.) et l'activité du LPB reflète en partie leur état psychique ^[99]. Le LP est accompagné par le phénomène de Koebner ou phénomène isomorphe: toute irritation cutanéomuqueuse peut entraîner la formation de nouvelles lésions ou l'exacerbation des lésions existantes. La muqueuse buccale est soumise à des agressions répétées: traumatisme mécanique (friction avec les dents et leurs cuspidés, les restaurations dentaires maladaptées et les aliments solides, tic de succion-aspiration nocturne...), phénomènes inflammatoires ou infectieux chroniques (septicité buccale naturelle bien souvent majorée par une hygiène bucco-dentaire insuffisante ^[4], candidose, péri coronarite, gingivite...) et irritation d'origine exogène (bains de bouche, dentifrices agressifs, alimentation épicée, tabac...) ^[26, 39, 85, 108].

En dehors du LPB idiopathique, il existe des formes particulières par leur évolution et leur étiologie: on distingue le LP induit par certains médicaments et les réactions lichénoïdes de contact ^[45, 85]. Le terme LP induit implique que les lésions sont cliniquement et histologiquement semblables à celles du LP idiopathique, que leur cause est connue et leur évolution éventuellement différente. Le terme de « lésion lichénoïde » permet de regrouper des lésions qui ont une ressemblance clinique et/ou histologique, par exemple les lésions lichénoïdes du lupus érythémateux chronique ^[45]. Dans le LP induit, elles ont un aspect clinique et histologique comparable à celles du LPB. Elles représentent un effet indésirable observé dans divers traitements, topiques ou systémiques, et elles ne régressent pas toujours après l'arrêt du traitement causal. Le diagnostic, parfois orienté par les données cliniques, repose avant tout sur l'anamnèse. Si les renseignements cliniques sont imprécis, l'examen

histologique ne permet pas toujours de suspecter le caractère induit des lésions: certaines sont très lichénoïdes tandis que d'autres, moins typiques, se rapprochent de celles du lupus érythémateux. Quelques observations rapportées dans la littérature laissent penser que le LP induit et les réactions lichénoïdes de contact pourraient présenter éventuellement un potentiel de transformation maligne mais il semble très faible ^[16, 51, 83].

Les lésions lichénoïdes sont moins fréquentes sur la muqueuse buccale que sur la peau. La réaction lichénoïde buccale d'origine médicamenteuse a été décrite pour la première fois au début des années 30, sous le terme de stomatite érosive et nacrée. Cette stomatite, induite par les sels d'or, a été pendant longtemps assimilée à un LPB ^[85]. Par la suite, de nombreux médicaments ont été incriminés: les antipaludéens de synthèse, certains antidépresseurs, des médicaments prescrits pour la polyarthrite rhumatoïde (sel d'or, D-pénicillamine, INF- α), certains antituberculeux (PAS...), des antihypertenseurs, des diurétiques, des médicaments hypoglycémisants, des anti-inflammatoires non stéroïdiens, l'allopurinol... ^[65]. Les lésions lichénoïdes peuvent être induites par des matériaux utilisés pour les restaurations dentaires. Les plus cités sont le mercure, l'or, le chrome et le sulfate de cuivre ^[55]. Ces lésions sont souvent favorisées par une irritation chronique ou correspondent à une réaction de type hypersensibilité retardée (allergie de contact) ^[96]. Dans ce cas, on peut réaliser un patch test, mais cet examen est rarement concluant ^[40]. Les lésions se présentent sous la forme de plaques blanches et/ou érythémateuses, parfois associées à des érosions ou à des ulcérations. Elles correspondent grossièrement à la zone de contact avec le matériau de restauration et elles s'accompagnent de douleurs ou d'une sensation de brûlures, de sécheresse buccale... L'élimination du matériau responsable entraîne le plus souvent la régression des lésions ^[78].

Le LPB peut être associé à des maladies systémiques auto-immunes, comme l'alopécie areata, la dermatomyosite, la sclérose lichénoïde et atrophique, la myasthénie, la colite ulcéreuse, la cirrhose biliaire primitive... La relation entre le LPB et ces différentes affections n'est pas clairement établie et toute association entre le LPB et une maladie systémique peut être fortuite, car le LPB est relativement fréquent chez les sujets âgés et plusieurs médicaments utilisés pour le traitement de ces maladies peuvent induire une réaction lichénoïde. Un exemple caractéristique est fourni par le syndrome de Grinspan, décrit dans les années 60, qui est constitué par une triade symptomatique comportant un LPB, un diabète et une hypertension artérielle. Dans ce cas, le LPB semble d'origine iatrogène: les médicaments prescrits pour le traitement du diabète et/ou de l'hypertension seraient responsables d'une réaction lichénoïde; ce ne serait donc pas un véritable LPB ^[49, 96].

Certaines affections hépatiques (cirrhose biliaire primitive, hépatite chronique) sont parfois associées à un LPB, mais c'est l'association récemment décrite hépatite C-LPB qui soulève le plus d'intérêt. Le LPB associé à une hépatite C ne se différencie pas du LPB idiopathique; toutefois, on note une fréquence élevée de lésions, surtout érosives, intéressant la langue ^[11]. Cette association est retrouvée dans les pays du pourtour méditerranéen et au Japon où respectivement 34% et 62% des patients atteints d'une hépatite C développent un LPB. Elle n'est pas observée dans les autres pays ^[38, 76]. Cette différence de fréquence liée à l'origine géographique fait suspecter des facteurs immunogénétiques prédisposants ^[11].

Une association possible entre le LPB et les HPV (human papilloma virus) a été aussi mentionnée dans certaines études ^[17, 43, 98]. Les résultats sont peu concluants: la présence de HPV varie de 0% à 100% selon les études; c'est surtout les types HPV 16 et 18 qui sont retrouvés. Il est extrêmement difficile de comparer les résultats car les critères d'inclusion, les critères cliniques (lésions érosives, non érosives), la nature du matériel étudié (biopsie ou prélèvement cytologique), la préparation de ce matériel (frais, congelé ou fixé), l'origine géographique des patients... sont souvent très différents ^[53]. De plus, en raison de la sensibilité

de la PCR, les résultats positifs doivent être considérés avec prudence ^[10]. L'existence d'une association entre LPB et HPV n'est pas suffisamment documentée et la présence d'ADN de HPV pourrait être fortuite ou favorisée par le traitement immunosuppresseur prescrit dans le LPB ^[53].

La maladie du greffon contre l'hôte ou GVHD (graft-versus-host disease) représente une affection fréquente chez les patients qui ont reçu une greffe de moelle osseuse allogénique; elle résulte de l'action des lymphocytes greffés sur les tissus du receveur ^[23]. Pendant la phase aiguë, c'est-à-dire pendant les 100 premiers jours après la transplantation, on observe une stomatite et un rash maculeux d'aspect peu spécifique. A la phase chronique, les manifestations cutané-muqueuses sont variables; il existe bien souvent une éruption cutanée constituée de papules lichénoïdes, accompagnée par des lésions buccales, souvent très étendues, ressemblant à celles du LPB idiopathique. Les lésions lichénoïdes buccales sont présentes dans toutes les GVHD. Pendant les 100 premiers jours, la GVHD est observée dans 33% à 75% des cas et dans 85% des cas pendant la phase chronique. Histologiquement, rien ne différencie les lésions lichénoïdes de la GVHD d'un LPB à la phase d'état, en poussée d'activité; elles sont toutefois en général plus étendues. Les lésions lichénoïdes buccales évoluent comme celles d'un LPB idiopathique mais de façon plus rapide : le stade post-lichénien est atteint en 18 à 36 mois. Les lésions lichénoïdes buccales secondaires à la GVHD présentent un potentiel de transformation maligne. Chez ces patients, il existe cependant d'autres facteurs (immunodéficience primaire, traitement immunosuppresseur, infections virales, prédisposition génétique au cancer) susceptibles de favoriser la transformation maligne ^[8, 45, 85].

Histologiquement, il n'est pas toujours aisé de différencier un LPB d'une réaction lichénoïde. Toutefois, on observe assez souvent des éléments caractéristiques qui permettent de trancher: dans la réaction lichénoïde, l'infiltrat inflammatoire est plus profond et il est accompagné d'un infiltrat inflammatoire périvasculaire comportant des plasmocytes et des polynucléaires neutrophiles; ces derniers sont absents dans le LPB ^[16, 104].

Critères cliniques
1) Présence de lésions bilatérales, plus ou moins symétriques 2) Présence de stries (forme réticulée) 3) Les formes érosive, bulleuse et en plaque sont prises en compte seulement s'il existe également des lésions réticulées sur un autre site de la cavité buccale
Critères histopathologiques
1) Présence d'un infiltrat inflammatoire en bande dans le chorion, constitué principalement de lymphocytes 2) Liquéfaction et dégénérescence de la membrane basale 3) Absence de dysplasie épithéliale

Tab. 1. Critères diagnostiques pour le LPB proposés par l'OMS ^[101].

Van der Meij et coll. ont suggéré de modifier les critères diagnostiques de l'OMS (Organisation mondiale de la Santé) (Tab. 1). Ils ont proposé des critères cliniques et histologiques qu'ils considèrent comme nécessaires pour poser le diagnostic de LPB et ils proposent d'utiliser le terme de « réaction lichénoïde » uniquement dans les conditions suivantes: 1) lésion ayant l'aspect clinique typique d'un LPB mais dont l'aspect histologique est seulement compatible avec celui du LPB, 2) lésion ayant l'aspect histologique typique d'un LPB mais dont l'aspect clinique est seulement compatible avec celui d'un LPB et 3) lésion ayant un aspect clinique et histologique compatible avec celui d'un LPB ^[103]. Cette proposition pour définir la réaction lichénoïde a permis de mieux préciser cette entité mais les critères utilisés restent trop subjectifs et il n'est pas toujours facile de distinguer une réaction lichénoïde d'un LPB à la phase d'état, en poussée d'activité.

6. Diagnostic différentiel

A la phase initiale, le diagnostic de LPB est aisé lorsque les stries caractéristiques sont bien visibles. Si les lésions punctiformes sont nombreuses et les stries discrètes, le diagnostic de muguet est souvent évoqué car le muguet ou plutôt le terme du muguet est plus connu que celui du LPB, et surtout la phase initiale du LPB est méconnue par la plupart des praticiens; une confirmation du diagnostic peut être facilement obtenue en effectuant un grattage avec une abaisse-langue en bois ou en frottant avec une compresse: dans le muguet, les lésions punctiformes (colonies de *Candida albicans*) s'éliminent facilement alors que, dans le LPB, elles font corps avec la muqueuse (kératose de surface).

Dans le LPB, des érosions ou des ulcérations superficielles peuvent être observées dans 4 situations différentes: 1) érosions lors d'une poussée d'activité à la phase d'état, 2) ulcérations post-bulleuses, 3) érosions ou ulcérations secondaires à un ulcère trophique dans le LPB atrophique ou l'état post-lichénien et 4) érosion ou ulcération souvent unique correspondant à la transformation maligne d'un état post-lichénien. La distinction entre ces différents types d'érosion ou d'ulcération est très importante pour le choix du traitement et l'évaluation du risque de transformation maligne ^[47].

Le LPB atrophique hyperkératosique et l'état post-lichénien peuvent cliniquement prêter à confusion avec de nombreuses lésions kératosiques: LPB à la phase d'état en période de quiescence, kératose tabagique, lupus érythémateux chronique, etc. De plus, lorsqu'il existe un érythème avec une dysplasie lichénoïde, il faut s'attacher à distinguer le LPB ou la réaction lichénoïde d'une OIN développée sur un LPB ou une réaction lichénoïde.

Le LPB verruqueux est parfois difficile à distinguer d'une hyperplasie verruqueuse ou d'une leucoplasie verruqueuse proliférative.

Enfin, il peut exister une confusion avec le LP érythémateux lorsque les manifestations initiales intéressent la muqueuse buccale. En fait, il s'agit d'une affection cutanéomuqueuse beaucoup moins fréquente qui comporte des lésions oculaires graves, une « kératose lichénoïde striée » sur les membres et/ou le tronc et des lésions faciales et labiales ressemblant à une dermite séborrhéique ^[45].

Le LPB bulleux et surtout le LPB érosif dans sa forme étendue peuvent poser un problème de diagnostic différentiel, quand les stries lichéniennes ne sont pas évidentes. En premier lieu, on doit éliminer un pemphigus paranéoplasique, maladie protéiforme sur les plans clinique, histologique et même immunologique, et une stomatite ulcéreuse chronique associée à des anticorps anti-nucléaires spécifiques des épithélium stratifiés. En cas de doute, on doit réaliser un examen en immunofluorescence directe (IFD) ou indirecte (IFI) ^[45].

7. Immunopathogénèse

Le LP, et donc le LPB, constitue probablement une maladie auto-immune. Plusieurs éléments plaident en faveur de cette étiologie: chronicité de la maladie, apparition chez l'adulte, prévalence féminine, association avec d'autres maladies auto-immunes, présence de cellules T cytotoxiques dans les lésions, développement de lésions lichénoïdes chez les patients présentant une GVHD, efficacité du traitement immunosuppresseur. Le LPB comporte un infiltrat inflammatoire typique, constitué principalement par des lymphocytes cytotoxiques CD8 et des lymphocytes non-cytotoxiques CD4 avec des kératinocytes apoptotiques (corps hyalins). Néanmoins, les facteurs déclenchants et le mécanisme pathogénique de cette réaction auto-immune ne sont pas totalement élucidés ^[31]. Deux hypothèses ont été proposées pour expliquer le développement du LP : classiquement, on considèrerait qu'il pouvait résulter d'une altération des kératinocytes d'origine inconnue, avec formation ou libération d'antigènes entraînant une réponse immunitaire, ou d'une réaction immunologique primaire responsable de l'altération des kératinocytes et de leur apoptose. Cette réponse immunitaire, à médiation cellulaire de type I, a orienté la recherche sur le rôle des lymphocytes dans le développement du LP ^[55]. Lors de la réunion de consensus qui a eu lieu en 2005 sur l'étiopathogénie du LPB, les experts ont émis l'hypothèse que les cellules présentant les antigènes (antigen presenting cells ou APCs) et les kératinocytes de la couche basale pourraient être activés par une infection, des molécules d'origine bactérienne, des traumatismes mécaniques, un traitement systémique, une sensibilité de contact ou des agents non identifiés ^[53]. Ces cellules activées produiraient des chimiokines qui attireraient et stimuleraient les lymphocytes CD8 et CD4; les lymphocytes CD8 seraient attirés et activés par un ou plusieurs antigènes, exprimés par les kératinocytes et associés au CMH de classe I, et les lymphocytes CD4 activés par un ou plusieurs antigènes, exprimés par les cellules de Langerhans et les kératinocytes et associés au CMH de classe II. Ainsi, plusieurs cytokines comme l'IL-2, l'IL-12, l'INF- γ et le TNF- α participeraient à l'apoptose des kératinocytes ^[16, 96]. L'antigène présenté par les CMH de classes I et II pourrait être un peptide, ce qui confirmerait la nature auto-immune du LP ^[55, 96]. Plusieurs mécanismes susceptibles de déclencher l'apoptose ont été proposés:

- 1) le TNF- α , sécrété par les lymphocytes T, se fixe sur le TNF- α R1, récepteur présent à la surface des kératinocytes;
- 2) le CD95L (Fas L) est exprimé, puis il se fixe sur les kératinocytes;
- 3) la granzyme B, sécrétée par les lymphocytes T, pénètre les kératinocytes ^[31, 96].

Deux hypothèses ont été proposées pour expliquer le caractère chronique du processus inflammatoire ^[16, 96]. La première hypothèse est basée sur la présence d'antigènes. Les kératinocytes de la couche basale et les cellules de Langerhans présenteraient des antigènes associés au CMH de classes I et II. Les antigènes de CMH de classe I stimuleraient les CD8 qui sécrèteraient du TNF- α et les antigènes de CMH de classe II les CD4 qui sécrèteraient de l'IL-2, de l'INF- γ et du TNF- α ; ces cytokines provoqueraient des lésions progressives des kératinocytes. La deuxième hypothèse fait intervenir des mécanismes non spécifiques qui

provoqueraient la dégranulation des mastocytes et une activation des métalloprotéases (MMPs) responsables de la dégradation des composants de la matrice extracellulaire et de la membrane basale ^[96]. Dans les lésions de LPB, plus de 60% des mastocytes sont dégranulés; la proportion est beaucoup plus faible dans la muqueuse saine ^[53]. La dégranulation des mastocytes libère des chymases et des tryptases qui activent les MMP 1, 3 et 9 et provoquent de manière indirecte des lésions de la couche basale. Dans le même temps, les mastocytes participent à la migration des lymphocytes dans l'épithélium et le TNF- α entraîne une surexpression des molécules qui facilitent l'adhésion des lymphocytes sur les parois vasculaires. L'ensemble de ces mécanismes entretiendrait le processus d'apoptose ^[16, 96].

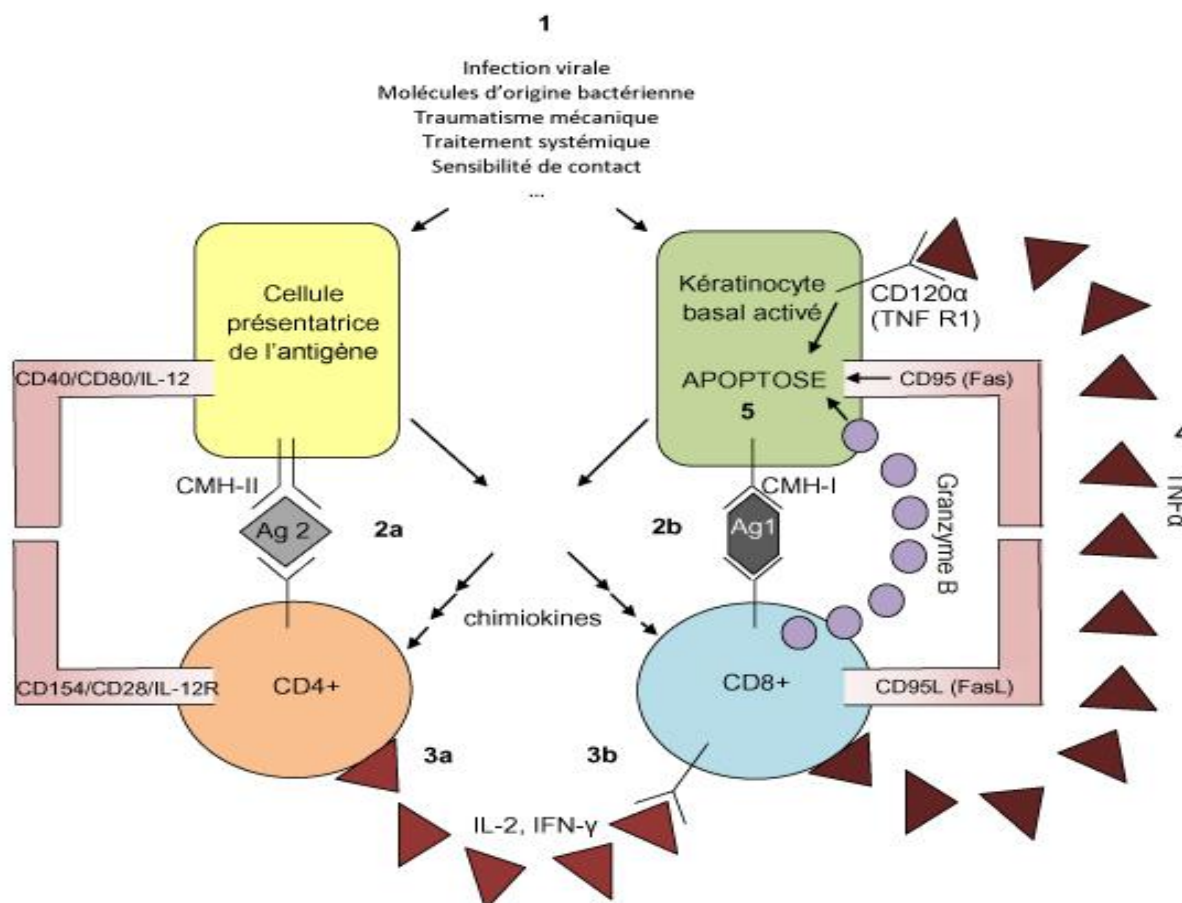


Fig. 1. Hypothèse pour l'immunopathogénèse du LPB. Les cellules présentatrices d'antigènes (APCs) et les kératinocytes basaux peuvent être activés par une infection virale, des molécules d'origine bactérienne, des traumatismes mécaniques, un traitement systémique, une sensibilité de contact ou un agent non identifié (1). Les APCs et les kératinocytes activés sécrètent des chimiokines qui attirent les lymphocytes. Les APCs activées présentent aux CD4 les antigènes associés au CMH de classe II (2a). Les kératinocytes de la couche basale activés présentent aux CD8 les antigènes associés au CMH de classe I (2b). La co-expression des CD4 et CD8 et la sécrétion d'IL-12 par les APCs du CMH de classe II entraîneraient une réponse cellulaire CD4. Les CD4 sécrèteraient de l'IL-2 et de l'INF- γ (3a) qui se fixeraient sur les CD8 (3b). Les CD8 activés exprimeraient le FasL ou sécrèteraient de la granzyme B ou du TNF- α (4), responsables de la persistance de l'apoptose des kératinocytes (5) ^[53].

8. Propositions thérapeutiques et suivi

Il n'y a pas de traitement curatif pour le LPB. Le traitement permet de contrôler les poussées d'activité et d'obtenir une régression de la symptomatologie^[95]. Le traitement de LPB est en général plus difficile que celui du LP cutané. La découverte d'un LPB ou d'une réaction lichénoïde, confirmée histologiquement, doit faire rechercher une étiologie médicamenteuse, même si l'arrêt du traitement inducteur n'entraîne pas toujours une évolution favorable. Après la confirmation du diagnostic de LPB, on doit réaliser une sérologie pour l'hépatite C, y compris dans les pays où cette relation n'apparaît pas comme évidente (Suisse, France...) car elle peut relever une hépatite C latente, éventuellement responsable de l'apparition du LPB. Certains auteurs n'estiment pas nécessaire de réaliser une sérologie pour l'hépatite C dans les pays où l'association LPB-hépatite C n'a pas été retrouvée; cette recommandation ne prend pas en compte la migration des populations et l'éventualité d'un traitement par corticothérapie générale^[55, 85].

Avant d'entreprendre le traitement médical d'un LPB, il faut éliminer ou diminuer les facteurs locaux favorisants : mauvaise hygiène bucco-dentaire, prothèses dentaires mal adaptées et traumatismes de la muqueuse buccale liés au bruxisme, à un tic de succion-aspiration ou à un morsicatio linguae ou buccarum qui, en irritant la muqueuse, favorisent le développement de lésions ou d'une poussée d'activité (phénomène isomorphe de Koebner)^[55]. Il faut demander l'arrêt des bains de bouche qui ont été souvent conseillés, vérifier qu'il n'y a pas de facteurs agressifs d'origine alimentaire, et également s'assurer qu'il n'y a pas une candidose buccale associée ou des facteurs favorisants psychiques.

Dans la forme gingivale du LPB, l'amélioration de la technique et de l'efficacité de l'hygiène bucco-dentaire entraîne une régression rapide et importante des lésions (rôle de l'inflammation due à la présence de micro-organismes)^[4]. Un autre exemple très caractéristique est constitué par la candidose buccale dont le traitement s'accompagne d'une évolution favorable de la symptomatologie et des érosions. A l'inverse, l'élimination de l'irritation tabagique est souvent suivie, dans un premier temps, d'une poussée induite par le stress lié au syndrome de manque si ce dernier n'est pas correctement pris en charge^[85].

Devant des lésions symptomatiques, un traitement médicamenteux topique ou systématique est prescrit. La corticothérapie constitue le traitement de base. L'application topique de corticoïdes peut se faire sous la forme de crème, de gel, de bain de bouche ou d'injections sous-lésionnelles, mais son effet bénéfique peut être annihilé - excepté pour les injections sous-lésionnelles - par le développement rapide ou l'exacerbation d'une candidose buccale. Un traitement antifongique est donc souvent indiqué^[27]. Pour les injections sous-lésionnelles, on utilise le Dépo-Médrol Lidocaïne® (triamcinolone acétonide-lidocaïne). En général, une injection est suffisante pour obtenir une régression de l'érosion, exceptionnellement une deuxième injection est faite 5 à 7 jours plus tard. Ce traitement, très efficace, est réservé aux lésions limitées et peu nombreuses^[85]. Pour les lésions gingivales qui résistent souvent au traitement topique et systémique, on peut utiliser des gouttières thermoformées pour appliquer les corticoïdes sur les lésions^[29].

La corticothérapie systémique est indiquée pour les formes de LPB étendues et très actives, pour les formes plurifocales touchant la peau, la muqueuse génitale, l'œsophage et le cuir chevelu et pour les formes rebelles aux traitements topiques^[23, 27]. En fonction de l'intensité de la poussée, on prescrit 0,5 à 1 mg/kg/j x 3-7 j d'équivalent prednisone, relayé si nécessaire par une corticothérapie retard (Kenacort A40®, 2-4 injections intramusculaires espacées d'une dizaine de jours). Cette corticothérapie systémique, appliquée à la phase initiale, permet quelquefois d'obtenir une régression quasi complète du LPB^[85].

Anti-microbiens	Médicaments
Antibiotiques	Doxocycline
Antifongiques	Griséofulvine
	Azols
	Polyènes
Antipaludéens	Hydroxychloroquine
Antiviraux	Dapsone
	INF- β
Immunomodulateurs	
Corticoïdes	Topiques : Bétaméthosone
	Clobétasol
	Fluocinonide
	Hydrocortisone
	Triamcinolone
	Intra-lésionnels : Hydrocortisone
	Déxaméthosone
	Méthylprednisone
	Triamcinolone
	Systémiques : Prednisone
	Triamcinolone
Cytotoxiques	Azathioprine
Hormones	ACTH
Immunostimulants	Lévamisole
Immunosuppresseurs	Ciclosporine
	Tacrolimus
Dérivés de l'acide glutamique	Thalidomide
Phénytoïne	
Rétinoïdes	Etrétinate
	Isotrétinoïne
	Témarotène
	Fenrétinide
Chirurgie	
Conventionnelle	
Cryochirurgie	
Laser	
Greffes	
PUVA thérapie	

Tab. 2 Différents traitements du LPB retrouvés dans la littérature.

Dans la littérature, d'autres traitements sont proposés: la griséofulvine, le lévamisole, la dapsons, l'azathioprine, la ciclosporine, les rétinoïdes, la thalidomide...^[54, 86, 87] (Tab 2). Récemment, l'intérêt s'est focalisé sur un macrolide immunosuppresseur, le tacrolimus. Le tacrolimus agit de la même façon que la ciclosporine en inhibant l'activation des lymphocytes T, mais son efficacité est 10 à 100 fois plus élevée que celle de la ciclosporine in vitro. Toutefois, dans l'étude de Kaliakatsou et coll., une réactivation de LPB est apparue chez 76,5% des patients 4 semaines après l'arrêt du traitement^[41]. Une autre étude, plus récente, rapporte le cas d'un patient traité avec le tacrolimus. Cinq années plus tard, le patient a développé un carcinome épidermoïde sur le site d'application du tacrolimus. Le risque d'une transformation lié à l'utilisation topique du tacrolimus devra être précisé^[64].

Un traitement chirurgical a aussi été proposé. Plusieurs techniques ont été utilisées, comme par exemple la résection d'une lésion isolée se présentant comme une plaque bien limitée, l'exérèse-greffe pour les lésions érosives, l'exérèse des lésions par cryochirurgie ou laser^[72, 87]. Quelques études proposent la PUVA thérapie mais cette approche thérapeutique n'a pas dépassé le stade expérimental^[31, 54].

Pour le LPB en phase active, le traitement est effectué à la demande. Au stade atrophique ou à l'état post-lichénien, il est préférable de suivre régulièrement les patients afin de dépister précocement tout foyer de transformation maligne et de le traiter dès le stade d'OIN (oral intraepithelial neoplasia), de carcinome verruqueux ou de carcinome épidermoïde micro-invasif^[55]. Toutefois, la périodicité des examens de contrôle est difficile à préciser: classiquement, on conseille un examen de contrôle tous les 6 à 12 mois mais ce délai semble bien trop long dans certains cas, en particulier lorsque le processus de transformation maligne survient. A l'inverse, il semble excessif de préconiser systématiquement un examen de contrôle tous les mois ou tous les deux mois pour tous les patients présentant un état post-lichénien.

9. Revue de la littérature sur la transformation maligne du LPB

Le premier cas de carcinome épidermoïde survenu sur un LPB a été rapporté en 1910 par Hallopeau^[35]. A partir de cette date, les publications sont devenues progressivement de plus en plus nombreuses, surtout depuis quatre décennies.

En 1971, Cernéa et coll. ont présenté une série de 40 cas de transformation maligne sur LPB. Ils suggéraient que la transformation maligne ne se produit jamais sur un LP d'apparition récente ou à la phase d'état, mais toujours sur un lichen plus ou moins ancien, de forme « atypique » - lésions érythémateuses, érosives, atrophiques ou verruqueuses - dont le diagnostic n'est pas toujours facile car on ne retrouve plus l'aspect caractéristique du LPB. De plus, les auteurs considéraient qu'on ne prête pas toujours assez d'attention à l'état de la muqueuse adjacente à une tumeur maligne et qu'on la juge le plus souvent saine de façon superficielle^[12]. La première revue de la littérature sur la transformation maligne du LPB a été faite en 1978 par Krutchkoff et coll.^[44]. Les auteurs ont analysé 223 cas publiés de 1950 à 1977 et ont considéré que seulement 16 cas étaient suffisamment documentés pour démontrer la relation existant entre le LPB et le carcinome épidermoïde de la cavité buccale. Dans leurs conclusions, ils avancent trois arguments:

- 1) les éléments cliniques et histologiques pour confirmer le diagnostic du LPB sont souvent insuffisants;
- 2) le carcinome épidermoïde se développe bien après l'apparition des lésions du LPB;
- 3) l'anamnèse n'apporte pas de notions suffisantes sur l'exposition aux carcinogènes, en particulier au tabac.

Cette revue suggère que l'incidence élevée de la transformation maligne est en relation avec un aspect histopathologique particulier, appelée la dysplasie lichénoïde, d'où l'hypothèse que tout changement touchant la maturation et la croissance épithéliale devait faire exclure le diagnostic de LP. Bien que le consensus sur de tels critères n'ait jamais été acquis, certains auteurs considèrent la dysplasie comme une caractéristique assez fréquemment observée dans le LPB ^[54]. Plus récemment, Van der Meij et coll. ont réalisé une revue de la littérature sur la période allant de 1977 à 1997, en reprenant les critères utilisés par Krutchkoff et coll. Ils ont analysé 98 cas de transformation maligne publiés pendant cette période et seulement 33 cas (34% de cas publiés) ont été considérés comme suffisamment bien documentés ^[102].

Dans la littérature, l'évaluation du taux de transformation maligne du LPB varie de façon importante. Depuis Hallopeau, de nombreuses études rétrospectives ont été menées dans plusieurs pays, montrant une fréquence de transformation maligne allant de 0 à 10% ^[69] mais, en général, le taux dépasse rarement 2%.

Silvermann et coll. (1985) ont réalisé une étude portant sur 570 patients présentant un LPB. Après une période de suivi de 5,6 ans en moyenne, ils ont constaté que 7 patients ont développé un carcinome épidermoïde: taux de transformation maligne de 1,2% ^[92]. Murti et coll. (1986) ont publié une étude portant sur 722 patients. Après une période d'observation de 5,1 ans en moyenne, 3 cas de carcinome épidermoïde ont été observés: taux de transformation maligne de 0,4% ^[75]. Les auteurs font remarquer que l'atrophie de la muqueuse buccale la rend probablement plus sensible à l'action carcinogène du tabac. Holmstrup et coll. (1988) ont retrouvé 9 cas de carcinome épidermoïde sur 611 patients après un suivi de 7,5 ans: taux de transformation maligne de 1,5% ^[36].

Voûte et coll. (1992) ont suivi 113 patients pendant une période de 7,8 ans en moyenne: taux de transformation maligne de 2,6% ^[106]. Barnard et coll. (1993) ont présenté 241 patients suivis pendant 10 ans en moyenne; 8 ont développé un carcinome épidermoïde et 1 un carcinome in situ: taux de transformation maligne de 3,7% ^[6]. Moncarz et coll. (1993) ont suivi 280 patients: taux de transformation maligne de 2,85%. Pour ces auteurs, le LPB constitue seulement un « terrain précancéreux »: l'altération de l'épithélium le rendrait plus sensible aux facteurs carcinogènes, aux virus, aux substances irritantes... et ils notent que le risque de transformation est plus élevé pour la forme érosive du LPB, sans préciser la nature de la lésion érosive ^[73]. Silverman et coll. (1997) ont observé un taux de transformation de 3,2% sur 95 cas étudiés ^[91]. Markopoulos et coll. (1997) ont publié une étude portant sur 326 patients: après une période d'observation de 6,5 ans en moyenne, 4 patients ont développé un carcinome épidermoïde bien différencié soit un taux de transformation maligne de 1,3%. Les auteurs concluent qu'en raison du faible nombre des cas étudiés, ce taux de transformation maligne n'est pas significatif ^[60]; cette remarque peut également s'appliquer à toutes les études faites antérieurement. Lo Muzio et coll. (1998), après une étude portant sur 14 cas et une revue de la littérature, ont trouvé un taux de transformation maligne relativement plus élevé (5,32%). Dans leurs conclusions, ils proposent trois hypothèses: a) le LPB représenterait un état précancéreux et il se transformerait spontanément en carcinome épidermoïde; b) la surface altérée de l'épithélium serait plus sensible aux carcinogènes; c) le carcinome épidermoïde se développerait fortuitement sur le même site que le LPB ^[52]. En 2001, les mêmes auteurs ont publié une étude portant sur 502 patients suivis pendant une période de 5

ans. Ils retrouvent un taux de transformation encore relativement élevé (4,9%). Ils font remarquer que le taux de transformation maligne reste élevé (3,7%) même s'ils excluent 3 cas survenus chez des patients fumeurs et 3 cas où le diagnostics de LPB et celui de carcinome épidermoïde ont été posés simultanément ^[69]. Plus tard, les mêmes auteurs ont fait remarquer que les patients ayant un LPB avaient tendance à développer de multiples foyers de carcinome épidermoïde (champ de cancérisation) ^[68, 71].

Van der Meij et coll. (2003) ont suivi 173 patients: taux de transformation maligne de 1,7%. Aucun des patients ayant développé un carcinome épidermoïde ne fumait ou ne consommait de l'alcool: les auteurs en concluent que la transformation maligne fait partie de l'évolution naturelle du LPB. De plus, tous les cas de transformation sont survenus chez des patients présentant des « réactions lichénoïdes » ^[103]. Plus récemment, le même groupe a publié une étude portant sur 192 patients présentant une réaction lichénoïde et 4 d'entre eux ont développé un carcinome épidermoïde: taux de transformation maligne de 2,1% ^[101]. En 2009, Fang et coll. ont présenté les résultats d'une étude faite sur une cohorte de 2119 patients où ils ont observé 23 cas de transformation maligne: taux de transformation maligne de 1,1% ^[30]. Dans cette cohorte, plus de 50% des patients fumaient ou consommaient de l'alcool. La dernière étude publiée (2011) rapporte un taux de transformation de 2,45 % ^[9]. Les auteurs considèrent que la transformation maligne fait partie de l'histoire naturelle du LPB.

Les principales données fournies par toutes ces études sont rassemblées dans le Tab 3.

Auteurs et années	Nombre des cas	Durée moyenne du suivi	Taux de transformation maligne
Silverman et coll. 1985 ^[92]	570	5,6 ans	1,2 %
Murti et coll. 1986 ^[75]	722	5,1 ans	0,4 %
Holmstrup et coll. 1988 ^[36]	611	7,5 ans	1,5 %
Voûte et coll. 1992 ^[106]	113	7 ans	2,6 %
Barnard et coll. 1993 ^[6]	241	10 ans	3,7 %
Moncarz et coll. 1993 ^[73]	280	8 ans	2,85 %
Silverman et coll. 1997 ^[91]	95	6,1 ans	3,2 %
Markopoulos et coll. 1997 ^[60]	326	6,5 ans	1,3 %
Lo Muzio et coll. 1998 ^[52]	263	5,7 ans	5,32 %
Rajenthiran et coll. 1999 ^[82]	832	6 ans	0,8 %
Mignogna et coll. 2001 ^[69]	502	0,33 à 12 ans	3,79 %
Eisen et coll. 2002 ^[26]	723	4,5 ans	0,8 %
Van der Meij et coll. 2003 ^[103]	173	31,9 mois	1,7 %
Laeijendecker et coll. 2005 ^[48]	200	4,3 ans	1,5 %
Van der Meij et coll. 2007 ^[101]	192	55,9 mois	2,1 %
Hsue et coll. 2007 ^[37]	143	42,64 mois	2,1 %
Fang et coll. 2009 ^[30]	2119	-	1,1 %
Bermejo-Fenoll et coll. 2009 ^[7]	550	-	0,9 %
Torrente-Castells et coll. 2010 ^[99]	65	-	1,5 %
Bombeccari et coll. 2011 ^[9]	327	6,8 ans	2,45 %

Tab. 3 Taux de transformation maligne du LPB retrouvé dans les études publiées depuis 25 ans.

10. Commentaires

Le potentiel de transformation maligne du LPB n'est plus guère contesté, mais il est néanmoins difficile de l'évaluer correctement. On doit tout d'abord constater l'absence de critères universellement acceptés pour le diagnostic de LPB. Certains auteurs, comme Eisenberg, Krutchkoff et coll. et Van der Meij et coll. ^[28, 44, 101] ont proposé des critères pour essayer de bien identifier les lésions du LPB qui ne présentent pas de risque de transformation maligne. Ces critères sont récusés par certains ^[68]. Selon Eisenberg, la bilatéralité est un élément déterminant du profil clinique du LPB ^[28]. Les lésions asymétriques, plus particulièrement celles qui siègent dans les zones de prédilection du carcinome épidermoïde (plancher buccal, bords ou face ventrale de la langue, trigone rétro-molaire et voile du palais) et les lésions accompagnées ou précédées par des manifestations cutanées qui ne correspondent pas à un LP cutané (par exemple, le lupus érythémateux) doivent faire suspecter une affection différente du LPB ^[33]. Les critères histopathologiques sont également discutés. La biopsie est considérée comme un examen indispensable pour le diagnostic du LPB, mais un diagnostic se fondant uniquement sur les éléments histopathologiques est également considéré comme insuffisant ^[62].

Les données de la littérature sont discutables, car elles proviennent des cas isolés et d'études rétrospectives comportant souvent des données incomplètes. Toutes ces études sont considérées comme ayant peu de valeur mais elles ont néanmoins contribué à signaler, à confirmer et à préciser le potentiel de la transformation maligne du LPB. Pour compléter les données, quelques auteurs ont suggéré de réaliser des études prospectives, qui représentent la seule méthode pour déterminer de façon fiable le potentiel de transformation maligne des lésions du LPB, en comparant un groupe de patients atteints d'un LPB à un groupe contrôle, comprenant chacun un sous-groupe fumeurs et un sous-groupe non-fumeurs ^[33, 62].

Enfin, il faut noter qu'aucune étude ne précise le stade évolutif ou la durée d'évolution du LPB lors de la transformation maligne. De même, il n'est pas précisé si les lésions érosives sont en rapport avec une poussée d'activité pendant la phase d'état ou secondaires à l'atrophie de la muqueuse buccale caractéristique de l'état post-lichénien ^[55].

10.1. Transformation maligne et réactions lichénoïdes

La transformation maligne des réactions lichénoïdes constitue aussi un sujet de controverse. Van der Meij et coll. ont suggéré que la transformation maligne concernerait plutôt les réactions lichénoïdes: le LPB idiopathique serait une affection bénigne, car ils auraient observé une transformation maligne uniquement dans le groupe de patients présentant des réactions lichénoïdes ^[102]. A l'opposé, Mattsson et coll. n'ont pas retrouvé de transformation maligne survenant sur des réactions lichénoïdes ^[63], tandis que Larsson et Warfvinge ont observé le même taux de transformation maligne pour le LPB et les réactions lichénoïdes ^[50]. Dans la GVHD, plusieurs études montrent un taux de transformation assez élevé mais il existe de nombreux autres facteurs carcinogènes chez ces patients ^[8, 33].

10.2. Transformation maligne du LPB et tabac

Lorsqu'on aborde le sujet de la transformation maligne sur la muqueuse buccale, la notion de l'intoxication tabagique est toujours sous-jacente. Pour certains auteurs, il est impossible de différencier une transformation maligne provoquée par le tabac de celle survenant sur un LPB. En conséquence, ils proposent d'exclure les patients fumeurs de toute étude sur la

transformation maligne du LPB ^[102]. Toutefois, pour Lodi et coll., l'exclusion systématique des patients présentant un facteur de risque putatif comporte un inconvénient majeur: elle interdit l'identification de tout co-facteur de risque éventuel ^[54].

10.3. Localisation et caractéristiques de la transformation maligne dans le LPB

Dans la plupart des études, la langue constitue le site de prédilection de la transformation maligne ^[7, 33]. Par contre, Mignogna et coll. ont trouvé une prévalence de transformation significativement plus élevée sur la partie médiane du voile, les gencives et les lèvres ^[69]. Pour Rajenthiran et coll., c'est la muqueuse jugale qui représente le site où le risque de transformation maligne est le plus élevé ^[82].

Cliniquement, la transformation maligne se traduit le plus souvent par une lésion kératosique exophytique, mais quelquefois son développement est endophytique ^[52]. L'expansion ou l'évolution rapide d'une lésion doivent faire suspecter un processus de transformation maligne ^[60] mais, pour certains auteurs ^[29, 69], c'est plus la perte de l'homogénéité de la lésion que l'extension et l'apparition de symptômes qui doivent faire suspecter l'apparition d'un processus de transformation maligne. Histologiquement, il s'agit le plus souvent d'une OIN (oral intraepithelial neoplasia), d'un carcinome verruqueux ou d'un carcinome épidermoïde bien différencié.

La multiplicité des foyers de transformation maligne constitue la principale caractéristique des carcinomes épidermoïdes associés au LPB. L'étude la plus récente sur la multiplicité des foyers de transformation maligne a été publiée en 2007 par Mignogna et coll.: sur 45 cas de transformation maligne, ils ont trouvé 20 cas (45%) avec 1 seul foyer de transformation, 25 cas (55%) avec au moins 2 foyers de transformation - 9 cas (36%) avec 2 foyers, 14 cas (56%) avec 3 à 6 foyers et 2 cas (8%) avec 12 et 16 foyers de transformation maligne -. Dans 20% des cas, les foyers de transformation maligne apparaissent tous dans la même région anatomique ; dans 80% des cas, les foyers apparaissent dans des régions différentes. La fréquence élevée de localisations multiples fait suspecter un champ de cancérisation, concept introduit par Slaughter et al. en 1953. Ceci signifie que le LPB constituerait une prédisposition intrinsèque pour la transformation maligne ^[68].

10.4. Inflammation chronique et transformation maligne du LPB

Plusieurs hypothèses ont été proposées pour expliquer la transformation maligne survenant sur le LPB, mais c'est l'inflammation chronique qui semble constituer le facteur essentiel ^[90]. En effet, dans le LPB, l'inflammation chronique et la sollicitation quasi permanente du processus de cicatrisation pourraient favoriser l'augmentation du nombre des mutations génétiques et entraîner une prolifération tissulaire ^[16, 96]. La stimulation du turnover des cellules basales pourrait également favoriser la transformation maligne ^[29, 52].

L'association entre inflammation chronique-transformation maligne est connue depuis l'observation de Virchow qui, au 19^{ème} siècle, a attribué le développement de certaines tumeurs à une irritation chronique ^[5, 67]. Il existe plusieurs exemples bien connus (Tab. 4): maladie intestinale inflammatoire chronique et cancer de côlon, gastrite atrophique et cancer gastrique, reflux œsophagien et carcinome épidermoïde de l'œsophage... ^[5, 67, 77]. Sur le revêtement cutané, le risque de transformation maligne lié au lupus tuberculeux et à l'épidermolyse bulleuse dystrophique est bien connu. On retrouve plusieurs cas rapportés dans la littérature et les auteurs attribuent cette transformation maligne à l'inflammation chronique et au processus de cicatrisation, car les carcinomes se développent sur le site d'une ulcération

chronique ancienne ou encore active ^[34, 42, 58, 61, 74]. Il semble que les cancers apparaissent plus facilement sur l'extrémité des membres, la muqueuse buccale (surtout la langue) et la muqueuse du tractus gastro-intestinal supérieur ^[97]. Alors qu'aucun auteur ne conteste la nature inflammatoire chronique du LPB, on doit noter qu'il existe peu d'articles qui effectuent un parallèle entre l'inflammation chronique et la transformation maligne dans le LPB ^[55].

VIH	Lymphomes*
VHH8	Sarcome de Kaposi*
Virus Epstein-Barr	Lymphome Burkitt, cancer naso-pharyngé
Hépatites B et C	Cancer du foie
Hélicobacter pylori	Cancer de l'estomac
Schistosomiase	Cancer de la vessie
Gastrite atrophique	Cancer de l'estomac
Bronchite chronique et emphysème dus au tabac	Cancer du poumon
Œsophagite chronique	Carcinome de l'œsophage
Maladie de Bowel	Carcinome colorectal
Maladie intestinale inflammatoire chronique	Cancer du côlon
Epidermolyse bulleuse dystrophique	Carcinome épidermoïde
Lupus tuberculeux	Carcinome épidermoïde
GVHD	Lymphomes*, carcinome épidermoïde*

Tab. 4 Exemples d'une association entre inflammation chronique et transformation maligne (* l'immunodépression constitue un co-facteur important).

10.5. Mécanisme de la transformation maligne

Le mécanisme exact de la carcinogénèse n'est pas totalement élucidé et de nombreuses hypothèses ont été proposées pour expliquer cette transformation maligne. Les cellules inflammatoires associées au LPB pourraient contribuer à la formation d'un excès d'oxyde nitrique (NO) via l'expression de la synthétase inductible de l'oxyde nitrique (iNOS). Le NO produit par la iNOS réagit avec l'O₂ et donne de l'ONOO, qui induit la formation de la 8-oxo-7,8-dihydro-2-doxyguanosine (8-oxod G) et de la 8-nitroguanine dans le noyau des cellules épithéliales. La 8-oxod G favorise la mutation par substitution d'une guanine par une thymine (G-T), ce qui pourrait favoriser la carcinogénèse. Dans le même temps, la 8-nitroguanine subit une dépurination spontanée qui conduit à l'apparition de sites apuriques dans l'ADN. Ces sites apuriques peuvent également favoriser la mutation par substitution d'une guanine par une thymine: la 8-nitroguanine constitue donc aussi un facteur mutagène potentiel de l'ADN ^[33].

La contribution de l'infiltrat inflammatoire du LPB à la carcinogénèse semble très complexe.

10.5.1. Rôle de cellules inflammatoires

a) *Macrophages*

Les macrophages associés à une tumeur (tumour-associated macrophages ou TAM) peuvent stimuler le développement d'une tumeur. Le MIF (macrophage migration inhibitory factor), libéré par les macrophages, diminue la transcription de la p53, protéine considérée comme la gardienne du génome^[94], car elle favorise l'élimination des cellules mutantes par apoptose^[15, 22]. Des mutants de la p53 sont retrouvés dans plus de 60% des cancers: le blocage de la p53 par le MIF augmente le risque de développement d'un carcinome épidermoïde sur LPB. Valente et coll. ont mis en évidence une surexpression de la p53 chez les patients ayant développé un carcinome épidermoïde sur LPB, ce qui semble confirmer le rôle de la p53 dans la transformation maligne du LPB^[100]. Safadi et coll. ont également constaté une surexpression de la p53 et de la p21 chez tous les patients atteints d'un LPB^[84].

De plus, les TAMs peuvent aussi influencer l'expression des MMPs qui, en participant à la destruction et l'activation de la matrice extracellulaire, semblent contribuer au processus de carcinogénèse. A noter encore que les macrophages constituent une source importante de TNF- α , dont le rôle dans la croissance tumorale est bien connu.

b) *Mastocytes*

Lors d'un processus inflammatoire les mastocytes sécrètent une protéase spécifique qui favorise l'angiogénèse pendant les étapes pré-cancéreuses et cancéreuses^[67].

c) *Lymphocytes et réponse immunitaire*

Lors de la réponse immunitaire, l'immunité cellulaire est caractérisée par la production de TNF- α et d'INF- γ par les CD4 (Th1 cytokine profile) et l'immunité humorale par la production d'IL-4, IL-6 et IL-10 par les CD4 (Th2 cytokine profile). Lorsque l'immunité cellulaire est réduite, l'immunité humorale prédominante pourrait jouer un rôle très important dans la carcinogénèse. Dans l'infiltrat inflammatoire du LPB, on retrouve un profil mixte Th1 et Th2, ce qui conforte l'hypothèse d'une relation entre l'inflammation chronique et la transformation maligne^[77].

10.5.2. Rôle de fibroblastes

Les fibroblastes constituent une source importante de MMPs dans la région péri-tumorale, contribuant ainsi aux modifications de la matrice extracellulaire et à la croissance tumorale. La surexpression des MMPs semble corrélée à la progression tumorale et au pronostic dans plusieurs tumeurs, y compris le carcinome épidermoïde de la cavité buccale. Dans le LPB, la surexpression des MMPs favoriserait la rupture de la membrane basale et l'apoptose des kératinocytes. Une telle surexpression de MMPs a été aussi retrouvée dans la maladie de Crohn, l'hépatite chronique, l'œsophagite chronique et d'autres maladies chroniques inflammatoires^[15, 67].

10.5.3. Rôle de cytokines

a) *TNF- α*

Avec d'autres cytokines, le TNF est impliqué dans le cycle cellulaire et le contrôle de l'angiogénèse. Dans l'infiltrat inflammatoire du LPB, les cellules T produisent et sécrètent du TNF- α entraînant une surexpression des MMPs et de chimiokines qui favorise le potentiel de transformation maligne ^[5].

b) *IL-1, IL-6 et angiogénèse*

Dans l'infiltrat inflammatoire chronique du LPB, on observe une expression accrue d'IL-1 et IL-6, qui sont des facteurs pro-angiogéniques car ils peuvent stimuler la production de VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) et augmenter ainsi l'angiogénèse. Cette dernière joue un rôle important dans la croissance des tumeurs et leur potentiel d'invasion et de métastatisation ^[15, 67].

c) *Chimiokines*

Dans l'infiltrat inflammatoire du LPB, on retrouve une expression élevée des RANTES (chemokine Regulated on Activation Normal T cell Expressed and Secreted) et CCRs (receptors for chemokines) ^[67].

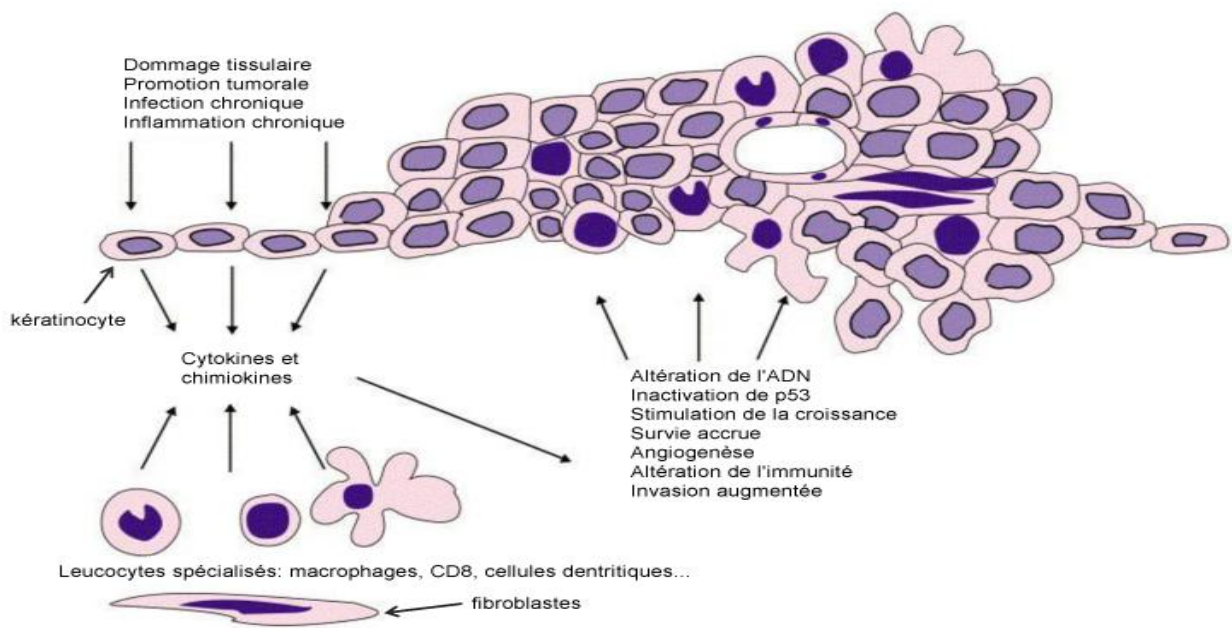


Fig. 2. L'inflammation chronique, le dommage tissulaire et l'infection chronique stimulent la sécrétion de cytokines et de chimiokines qui peuvent contribuer au développement du cancer ^[5].

D'autres facteurs intervenant dans la carcinogénèse pourraient être impliqués. L'infection candidosique est fréquente et récidivante dans le LPB, or il a été démontré que le *Candida albicans* participe à la catalyse de N-nitrosobenzyl-méthylamine et éventuellement à la

transformation maligne. Ce carcinogène, combiné à une synthèse élevée d'ARN dans l'épithélium pendant le processus de dégradation-cicatrisation lié au LPB, constitue probablement un environnement favorable pour le développement d'un clone malin. L'inflammation liée à la candidose buccale pourrait également participer au processus de transformation maligne.

L'immunosuppression augmente aussi le risque, mais le rôle de l'immunodépression ou d'un traitement immunosuppresseur dans la transformation maligne n'est toujours pas démontré [32].

Enfin le rôle de l'infection virale dans la transformation maligne a récemment été suspecté en raison de la présence élevée de HPV dans les lésions buccales du LPB. Cette présence a été démontrée par immunohistochimie et PCR. Le rôle des HPV dans la carcinogénèse buccale a été suggéré pour la première fois par Syrjänen et coll. en 1988 [98]. Marini et coll. ont retrouvé du HPV 16 dans 84% des HPV ADN-tumeurs positives. Toutefois, le rôle de l'HPV n'a pas encore été très étudié [59].

10.6. Rôle des protéines comme biomarqueurs du risque de transformation maligne

Mis à part le rôle de la p53 décrit précédemment, il existe d'autres protéines intervenant dans la transformation maligne. Les cyclo-oxygénases (COX) 1 et 2 sont deux protéines qui interviennent dans la transformation de l'acide arachidonique en prostaglandines. La COX-2 est normalement indétectable dans les tissus sains, mais elle apparaît lors de l'inflammation. Plusieurs études ont montré qu'il existe une surexpression de la COX-2 dans le carcinome épidermoïde et les précurseurs du carcinome épidermoïde. La COX-2 joue un rôle majeur dans certaines étapes importantes de la carcinogénèse, comme l'angiogénèse et l'apoptose. Les prostaglandines participent également au processus de l'angiogénèse, de la prolifération cellulaire, de l'invasion tumorale et du développement des métastases. Lysitsa et coll. ont montré qu'il y avait une surexpression importante de la COX-2 dans toutes les étapes d'évolution du LPB, et que l'expression de la COX-2 ne semblait pas être influencée par le tabagisme. Les auteurs ont suggéré que la surexpression de la COX-2 dans le LPB pourrait jouer un rôle important dans la transformation maligne [56].

Selon de Sousa et coll., les anomalies de l'expression de protéines en relation avec la prolifération cellulaire et l'apoptose seraient un bon indicateur du potentiel de transformation maligne du LPB. Dans leurs études, ils ont retrouvé une surexpression de la p53, de la PCNA (proliferating cell nuclear antigen) et de la bcl-2, et une sous-expression de la bax, qui constituent des éléments essentiels pour le développement du cancer [19-21]. La surexpression de la Ki67 a aussi été proposée par d'autres auteurs comme un biomarqueur du risque de transformation maligne [1].

Chaiyarit et coll. ont constaté une diminution de l'expression de la survivine et de la HSP90 dans le LPB [14]. La survivine est un inhibiteur de l'apoptose qui intervient dans la division cellulaire. La HSP90 (heat shock protein 90) est un chaperon moléculaire qui est impliqué dans la maturation des protéines. Plusieurs études confirment l'existence d'anomalies de l'expression de la survivine et de la HSP90 dans plusieurs maladies inflammatoires chroniques. Pour Chaiyarit et coll., la persistance de l'inflammation chronique du LPB pourrait avoir des effets biologiques sur l'expression et la localisation de la survivine et de la HSP90 [14].

Enfin, une étude récente suggère que la podoplanine et l'ABCG2 (ATP-binding cassette, G2 subfamily) sont des indicateurs du risque de transformation maligne du LPB. La podoplanine

est une glycoprotéine et l'ABCG2 une protéine transporteuse ; elles sont fréquemment retrouvées dans certains types de carcinomes. Les auteurs pensent que le risque de transformation est plus élevé lorsqu'il existe une co-expression de la podoplanine et de l'ABCG2^[88].

11. Présentation des 6 cas

11.1. Cas n° 1: Mme MZ

Cette patiente, née en 1948, est venue consulter en mai 1993 pour des lésions kératosiques étendues de la muqueuse buccale, caractéristiques d'un LPB. Les lésions touchaient le dos de la langue, la face interne des joues et la fibromuqueuse gingivale dans son ensemble (Fig. 3 et 4); il existait une plaque verruqueuse sur le versant lingual de la fibromuqueuse gingivale dans la région 33-34. Le diagnostic du LPB avait déjà été confirmé aux Etats-Unis par plusieurs biopsies. Il a été conseillé à la patiente d'éliminer tous les facteurs favorisants: bains de bouche, tabac, piments... et d'effectuer des examens de contrôle tous les 6 mois.

En avril 1994, la patiente a consulté pour une lésion verruqueuse suspecte sur la face ventrale de la langue; il lui a été conseillé d'en réaliser l'exérèse mais elle n'a jamais pris rendez-vous.

En juin 1999, elle est venue consulter pour une lésion suspecte sur le bord droit de la langue qui semblait d'origine traumatique. En juillet et août 1999, pour des douleurs (régions de la 27 et de la 37) dues à une atteinte parodontale favorisée par le LPB; l'ulcération linguale avait totalement disparu. En mars 2003, l'exérèse d'une tumeur gingivale dans la région de la 43 (Fig. 5) a été effectuée. L'examen histopathologique a confirmé qu'il s'agissait d'un carcinome verruqueux de grade II (Fig. 7). Il a alors été conseillé à la patiente de venir pour un examen de contrôle tous les 3 mois. Jusqu'en février 2005, il n'y a pas eu de signes de récurrence de la tumeur gingivale ou d'apparition d'un nouveau foyer de transformation maligne. En avril 2005, la patiente a consulté pour une érosion du bord droit de la langue associée à une candidose buccale. En mai 2005, l'apparition d'une petite ulcération médio-linguale a fait suspecter un deuxième foyer de transformation maligne. La biopsie prévue pour le début du mois de juin n'a pas été réalisée car la lésion a régressé spontanément. En octobre 2005, la patiente a consulté spontanément car l'évolution de la cicatrisation après l'extraction de la 26, faite 15 jours plus tôt par son médecin-dentiste traitant, ne lui paraissait pas satisfaisante. L'aspect faisait évoquer un retard de cicatrisation avec comblement de l'alvéole par du tissu de granulation. Des soins locaux ont été réalisés: curettage de l'alvéole, application d'acide trichloracétique et conseils d'hygiène bucco-dentaire. Lors de l'examen de contrôle début novembre 2005, il existait une lésion exophytique sur la crête alvéolaire dans la région de la 26 (Fig. 6). La lésion a été biopsiée mais l'examen histopathologique ne permettait pas de trancher entre un carcinome épidermoïde invasif ou une hyperplasie pseudo-carcinomateuse. Le CT-scan et l'IRM ont mis en évidence une sinusite maxillaire bilatérale avec suspicion d'aspergillose dans le sinus maxillaire gauche.

En janvier 2006, la patiente a développé deux nouvelles lésions (langue et palais) faisant suspecter des foyers de transformation maligne. Les biopsies ont confirmé le diagnostic de carcinome épidermoïde bien différencié pour la lésion palatine (muqueuse gingivale dans la région de la 26) (Fig. 8) et d'un carcinome verruqueux sur la langue. Le bilan d'extension de

la lésion palatine a montré que le carcinome épidermoïde intéressait également le sinus maxillaire sous-jacent. Il était difficile de dire s'il s'agissait initialement d'un carcinome épidermoïde du sinus s'extériorisant par l'alvéole de la 26 ou d'un carcinome épidermoïde de la crête alvéolaire ayant envahi le sinus au travers de l'alvéole de la 26. Ce carcinome épidermoïde a été traité par une hémimaxillectomie gauche.



Fig. 3. Lésions kératosiques étendues de la fibromuqueuse gingivale, plus marquée dans la région vestibulaire supéro-antérieure.



Fig. 4. Lésion kératosique étendue, intéressant tout le dos de la langue.



Fig. 5. Carcinome verruqueux de grade II sur la gencive mandibulaire dans la région de la 43.



Fig. 6. Trois mois après l'extraction de la 26, on observe une lésion exophytique comblant l'alvéole de la 26 et une lésion exophytique contiguë sur le versant palatin de la fibromuqueuse gingivale; cette double localisation plaide en faveur d'une attente initiale gingivale avec extension au sinus maxillaire sus-jacent.

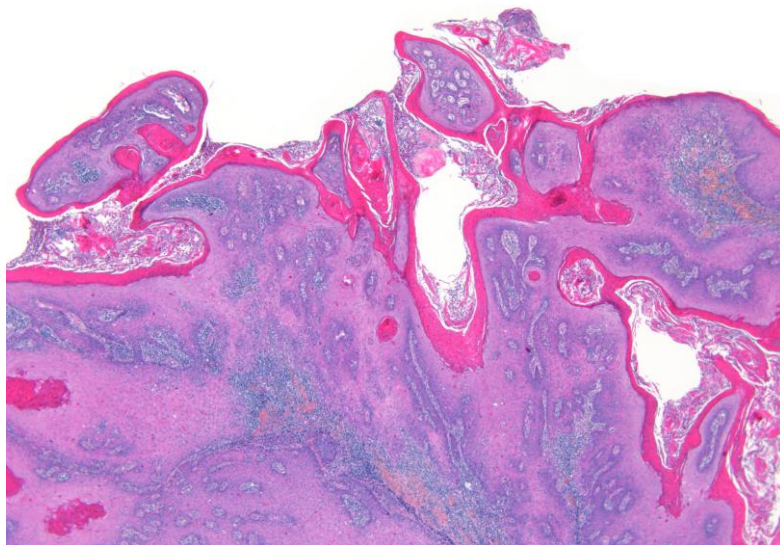


Fig. 7. La lésion gingivale est constituée par une prolifération épithéliale papillomateuse, à la fois exophytique et endophytique. L'épithélium présente en surface une épaisse couche de parakératose qui s'invagine profondément au sein des cryptes envahissant le chorion. Cet aspect est caractéristique d'un carcinome verruqueux de grade II. (H-E-S x 4)

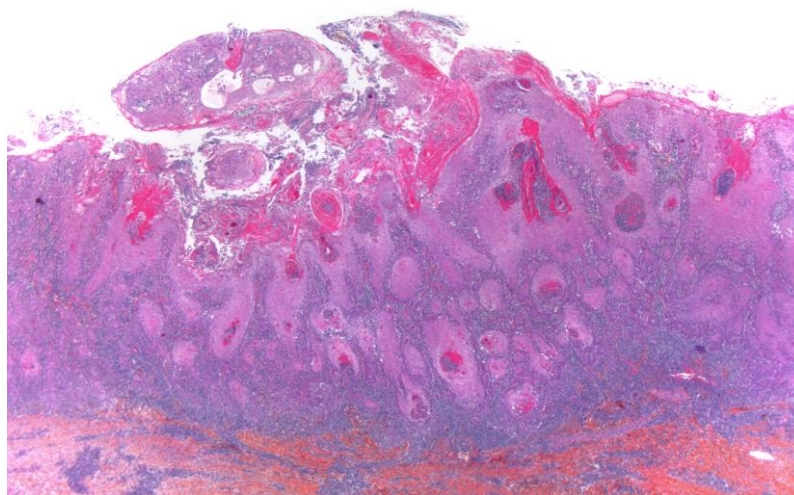


Fig. 8. Biopsie de la lésion palatine: carcinome épidermoïde bien différencié, invasif, de type végétant en surface avec présence de quelques projections papillaires exophytiques. Les atypies sont modérées, les mitoses peu nombreuses et le stroma est le siège d'un infiltrat inflammatoire très dense. (H-E-S x 3,2)

11.2. Cas n° 2: Mme DC

Cette patiente, née en 1945, qui n'a jamais fumé, présentait un LP cutanéomuqueux évoluant depuis 1974, avec atteinte du tronc et des membres (Fig. 9). Elle est venue consulter en septembre 1993, pour des douleurs linguales. Lors de l'examen endo-buccal, on observait des lésions buccales caractéristiques d'un LPB au stade scléro-atrophique : dépapillation du dos de la langue avec une kératose diffuse verruqueuse, plages érythémateuses et kératosiques occupant une grande partie du bord gauche de la langue, effacement des vestibules (Fig. 10). Sur le tiers postérieur gauche du dos de la langue, il existait une plage bien limitée où la kératose était plus épaisse ; sur la partie antérieure de cette plage, on observait une tumeur papulaire, de 5 mm de diamètre, avec une surface finement papillomateuse, située à 1 cm du bord gauche de la langue, juste en avant du V lingual. L'examen histopathologique de la pièce d'exérèse a montré qu'il s'agissait d'un carcinome verruqueux de grade I. Il a été conseillé à la patiente de faire des examens de contrôle tous les 6 mois.



Fig. 9. Lésions cutanées, papulaires, prurigineuses, sur la face antérieure du poignet gauche, caractéristiques d'un LP cutané.



Fig. 10. Dépapillation de la langue associée, à une kératose faisant évoquer un état post-lichénien. Sur le tiers postérieur gauche, la kératose est plus épaisse et il existait une tumeur de forme papuleuse avec une surface finement papillomateuse (carcinome verruqueux de grade I, septembre 1993).

En janvier 1995, la patiente a consulté pour une ulcération superficielle, douloureuse, sur la moitié antérieure du bord gauche de la langue qui a été traitée par des injections sous-lésionnelles de corticoïdes (Dépo-Médrol Lidocaine®) et un traitement antifongique (Nizoral®). L'ulcération a régressé en 2 mois. En mai 1996, une petite tumeur de 5 mm de diamètre a été découverte sur le dos de la langue, située 5 mm en arrière de la précédente et plus proche du bord de la langue, avec quelques érosions en périphérie (Fig. 12). L'examen histopathologique de la pièce d'exérèse a montré qu'il s'agissait d'un carcinome verruqueux de grade II sur une OIN 1 (Fig. 11).

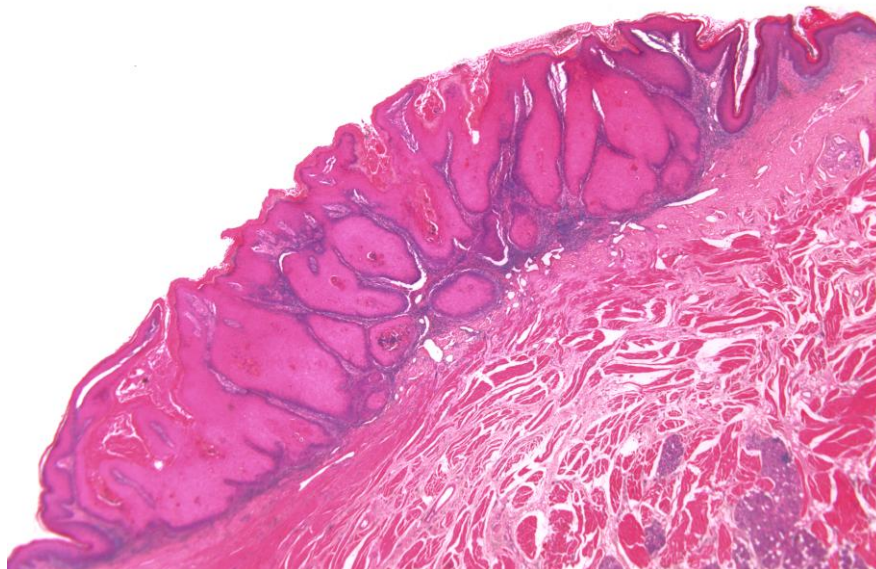


Fig. 11. Carcinome verruqueux de la langue comportant une prolifération tumorale de surface formant quelques projections papillaires exophytiques et surtout de volumineuses masses épithéliales, plus ou moins arrondies, le plus souvent centrées par une crypte contenant de la kératine. En périphérie de la lésion, la muqueuse est atrophique (état post-lichénien) avec une transformation maligne au stade initiale (OIN1). (H-E x 2)

En juillet 1996, la patiente est venue consulter pour une nouvelle érosion douloureuse sur la moitié antérieure du bord gauche de la langue qui a été traitée par des corticoïdes topiques (Kenacort A Orobace®). En septembre 1996, la patiente a présenté un nouvel épisode douloureux (bord gauche de la langue et joue gauche) traités par des injections sous-lésionnelles de corticoïdes (Dépo-Médrol Lidocaine®). Lors de l'examen, une nouvelle lésion située en arrière des deux carcinomes verruqueux précédents, a été découverte. L'examen histopathologique de la pièce d'exérèse a montré qu'il s'agissait d'un nouveau carcinome verruqueux. En février 1997, il n'y avait pas de nouvelles lésions buccales, mais la patiente présentait une éruption cutanée et un nouvel épisode du prurit vulvaire; ce dernier évoluait depuis 4-5 ans et était traité par Andractim®. En mars 1997, elle a développé un carcinome in situ vulvaire sur LP.

En avril 1997, la patiente a été adressée par son dermatologue pour une lésion de 3 mm de diamètre, douloureuse, siégeant près du bord gauche de la langue, à 1cm de la pointe (Fig. 13). L'examen histopathologique a montré qu'il s'agissait d'un carcinome épidermoïde invasif, bien différencié. En raison d'une exérèse insuffisante, une reprise chirurgicale a été effectuée un mois plus tard.

En août 1997, la patiente a présenté des lésions suspectes toujours dans la même région. Une exérèse plus large a été effectuée (Fig. 14) et l'examen histopathologique a montré qu'il s'agissait d'une récurrence du carcinome épidermoïde lingual précédent et que les limites de l'exérèse passaient en tissu sain. En septembre 1997, on observait l'apparition de ganglions submandibulaires et sous-digastriques controlatéraux, de petite taille et mobiles, dont l'évolution n'a pas été influencée par un traitement antibiotique. La patiente présentait un nodule lingual douloureux sur l'extrémité antérieure de la cicatrice de l'exérèse réalisée sur le bord antérieur gauche de la langue. La biopsie a montré qu'il s'agissait d'une nouvelle récurrence du carcinome épidermoïde du bord gauche de la langue. En octobre 1997, une

hémiglossectomie et un curage ganglionnaire bilatéral ont été réalisés. Le compte rendu histopathologique a montré qu'il s'agissait d'un carcinome épidermoïde de langue sur LPB (pT1N2cMx). L'évidement ganglionnaire radical droit comportait 13 métastases ganglionnaires en rupture capsulaire tandis que l'évidement fonctionnel gauche a montré 4 ganglions métastatiques, également en rupture capsulaire. La radiothérapie a été mal tolérée par la patiente qui a développé une radiomucite buccale de grade III avec une dysphagie de grade II et une perte pondérale d'environ 4 kg. Peu avant la fin de la radiothérapie, la patiente a présenté une métastase sus-claviculaire gauche avec altération de l'état général. Elle a refusé une chimiothérapie adjuvante et elle a préféré avoir recours aux médecines parallèles. Elle est décédée en juin 1998.



Fig. 12. 2^{ème} localisation: carcinome verruqueux de grade II sur une plaque d'OIN 1 (mai 1996). Noter la disparition de la plaque kératosique et la modification de l'aspect de la moitié antérieure du bord gauche de la langue où une plaque érosive s'est développée au milieu de la plaque kératosique.



Fig. 13. 3^{ème} localisation: carcinome épidermoïde différencié, invasif sur le bord antérieur gauche de la langue.



Fig. 14. Pièce d'exérèse de la récidence du carcinome épidermoïde lingual précédent.

11.3. Cas n° 3: Mme PE

Cette patiente, née en 1913, qui n'a jamais fumé, a consulté en juillet 1990. Elle était atteinte d'un LPB agressif, associé à multiples localisations cutanéomuqueuses dont l'évolution a commencé en 1978 par une atteinte jugale; elle présentait également des lésions du cuir chevelu (Fig. 15), un LP vulvaire, un LP œsophagien et une hépatite B ancienne; la sérologie pour l'hépatite C était négative. Lors de la consultation initiale, on observait une ulcération jugale droite et une lésion sur le bord gauche de la langue évoluant depuis quelques semaines (Fig. 16). Le prélèvement mycologique a confirmé l'existence d'une candidose buccale. La patiente a été traitée par une corticothérapie systémique (Prednisone® 1mg/kg/j x 5 j) et un traitement antifongique (Nizoral®).

De 1990 à 1996, la patiente a consulté plusieurs fois (en moyenne 3 à 6 fois par an) pour l'apparition d'ulcérations en rapport avec son état post-lichénien. Les sites les plus souvent atteints étaient les bords de la langue, le dos de la langue et les joues (Fig. 17). Les lésions buccales, principalement à type d'ulcération sur la langue et d'érosion sur les joues, ont été traitées par corticothérapie systémique, antifongiques et injections sous-lésionnelles de corticoïdes lorsque les lésions étaient peu nombreuses. En janvier 1996, on a constaté une nouvelle poussée d'activité de son LPB avec des lésions génitales, œsophagiennes et sur le cuir chevelu (plages d'alopecie). En mars 1996, elle a développé un carcinome épidermoïde in situ du tiers supérieur de l'œsophage et un carcinome in situ vulvaire (VIN 3). L'atteinte digestive qui se traduisait par une dysphagie a entraîné rapidement une perte de poids (4 kg). En raison de l'âge de la patiente (83 ans) et de ses antécédents cardio-vasculaires (infarctus en 1989), le traitement par laser a semblé le plus approprié. Les ulcérations sur les bords gauche et droit de la langue étaient toujours présentes.

En décembre 1996, le carcinome épidermoïde de l'œsophage a récidivé en prenant une forme végétante. Une exérèse chirurgicale a été réalisée. L'examen histopathologique a montré un carcinome épidermoïde moyennement différencié (pT1N0Mx), bourgeonnant, infiltrant la sous-muqueuse, associé à des lésions de dysplasie et de carcinome in situ sur la muqueuse œsophagienne péri-tumorale; les ganglions péri-œsophagiens étaient envahis. Les ulcérations sur les bords de la langue étaient toujours présentes; la lésion droite avait régressé, la lésion gauche était inchangée.

En juin 1997, la patiente avait perdu 15 kg. Les ulcérations sur les bords gauche et droit de la langue qui étaient toujours présentes et douloureuses, ont été traitées par plusieurs injections sous-lésionnelles de corticoïdes, espacées d'une semaine (Fig. 17 et 18). En septembre 1997, les ulcérations linguales étaient toujours présentes, mais non douloureuses; en l'absence de signes de transformation maligne, il n'a pas été réalisé de biopsie.

En mai 1998, l'examen clinique a montré des ulcérations médio-jugales vestibulaires supérieures et inférieures; celles sur les bords de la langue étaient toujours présentes. L'aspect de la lésion du bord droit faisait suspecter une transformation maligne. Elle a été biopsiée en juin 1998 et l'examen histopathologique a montré qu'il s'agissait d'une OIN 2 sur un état atrophique post-lichénien de la langue, avec présence de remaniements inflammatoires chroniques.

En mars 2000, les ulcérations jugales et linguales et la VIN 3 étaient stables depuis 3 ans environ. La patiente étant peu favorable à une intervention chirurgicale, on s'est limité à une surveillance des lésions. En septembre 2000, l'ulcération du bord droit de la langue s'était

étendue et mesurait 4x2 cm; l'ulcération superficielle n'avait pas évolué mais elle siégeait maintenant au centre d'une plaque érythémateuse, à limites nettes, évoquant une érythroplasie de Queyrat. La lésion a été excisée et l'examen histopathologique a montré une OIN de haut grade avec un aspect lichénoïde de la muqueuse linguale adjacente (Fig. 19). La patiente, âgée de 87 ans, ne s'est pas présentée à l'examen de contrôle suivant. Elle est décédée en août 2004.



Fig. 15. Petite plaque d'alopecie secondaire au lichen plan du cuir chevelu.



Fig. 16. Etat post-lichénien sur la joue droite associant kératose et érythème.

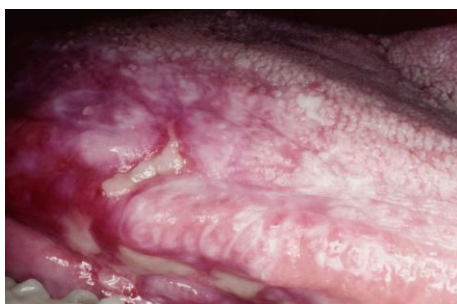


Fig. 17. Etat post-lichénien sur le bord droit de la langue se traduisant par une association de plages kératosiques et érythémateuses. Sur l'extrémité antérieure de la plaque érythémateuse, on observe un enduit fibrinoleucocytaire recouvrant une ulcération superficielle.



Fig. 18. Aspect identique sur le bord gauche de la langue.

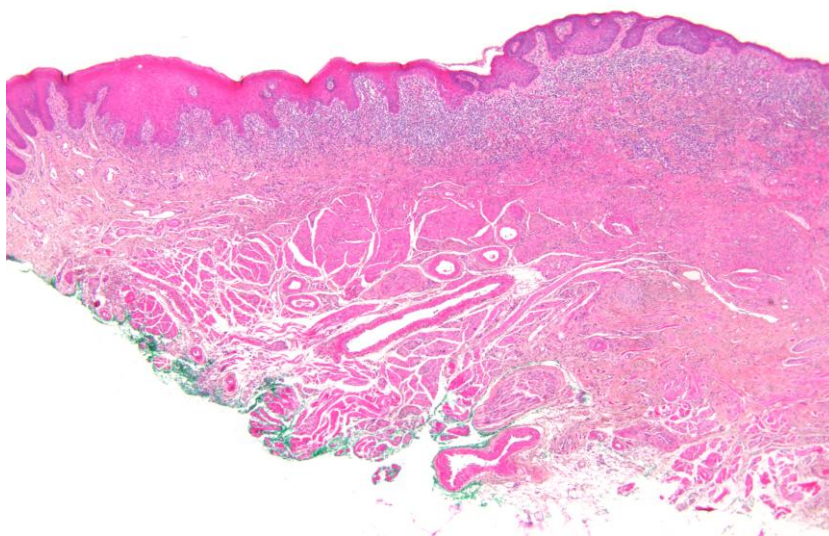


Fig. 19. Biopsie de la lésion du bord droit de la langue: OIN de haut grade caractérisée par des altérations architecturales de l'épithélium intéressant plus de deux tiers de la hauteur épithéliale. Il existe un infiltrat inflammatoire à prédominance lymphocytaire dans le chorion sous-jacent qui est, par endroits, épaissi et hyalinisé. (H-E x 4)

11.4. Cas n°4: M. MA

Ce patient, né en 1920, qui n'a jamais fumé, a consulté en novembre 1984 pour un remaniement de la muqueuse buccale caractéristique d'un LPB atrophique. Il a été conseillé au patient d'éliminer tous les facteurs irritatifs ou agressifs et d'effectuer régulièrement des examens de contrôle.

En août 1985, l'état post-lichénien de type scléro-atrophique se traduisait par une perte de la souplesse de la muqueuse de la joue droite, une ulcération sur le bord droit de la langue et des lésions érosives sur la joue gauche et la gencive vestibulaire à hauteur de la 37. En juin 1987, le patient présentait une lésion jugale et vestibulaire gauche, suspecte et à hauteur de la 35. Il s'agissait d'une lésion discrètement ulcéro-bourgeonnante, indurée et saignante au contact, qui mesurait environ 3 cm dans son grand axe, associée à une petite adénopathie submandibulaire gauche mobile. L'examen histopathologique a montré qu'il s'agissait d'un carcinome épidermoïde moyennement ou bien différencié sur LPB (T2N0M0). Le traitement, uniquement chirurgical, a comporté l'exérèse carcinologique de la tumeur (exérèse de la tumeur, extraction des molaires et ablation de l'os alvéolaire) avec greffe de peau et évidement ganglionnaire cervical gauche partiel.

Le patient est venu plus ou moins régulièrement en consultation de contrôle et, 12 ans plus tard, en octobre 1999, on observait une ulcération sur le tiers postérieur du bord gauche de la langue (Fig. 21). Elle a été initialement considérée comme une lésion d'origine traumatique, la prothèse inférieure a donc été retouchée. L'ulcération était accompagnée d'une petite adénopathie sous-digastrique gauche, mobile. Après une semaine, l'évolution semblait favorable: on constatait une diminution de la taille de l'ulcération et du ganglion. En novembre 1999, l'ulcération avait de nouveau augmenté de taille; une biopsie a été effectuée.

L'examen histopathologique a montré qu'il s'agissait d'un carcinome épidermoïde moyennement différencié, kératinisant (pT1N0M0) (Fig. 23). Une glossectomie partielle au laser CO2 a été réalisée.

En mai 2002, il y avait de nouveau une petite ulcération linguale sur le tiers postérieur du bord gauche de la langue, sans caractère suspect. En septembre 2002, l'ulcération avait disparu, mais un érythème de 3 mm de diamètre et une plaque kératosique, verruqueuse, de 4 mm de diamètre étaient apparus, toujours dans la même région. L'exérèse de la lésion linguale a été réalisée et l'examen histopathologique a montré qu'il s'agissait d'une OIN de bas grade (OIN 1).

Au cours de l'année suivante, le patient est venu 5 fois pour des examens de contrôle. Les lésions kératosiques et érosives, liées à son état post-lichénien, se modifiaient régulièrement mais sans jamais prendre un caractère suspect.

En juin 2004, on observait une plaque kératosique, verruqueuse sur le bord gauche de la langue, juste en avant des papilles foliées, qui s'étendait vers le plancher buccal. La lésion a été excisée et l'examen histopathologique a montré qu'il s'agissait d'une kératose verruqueuse sur un état post-lichénien, entourée par une OIN de bas grade.

Le patient est toujours suivi régulièrement pour son état post-lichénien et la réadaptation de sa prothèse (Fig. 22). Lors du dernier examen de contrôle, en juin 2010, il n'y avait pas de lésions buccales suspectes ni d'adénopathies cervico-faciales.

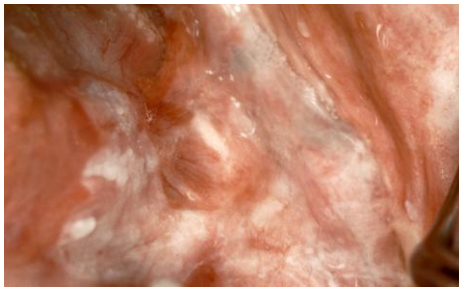


Fig. 20. Etat post-lichénien comportant par un remaniement scléro-atrophique de la muqueuse jugale gauche (kératose de surface et perte de souplesse).

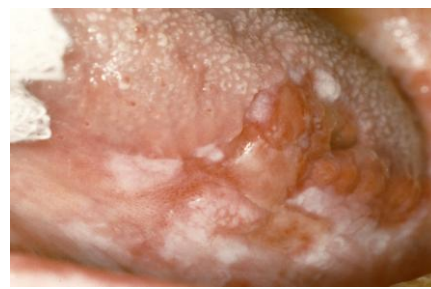


Fig. 21. Large plaque associant kératose et ulcération superficielle, occupant le tiers postérieur du bord gauche de la langue; l'ulcération correspond à un carcinome épidermoïde moyennement différencié (pT1N0M0).



Fig. 22. Etat post-lichénien: kératose étendue et irrégulière occupant le tiers postérieur du bord gauche de la langue, débordant sur la face ventrale et le plancher buccal, rejoignant la kératose de la crête alvéolaire et du vestibule, où s'est développé le premier carcinome épidermoïde.

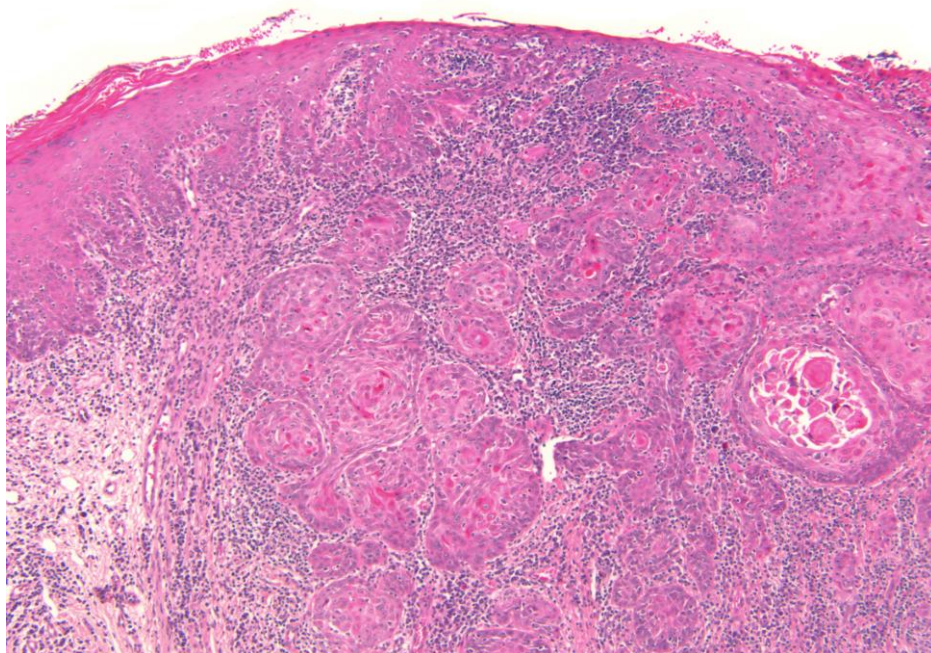


Fig. 23. Carcinome épidermoïde ulcéré, moyennement différencié, envahissant les fibres musculaires sous-jacentes, sous forme de travées ou d'îlots. La tumeur est associée à un infiltrat inflammatoire à prédominance lymphocytaire. (H-E x 10)

11.5. Cas n°5: Mme GI

Cette patiente, née en 1967, a été traitée en 1984 pour un LP cutané avec des lésions sur les coudes et les chevilles; on ne retrouve aucune notion d'atteinte buccale ou vulvaire lors de l'apparition du LP. Elle avait une anamnèse familiale complexe avec plusieurs cas de cancers, de lichen plan et de psoriasis.

En décembre 1996, la patiente, qui n'a jamais fumé, a consulté pour une ulcération jugale droite douloureuse. A l'examen, on observait une kératose étendue intéressant la face interne des deux joues et la fibromuqueuse gingivale vestibulaire, surtout dans les régions molaires supérieures droite et gauche, la commissure intermaxillaire gauche et le voile du palais adjacent. L'ulcération jugale droite a été traitée par une injection sous-lésionnelle des corticoïdes. Après un mois, l'évolution était favorable, mais il persistait une petite érosion; une nouvelle injection a été effectuée. Pendant 3 ans, il y a eu de nombreux examens de contrôle et on a pu observer de fréquentes ulcérations superficielles qui ont toujours évolué favorablement après une corticothérapie systémique ou des injections sous-lésionnelles de corticoïdes; l'ulcération jugale droite initiale était toujours présente.

En septembre 1999, il existait une lésion bourgeonnante de 1 cm de diamètre, douloureuse, saignante au contact, siégeant sur le trigone rétro-molaire gauche et le vestibule adjacent, évoluant depuis 2 mois. Une biopsie a été réalisée et l'examen histopathologique a montré qu'il s'agissait d'un carcinome épidermoïde invasif, moyennement différencié et kératinisant, sur un état post-lichénien (T1N0M0). L'exérèse tumorale a été réalisée dans le service de Chirurgie cervicofaciale de l'Hôpital cantonal de Genève en octobre 1999. En novembre 1999,

la 37 a été extraite afin d'effectuer un complément d'exérèse car la limite de l'exérèse tumorale était insuffisante à ce niveau.

A plusieurs reprises, la patiente a eu des injections sous-lésionnelles de corticoïdes pour traiter des ulcérations post-lichéniennes récidivantes, en particulier celle de la joue droite. En avril 2000, la patiente est venue consulter en urgence car elle avait remarqué la présence depuis quelques jours d'un ganglion submandibulaire gauche, mobile, légèrement sensible, mesurant 1 cm de diamètre. A l'examen endo-buccal, il n'y avait aucun signe de récurrence ni aucun nouveau foyer de transformation maligne. Un CT-scan et un examen cytologique ont été effectués début juin 2000: les résultats ont confirmé qu'il s'agissait d'une métastase ganglionnaire du carcinome épidermoïde traité en 1999. Un évidement ganglionnaire cervical triangulaire gauche a été réalisé. L'examen histopathologique a montré 3 métastases ganglionnaires, dont une en rupture capsulaire dans la région sous-mentonnière. Une radiothérapie complémentaire (66,4 Gy sur les aires ganglionnaires cervicales gauches) a été réalisée en 36 séances. Peu de temps après la fin de la radiothérapie, elle a développé un carcinome épidermoïde sur LPB de la face interne de la joue gauche (T1N0M0).

Au cours du second semestre 2000, une kératose s'est formée sur le voile du palais et sur la tubérosité gauche avec apparition d'une douleur en arrière de la 27. En janvier 2001, il y a eu une régression de la symptomatologie et les lésions kératosiques apparues récemment étaient stables; il n'y avait pas de signes de récurrence locale ni de nouveaux foyers de transformation maligne. En décembre 2001, la kératose médio-jugale gauche était devenue verruqueuse avec deux petites plaques érythémateuses dans sa moitié postérieure (Fig. 25). La biopsie a montré qu'il s'agissait d'une OIN de haut grade sur la totalité du prélèvement. Sur la joue gauche, il y avait aussi une plaque kératosique, mais une nouvelle biopsie n'a pas été jugée indispensable (Fig.24).

En avril 2002, la patiente a de nouveau consulté car elle avait découvert une tumeur jaunâtre, sous-muqueuse, sur le versant labial du vestibule en regard de la 23, associée à une plaque kératosique. L'examen histopathologique de la pièce d'exérèse tumorale a montré qu'il s'agissait d'un carcinome épidermoïde invasif, moyennement différencié, et que les limites de l'exérèse passaient en tissu tumoral (Fig. 29). Une reprise chirurgicale a été effectuée en juin 2002. En août 2002, la lésion médio-jugale gauche, évoluant depuis 3-4 mois, était devenue légèrement douloureuse (Fig. 26); la biopsie a montré une OIN de haut grade.

En octobre 2002, on observait une lésion papuleuse, arrondie, de 4 mm de diamètre, jaunâtre, surélevée, dans le fond du vestibule supérieur gauche, juste en arrière de l'exérèse précédente (Fig. 27). L'examen histopathologique a montré qu'il s'agissait d'un nouveau carcinome épidermoïde différencié. L'exérèse chirurgicale a été effectuée en décembre 2002.

En mai 2003, on notait l'apparition d'une lésion papillomateuse, friable, dans le fond du vestibule supérieur gauche. L'examen histopathologique de la pièce d'exérèse a montré qu'il s'agissait d'un carcinome épidermoïde différencié, micro-invasif. En juin 2003, on remarquait l'apparition d'un érythème autour de la 27, une érosion jugale en regard de la 36 et la cicatrice dans le vestibule supérieur gauche était devenue fibreuse. Cette dernière représentait un nouveau foyer de transformation maligne: le carcinome épidermoïde envahissait le chorio profond de la muqueuse jugale et de la muqueuse vestibulaire adjacente.

En février 2004, la patiente est venue pour l'extraction de la 27, devenue mobile et douloureuse, et pour des douleurs évoluant depuis quelques semaines dans les régions sous-mentale et submandibulaire droites. Dans la région sous-mentale, il existait une infiltration rétro-symphysaire, paramédiane droite, fixée à la mandibule. Le CT-scan du massif facial a montré un ganglion sous-mentonnier de 1,2 cm de diamètre, 2 ganglions submandibulaires droits et un ganglion jugulaire supérieur droit mesurant chacun 0,8 cm de diamètre; l'examen

cytologique effectué sur le ganglion sous-mentonnier n'a pas montré de cellules malignes. Le traitement, effectué en mars 2004, a comporté une exérèse de la région jugale postérieure, du vestibule postéro-supérieur gauche et du trigone rétro-molaire gauche, complétée par une adénectomie sous-mentale. L'examen histopathologique a confirmé l'existence d'un carcinome épidermoïde bien différencié, invasif. En août 2004, on observait une récurrence se manifestant par une lésion érythémateuse, framboisée, saignante au contact, située en regard de la 26. De plus, un nodule était apparu dans le vestibule à hauteur de 25 et 26. L'intervention chirurgicale effectuée en septembre 2004 a comporté l'extraction de la 26, l'exérèse de la lésion de la muqueuse gingivale vestibulaire jusqu'à la région rétro-tubérositaire, et de la muqueuse jugale adjacente. Une greffe de peau a été réalisée. L'examen histopathologique a confirmé qu'il s'agissait d'un carcinome épidermoïde bien différencié invasif.

En novembre 2004, on observait l'apparition d'une tumeur vestibulaire postéro-supérieure gauche occupant le fond du vestibule, probablement due à un glissement de la greffe de peau. Cette tumeur a été excisée et l'examen histopathologique a confirmé son origine épithéliale mais il a aussi révélé l'existence d'un carcinome épidermoïde bien différencié, invasif sous-jacent. Une cytoponction du ganglion parotidien gauche découvert lors du CT-scan a été réalisée; il n'y avait pas de cellules malignes dans le ganglion parotidien.

En janvier 2005, après la découverte de nouvelles lésions, la patiente a subi une nouvelle intervention chirurgicale: maxillectomie postéro-latérale gauche, résection de la muqueuse du vestibule et de la joue gauches avec greffe de peau (Fig. 28). L'examen histopathologique a montré deux foyers de carcinome épidermoïde invasif, moyennement différencié, kératinisant (pT2N0Mx) avec infiltration tumorale de la boule de Bichat. En septembre 2005, on a observé l'apparition d'une adénopathie intraparotidienne métastatique traitée par parotidectomie radicale gauche avec sacrifice du nerf facial, puis greffe du nerf sural. Le traitement chirurgical a été complété par une radiothérapie et une chimiothérapie concomitante (3 cures de cisplatine).

En décembre 2006, la patiente a consulté pour des douleurs dans la région du bord basilaire gauche de la mandibule, dans la région antérieure de l'insertion basse du masséter; l'examen a conclu à une tendinite d'insertion. Lors de cet examen, on a découvert une lésion ulcéro-bourgeonnante rétro-commissurale gauche faisant suspecter un nouveau foyer de transformation maligne. L'examen histopathologique de la pièce d'exérèse a montré qu'il s'agissait d'un carcinome épidermoïde différencié, invasif, ulcéré (Fig. 28).

En août 2007, lors d'un examen de contrôle, on notait la présence d'une lésion érythémateuse et douloureuse sur la joue gauche, mesurant 4 mm de largeur, 13 mm de longueur et 3 mm d'épaisseur, avec une surface framboisée. La lésion faisait suspecter un nouveau foyer de transformation maligne. Une nouvelle intervention sous anesthésie générale avec un lambeau chinois et une greffe de Thiersch a été programmée. La lésion a été excisée et l'examen histopathologique a confirmé qu'il s'agissait d'un carcinome épidermoïde bien différencié. Une reprise chirurgicale a été réalisée 2 mois plus tard.

Pendant les trois années suivantes, la patiente n'a développé aucun nouveau foyer de transformation maligne, ni aucune métastase ganglionnaire.

En septembre 2010, la patiente présentait une lésion relativement étendue qui évoquait un nouveau foyer de transformation maligne. Cette lésion intéressait la fibro-muqueuse gingivale vestibulaire et celle de la crête alvéolaire édentée de la région molaire mandibulaire gauche et s'étendait sur le plancher buccal latéral, la face ventrale et sur le bord latéral de la langue. L'examen histopathologique effectué a montré qu'il s'agissait d'un nouveau carcinome épidermoïde bien différencié du plancher buccal, classé T1N0M0. L'exérèse de ce nouveau carcinome épidermoïde réalisée dans le Service de Chirurgie cervicofaciale de l'Hôpital

cantonal, a été complétée par une greffe cutanée (lambeau antébrachial) pour conserver la mobilité de la langue.



Fig. 24. Large plaque kératosique médio-jugale postérieure droite se prolongeant sur la commissure intermaxillaire.



Fig. 25. Kératose médio-jugale postérieure gauche d'aspect verruqueux avec deux petites plaques érythémateuses dans sa moitié postérieure (OIN de haut grade). Il existe également une kératose sur le palais et le voile dans la même région.



Fig. 26. Lésion papuleuse médio-jugale gauche, à surface framboisée, légèrement douloureuse (OIN de haut grade).



Fig. 27. Lésion papuleuse de 4 mm de diamètre, juste en arrière de l'exérèse précédente: c'est un nouveau carcinome épidermoïde.



Fig. 28. Carcinome épidermoïde invasif ulcéré de la muqueuse jugale rétro-commissurale gauche. La plaque blanchâtre jugale postérieure correspond à la greffe de peau réalisée lors de l'intervention précédente.

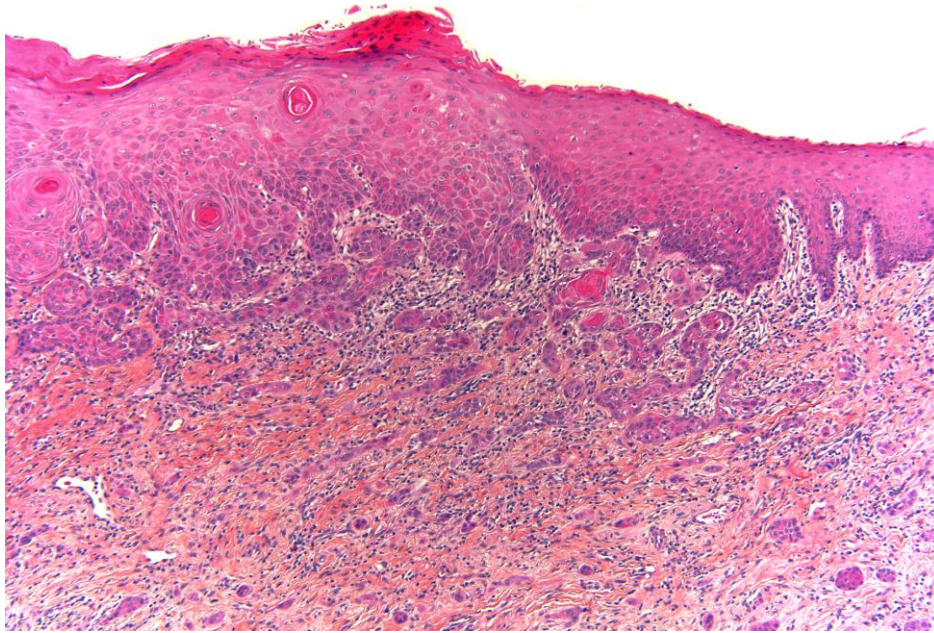


Fig. 29. Carcinome épidermoïde invasif caractérisé par un bourgeonnement tumoral des crêtes épithéliales et par la présence d'îlots, de travées et de nombreuses cellules tumorales indépendantes envahissant la totalité du fragment; l'activité mitotique est faible. (H-E-S x 10)

11.6. Cas n°6: Mme DR

Cette patiente, née en 1956, ancienne fumeuse, qui présentait une obésité morbide, avait subi cinq interventions bariatriques (anneaux, puis bypass). Elle a été adressée en octobre 1996, pour un bilan stomatologique avant le traitement d'un carcinome épidermoïde du bord droit de la langue, bien différencié, kératinisant, micro-invasif, classé T2N0M0, développé sur un état post-lichénien. Elle présentait des remaniements de la muqueuse buccale (état post-lichénien) intéressant principalement la langue (face dorsale droite et face ventrale) et le plancher buccal, et une candidose buccale. Un traitement antifongique a été prescrit. La sérologie pour l'hépatite C était négative.

En février 1997, il est apparu une deuxième localisation sur la face ventrale gauche de la langue, qui a été excisée sous anesthésie locale (Fig. 30 et 31). L'examen histopathologique a montré qu'il s'agissait d'un carcinome épidermoïde bien différencié, invasif pelvi-lingual gauche. L'examen dermatologique et gynécologique n'a révélé aucune atteinte cutanée ou vulvaire. Au cours des mois suivants, la patiente a été régulièrement contrôlée et traitée dans la Division de Stomatologie et Chirurgie orale pour des lésions lichéniennes (érosions) et candidosiques, surtout sur la langue (faces dorsale et ventrale) et le plancher buccal. Des extractions multiples ont aussi été effectuées.

En mars 1998, devant la suspicion de métastases ganglionnaires cervicales, un évidement ganglionnaire fonctionnel bilatéral a été effectué. L'examen histopathologique n'a retrouvé aucune métastase ganglionnaire. En juin 1998, la patiente présentait de multiples érosions persistantes sur la face ventrale de la langue et le plancher buccal antérieur, associées à une

induration érythémateuse de la région sublinguale gauche. La biopsie a montré qu'il s'agissait d'une OIN 2 sur un état post-lichénien (Fig. 32 et 33). Un mois plus tard, on remarquait la persistance de l'érythème et de l'ulcération de la langue. Une injection sous-lésionnelle de corticoïdes a été faite. L'évolution a été favorable.

En février 1999, la patiente a consulté pour des douleurs dans la région médiane du bord droit de la langue, sur la cicatrice de l'exérèse chirurgicale du carcinome épidermoïde réalisée en 1996. A l'examen, on remarquait de multiples zones érosives, érythémateuses et kératosiques sur le dos de la langue, le plancher buccal et la face interne des joues. La biopsie a montré qu'il s'agissait d'une OIN 1.

Lors des contrôles suivants, on remarquait la persistance d'une plage kératosique et d'une petite ulcération sur le frein de la langue. Il n'a pas été jugé nécessaire d'effectuer une nouvelle biopsie. Une injection sous-lésionnelle de corticoïdes a été faite en février 2001 et l'évolution a été favorable.

Pendant deux ans, il n'y a pas eu de signe de transformation maligne. Puis, en novembre 2003, on notait l'apparition de trois petites plages érosives à proximité de la plage kératosique du dos de la langue, qui avait pris un aspect verruqueux (Fig. 34); on notait également une érosion sur le frein de la langue. La biopsie de cette érosion a montré qu'il s'agissait d'une OIN de haut grade.

En février 2004, la patiente présentait une petite zone indurée associée à une ulcération douloureuse sur le dos de la langue qui faisait suspecter un nouveau foyer de transformation maligne. La biopsie a montré qu'il s'agissait d'un carcinome épidermoïde bien différencié, invasif. En octobre 2004, une plage érythémateuse, de 1 cm de diamètre, surélevée, et très douloureuse, est apparue sur les dos de la langue. La biopsie a montré qu'il s'agissait d'un carcinome épidermoïde différencié, micro-invasif, ulcéré de la langue.

En mai 2005, lors de l'examen de contrôle, la patiente présentait plusieurs petites plages érosives. Sur le dos de la langue, il existait depuis quelques semaines une plage érosive un peu douloureuse qui faisait suspecter un nouveau foyer de transformation maligne. Les lésions érosives sur la fibromuqueuse gingivale vestibulaire inférieure droite et sur le plancher buccal droit n'avaient pas de caractère suspect. Néanmoins, la biopsie a montré qu'il s'agissait d'une OIN de haut grade, avec une suspicion de micro-invasion. En octobre 2005, la patiente a présenté des érosions (langue et plancher buccal) qui ne semblaient pas en rapport avec son état post-lichénien. Il n'y avait pas de signes de récurrence ni d'adénopathie. Le bilan pratiqué a montré qu'il y avait un déficit en vitamine B12 secondaire au bypass gastrique. La correction de ce déficit a entraîné une évolution favorable des érosions.

Au cours de l'année suivante, la patiente a présenté plusieurs épisodes d'érosions persistantes sur le dos de la langue. En septembre 2006, l'érosion linguale était accompagnée d'une infiltration. De plus, la patiente se plaignait d'une sensation des brûlures sur le plancher buccal et le bord droit de la langue. Une exérèse a été effectuée et l'examen histopathologique a montré qu'il s'agissait d'un nouveau carcinome épidermoïde.

Lors des examens de contrôle suivants, la patiente a présenté de nouveau des érosions persistantes sur le dos de la langue. L'atrophie de la muqueuse buccale, secondaire au LPB, semblait majorée par l'atrophie secondaire induite par un nouveau déficit en vitamine B12, dû au manque de compliance de la patiente.

En juin 2007, un CT-scan cervicofacial a mis en évidence deux ganglions cervicaux droits suspects. Un évidement cervical du groupe IV droit a été réalisé en août 2007. A l'examen histopathologique, il n'y avait pas d'infiltration tumorale.

De juin 2007 à septembre 2008, la patiente a présenté régulièrement des érosions sur le dos de la langue et le plancher buccal ainsi que sur la joue et dans le vestibule supérieur droits qui ont été traitées par antifongiques et injections sous-lésionnelles de corticoïdes.

Il a été conseillé à la patiente, à plusieurs reprises, de venir tous les mois pour un examen de contrôle mais, malheureusement, en raison d'un contexte psychosocial difficile, les examens de contrôle ont été effectués de façon anarchique. Entre temps, la patiente a été hospitalisée à deux reprises pour des troubles dépressifs sévères.

En octobre 2008, elle a consulté pour une réadaptation de ses prothèses. A l'examen, on notait un placard induré à surface framboisée, de 13 mm de diamètre, au centre du dos de la langue (Fig. 35). L'examen histopathologique de la pièce d'exérèse a montré qu'il s'agissait d'un carcinome épidermoïde bien différencié et invasif sur la cicatrice de l'intervention précédente.

Après 5 mois sans contrôle, la patiente a consulté en mars 2009 pour une lésion douloureuse du bord gauche de la langue qui se présentait sous la forme d'un nodule sous-muqueux. L'examen histopathologique, qui a confirmé le diagnostic de carcinome épidermoïde bien différencié (T1N0M0) (Fig. 36), a montré que la lésion était très étendue. La patiente a donc été adressée dans le Service de Chirurgie cervicofaciale de l'Hôpital cantonal. Une reprise chirurgicale (glossectomie partielle gauche), complétée par une curiethérapie, a été programmée.

En janvier 2010, la patiente a consulté le Service de Chirurgie cervicofaciale de l'Hôpital cantonal pour des douleurs linguales, majorées par la déglutition. Le bilan a confirmé l'existence d'une récurrence locorégionale. Une glossectomie subtotalaire avec un évidement sélectif du groupe Ib gauche a été effectuée. L'examen histopathologique a montré que le carcinome épidermoïde invasif, bien différencié, kératinisant, mesurait 1,5 cm de diamètre.

En septembre 2010, la patiente présentait de nouveau des douleurs buccales. On observait une lésion gingivale, érythémateuse et blanchâtre et une plage cicatricielle et indurée sur le dos de la langue résiduelle. Il n'y avait pas d'adénopathie ni de masse palpable, mais une récurrence locale a été suspectée. En janvier 2011, elle s'est présentée à la consultation du Service de Chirurgie cervicofaciale de l'Hôpital cantonal. Un carcinome épidermoïde bien différencié du plancher buccal a été diagnostiqué et une exérèse chirurgicale et une radio-chimiothérapie postopératoire ont été programmées.



Fig. 30. 2^{ème} localisation: carcinome épidermoïde invasif sur la face ventrale gauche de la pointe de la langue.

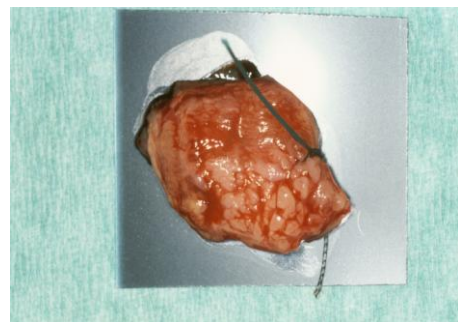


Fig. 31. Pièce d'exérèse du carcinome épidermoïde lingual gauche.



Fig. 32. Erosions multiples et persistantes sur la face ventrale de la langue et le plancher buccal antérieur: OIN 2 sur état post-lichénien.

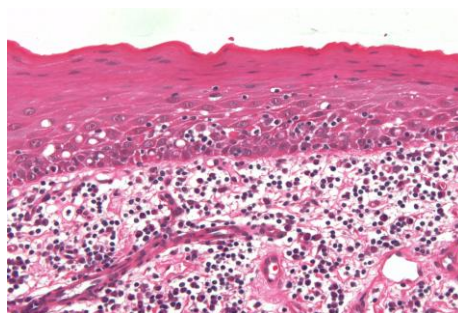


Fig. 33. Aspect d'OIN 2. Sur la muqueuse, on retrouve les caractères histopathologiques d'un LPB atrophique encore actif: atrophie épithéliale, membrane basale plus ou moins rectiligne, infiltrat lymphocytaire sous-épithélial avec foyers d'exocytose et des corps hyalins. (H-E x 40)



Fig. 34. Kératose verruqueuse sur le tiers moyen droit du dos de la langue: OIN de haut grade.



Fig. 35. Carcinome épidermoïde différencié et invasif sur la cicatrice de l'intervention précédente (tiers moyen droit du dos de la langue).

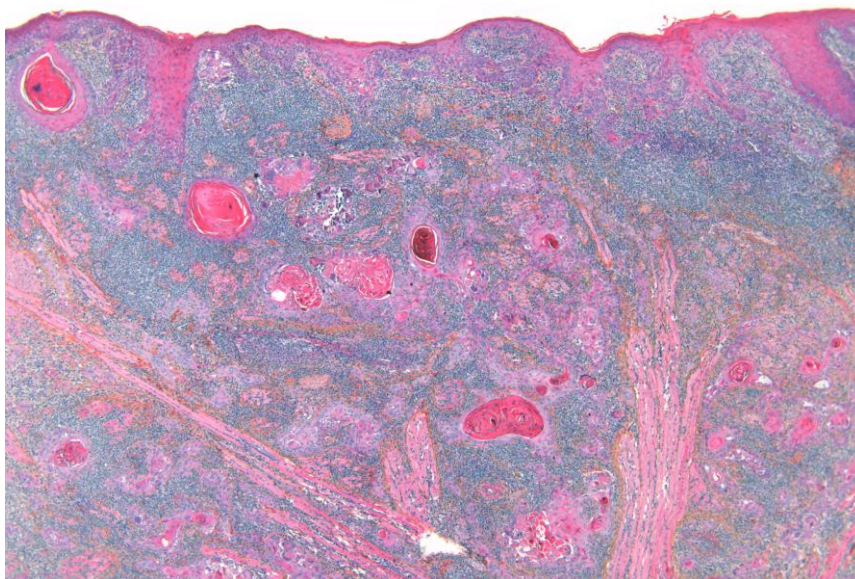


Fig. 36. Carcinome épidermoïde différencié mature. La tumeur est constituée de lobules et de travées de kératinocytes atypiques avec formation de cellules monstrueuses et de nombreuses mitoses. (H-E x 4)

12. Conclusion

Dans la littérature, il existe très peu d'études qui mettent en parallèle le LPB avec d'autres affections chroniques susceptibles de s'accompagner d'une transformation maligne. Les données concernant la transformation maligne du LPB apparaissent contradictoires. La raison pourrait en être le fait que le stade évolutif du LPB, n'est pas défini précisément dans la plupart des études. Pendant l'évolution du LPB, les lésions érosives peuvent être observées au cours de deux stades bien différents: lors des poussées de la phase d'état où elles sont dues à l'inflammation, pendant la phase de lichen atrophique et la phase d'état post-lichénien où elles sont dues à l'atrophie de la muqueuse. Les premières ne sont jamais le siège d'une transformation maligne d'où l'intérêt de bien préciser le stade évolutif du LPB. Si les auteurs parlent d'érosions sans préciser le stade évolutif, les résultats présentés seront obligatoirement imprécis. De plus, le taux de transformation maligne proposé par plusieurs auteurs est très variable. Selon une étude très récente de Van der Waal, le taux annuel de transformation maligne ne dépasse pas 0.5%^[105]. Afin d'élucider ce sujet, Gonzalez-Moles et coll. ont proposé une étude mondiale portant sur un grand nombre de patients avec des critères d'inclusion et d'exclusion bien définis et respectés par tous les auteurs^[33].

On doit aussi constater qu'il n'y pas de consensus sur la fréquence annuelle des examens de contrôle. Van der Meij et coll. ont proposé 2 examens de contrôle par année et Scully et coll. 2 à 4 par année. Néanmoins, Lo Muzio et coll. n'ont trouvé aucune réduction significative des récidives ou de la mortalité avec 3 examens de contrôle par année par rapport aux résultats observés avec moins d'examens de contrôle^[52, 86, 101]. Il n'y a pas de moyen de prévenir efficacement la transformation maligne du LPB. Les traitements proposés n'ont pas donné de résultats probants. De même, il ne semble pas que la prise en charge du LPB, au cours de son évolution, puisse influencer le risque de transformation maligne. Certains auteurs discutent même l'intérêt des examens de contrôle réguliers^[48].

Il existe maintenant suffisamment d'éléments pour affirmer que l'inflammation chronique entraîne des dommages sur l'ADN qui peuvent favoriser une transformation maligne. Cette inflammation chronique entraîne une perturbation de l'architecture tissulaire via l'activation de cellules stromales et la présence de composants susceptibles d'influencer la survie, la croissance, la prolifération et la différenciation cellulaires. Pour démontrer que le LPB appartient aux maladies inflammatoires chroniques associées à une éventuelle transformation maligne, on a repris les nombreux facteurs retrouvés lors d'une inflammation chronique, connus pour être liés à l'initiation, la progression et l'invasion du cancer: ils sont également exprimés par l'infiltrat inflammatoire chronique du LPB et peuvent donc contribuer au processus de carcinogénèse.

Les 6 cas rapportés ne représentent qu'une faible partie des cas observés dans la Division de Stomatologie en 30 ans; ils ont été choisis en raison de leurs caractères particuliers: âge des patients, durée prolongée du suivi, nombre faible ou élevé des foyers de transformation maligne, caractère agressif inhabituel du carcinome épidermoïde, facteurs de co-morbidité éventuels, difficulté du diagnostic clinique, voire histopathologique... Ils ont permis de montrer aussi que le risque de transformation maligne est très variable: dans certains cas, il apparaît faible (cas n° 4, deux foyers de transformation maligne en 23 ans) ou très élevé dans d'autres cas (cas n° 5, 11 foyers de transformation maligne en 11 ans).

Après la présentation de 6 cas, on constate qu'il est difficile de préciser la périodicité des examens de contrôle: dans certains cas, le foyer de transformation maligne se développe en moins d'un mois (cas n° 2, 5, 6), dans d'autres cas (cas n° 1, 3, 4) il y a eu plus d'une dizaine d'années entre les deux foyers de transformation maligne.

Au total, l'état post-lichénien possède bien un potentiel de transformation maligne. Certains auteurs, sur la base d'études rétrospectives, ont longtemps minimisé ce risque en écartant de nombreux cas au prétexte qu'ils n'étaient pas suffisamment bien documentés. Dans le même temps, ils oubliaient de prendre en compte la première et la plus grande série jamais rapportée, probablement parce qu'elle a été publiée dans une revue française^[45]. D'autre part, de nombreux cliniciens ont pu constater le potentiel de transformation maligne lié à l'état post-lichénien. Devrait-on le méconnaître sous prétexte qu'il n'aurait pas été rapporté correctement ?

13. Bibliographie

1. Acay RR, Felizzola CR, Soares de Araujo N, Machado de Sousa SO. Evaluation of proliferative potential in oral lichen planus and oral lichenoid lesions using immunohistochemical expression of p53 and Ki67. *Oral Oncol* 2006; 42: 475-80.
2. Allan SJ, Buxton PK. Isolated lichen planus of the lip. *Br J Dermatol* 1996; 135: 145-6.
3. Andreasen JO. Oral lichen planus: A clinical evaluation of 115 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1968; 25: 31-42.
4. Bäckman K, Jontell M. Microbial-associated oral lichenoid reactions. *Oral Dis* 2007; 13:402-6.
5. Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow ? *Lancet* 2001; 357: 539-45.
6. Barnard NA, Scully C, Evenson JW, Cunningham S, Porter SR. Oral cancer development in patients with oral lichen planus. *J Oral Pathol Med* 1993; 22: 421-4.
7. Bermejo-Fenoll A, Sanchez-Siles M, Lopez-Jornet P, Camacho-Alonso F, Salazar-Sanchez N. Premalignant nature of oral lichen planus. A retrospective study of 550 oral lichen planus patients from south-eastern Spain. *Oral Oncol* 2009; 45: e54-6.
8. Boisramé-Gastrin S, Pascal F, Gluckmann E, Deboise A, Berthou C, Predine-Hug F. Le lichen plan dans la réaction du greffon contre l'hôte. *Med Buccale Chir Buccale* 2006; 12: 47-56.
9. Bombeccari GP, Guzzi G, Tettamanti M, Gianni AB, Baj A, Pallotti F, Spadari F. Oral lichen planus and malignant transformation: a longitudinal cohort study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2011; 112: 328-34.
10. Boyd AS, Annarella M, Rapini RP, Adler-Storthz K, Duvic M. False-positive polymerase chain reaction results for human papillomavirus in lichen planus. Potential laboratory pitfalls of this procedure. *J Am Acad Dermatol* 1996; 35: 42-6.
11. Carrozzo M F, Brancatello F, Dametto E, Arduino P, Pentenero M, Rendine S, Porter SR, Lodi G, Scully C, Gandolfo S. Hepatitis C virus-associated oral lichen planus: is the geographical heterogeneity related to HLA-DR6 ? *J Oral Pathol Med* 2005; 34: 204-8.
12. Cernéa P, Kuffer R, Brocheriou C. L'épithélioma sur lichen plan buccal (à propos de 40 nouvelles observations). *Actual Odontostomatol* 1971; 96: 473-90.
13. Chainani-Wu N, Silverman S Jr, Lozada-Nur F, Mayer P, Watson JJ. Oral lichen planus: patient profile, disease progression and treatment responses. *J Am Dent Assoc* 2001; 132: 901-9.
14. Chaiyarit P, Jintakanon D, Klanrit P, Siritapetawee M, Thongprasom K. Immunohistochemical analyses of survivin and heat shock protein 90 expression in patients with oral lichen planus. *J Oral Pathol Med* 2009; 38: 55-62.
15. Colotta F, Allavena P, Sica A, Garlanda C, Mantovani A. Cancer-related inflammation, the seventh hallmark of cancer: links to genetic instability. *Carcinogenesis* 2009; 30: 1073-81.
16. Cortés-Ramírez Di-Al, Gainza-Cirauqui M-L, Echebarria-Goikouria M-A, Aguirre-Urizar JM. Oral lichenoid disease as a premalignant condition: the controversies and the unknown. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2009; 14: E118-22.
17. Cox M, Maitland N, Scully C. Human herpes simplex-1 and papillomavirus type 16 homologous DNA sequences in normal, potentially malignant and malignant oral mucosa. *Eur J Cancer B Oral Oncol* 1993; 29B: 215-9.

18. Cribier B, Ndiaye I, Grosshans E. Syndrome péno-gingival: un équivalent masculin du syndrome vulvo-vagino-gingival ? *Rev Stomatol Chir Maxillofac* 1993; 94: 148-51.
19. De Sousa FACC, Paradella TC, Carvalho YR, Rosa LEB. Comparative analysis of cell proliferation ratio in oral lichen planus, epithelial dysplasia and oral squamous cell carcinoma. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2009; 14: e563-7
20. De Sousa FACC, Paradella TC, Carvalho YR, Rosa LEB. Immunohistochemical expression of PCNA, p53, bax and bcl-2 in oral lichen planus and epithelial dysplasia. *J Oral Sci* 2009; 51: 117-21.
21. De Sousa FACC, Paradella TC, Carvalho YR, Rosa LEB. Comparative analysis of the expression of proliferating cell nuclear antigen, p53, bax and bcl-2 in oral lichen planus and oral squamous cell carcinoma. *Annals Diagnostic Pathol* 2009; 13: 308-12.
22. Ebrahimi M, Boldrup L, Coates PJ, Wahlin YB, Bourdon JC, Nylander K. Expression of novel p53 isoforms in oral lichen planus. *Oral Oncol* 2008; 44: 156-61.
23. Edwards PC, Kelsch R. Oral lichen planus: clinical presentation and management. *J Can Dent Assoc* 2002; 68: 494-9.
24. Eisen D. The vulvovaginal-gingival syndrome of lichen planus. The clinical characteristics of 22 patients. *Arch Dermatol* 1994; 130: 1379-82.
25. Eisen D. The evaluation of cutaneous, genital, scalp, nail, esophageal, and ocular involvement in patients with oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1999; 88: 431-6.
26. Eisen D. The clinical features, malignant potential and systemic associations of oral lichen planus: a study of 723 patients. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46: 207-14.
27. Eisen D, Carrozzo M, Bagan Sebastian JV, Thongprasom K. Number V Oral lichen planus: clinical features and management. *Oral Dis* 2005; 11: 338-49.
28. Eisenberg E. Oral lichen planus: a benign lesion. *J Oral Maxillofac Surg* 2000; 58: 1278-85.
29. Epstein JB, Wan LS, Gorsky M, Zhang L. Oral lichen planus: progress in understanding its malignant potential and the implications for clinical management. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2003; 96: 32-7.
30. Fang M, Zhang W, Chen Y, He Z. Malignant transformation of oral lichen planus: a retrospective study of 23 cases. *Quintessence Int* 2009; 40: 235-42.
31. Farhi D, Dupin N. Pathophysiology, etiologic factors, and clinical management of oral lichen planus, part I: facts and controversies. *Clin Dermatol* 2010; 28: 100-8.
32. Fatahzadeh M, Rinaggio J, Chiodo T. Squamous cell carcinoma arising in an oral lichenoid lesion. *J Am Dent Assoc* 2004; 135: 754-9.
33. Gonzalez-Moles MA, Scully C, Gil-Montoya JA. Oral lichen planus: controversies surrounding malignant transformation. *Oral Dis* 2008; 14: 229-43.
34. Gooptu C, Marks N, Thomas J, James MP. Squamous cell carcinoma associated with lupus vulgaris. *Clin Exp Dermatol* 1998; 23: 99-102.
35. Hallopeau H. Sur un cas de lichen de Wilson gingival avec néoplasie voisine dans la région maxillaire. *Bull Soc Fr Dermatol Syphiligr* 1910; 17: 32.
36. Holmstrup P, Thorn JJ, Rindum J, Pindborg JJ. Malignant development of lichen planus-affected oral mucosa. *J Oral Pathol* 1988; 17: 219-25.
37. Hsue SS, Wang WC, Chen CH, Lin CC, Chen YK, Lin LM. Malignant transformation in 1458 patients with potentially malignant oral mucosal disorders: a follow-up study based in a Taiwanese hospital. *J Oral Pathol Med* 2007; 36: 25-9.
38. Ingafou M, Porter SR, Scully C, Teo GC. No evidence of HCV infection or liver disease in British patients with oral lichen planus. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1998; 27: 65-6.

39. Ismail SB, Kumar SK, Zain RB. Oral lichen planus and lichenoid reactions: etiopathogenesis, diagnosis, management and malignant transformation. *J Oral Sci* 2007; 49: 89-106.
40. Issa Y, Duxbury AJ, Macfarlane TV, Brunton PA. Oral lichenoid lesions related to dental restorative materials. *Br Dent J* 2005; 198: 361-6.
41. Kaliakatsou F, Hodgson TA, Lewsey JD, Hegarty AM, Porter SR. Management of recalcitrant ulcerative oral lichen planus with topical tacrolimus. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46: 35-41.
42. Kanitakis J, Audeffray D, Claudy A. Squamous cell carcinoma of the skin complicating lupus vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006; 20: 114-6.
43. Kashima HK, Kutcher M, Kessis T, Levin LS, de Villiers EM, Shah K. Human papillomavirus in squamous cell carcinoma, leukoplakia, lichen planus, and clinically normal epithelium of the oral cavity. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1990; 99: 55-61.
44. Krutchkoff DJ, Cutler L, Laskowski S. Oral lichen planus: the evidence regarding potential malignant transformation. *J Oral Pathol* 1978; 7: 1-7.
45. Kuffer R, Lombardi T, Husson-Bui C, Courrier B, Samson J. La muqueuse buccale: de la clinique au traitement (pp. 77-87). *Med'Com*, Paris, 2009.
46. Kuffer R, Samson J, Lombardi T. Cicatricial states for OLP: the role of post-lichen state. *J Oral Pathol Med* 2002; 31: 299.
47. Kuffer R, Lombardi T. Erosion and ulceration occurring on oral lichen planus. Comments on the article "Erosive lichen planus: what is this?" by Rebora A et coll. in *Dermatology* 2002; 205: 226-8. *Dermatology* 2003; 207: 340.
48. Laeijendecker R, Joost TV, Kuizinga MC, Tank B, Neumann HAM. Premalignant nature of oral lichen planus. *Acta Derm Venereol* 2005; 85: 516-20.
49. Lamey PJ, Gibson J, Barclay SC, Miller S. Grinspan's syndrome: a drug-induced phenomenon ? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1990; 70: 184-5.
50. Larsson A, Warfvinge G. Malignant transformation of oral lichen planus. *Oral Oncol* 2003; 39: 630-1.
51. Larsson A, Warfvinge G. Oral lichenoid contact reactions may occasionally transform into malignancy. *Eur J Cancer Prev* 2005; 14: 525-9.
52. Lo Muzio L, Mignogna MD, Favia G, Procaccini M, Testa NF, Bucci E. The possible association between oral lichen planus and oral squamous cell carcinoma: a clinical evaluation on 14 cases and a review of the literature. *Oral Oncol* 1998; 34: 239-46.
53. Lodi G, Scully C, Carrozzo M, Griffiths M, Sugerman P, Thongprasom K. Current controversies in oral lichen planus: report of an international consensus meeting. Part 1. Viral infections and etiopathogenesis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2005; 100: 40-51.
54. Lodi G, Scully C, Carrozzo M, Griffiths M, Sugerman PB, Thongprasom K. Current controversies in oral lichen planus: report of an international consensus meeting. Part 2. Clinical management and malignant transformation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2005; 100: 164-78.
55. Lysitsa S, Abi Najm S, Lombardi T, Samson J. Lichen plan buccal : histoire naturelle et transformation maligne. *Med Buccale Chir Buccale* 2007; 13: 19-29.
56. Lysitsa S, Samson J, Gerbert-Wicht C, Lang U, Lombardi T. COX-2 expression in oral lichen planus. *Dermatology* 2008; 217: 150-5.
57. Mallipeddi R. Epidermolysis bullosa and cancer. *Clin Exp Dermatol* 2002; 27: 616-23.

58. Mallipeddi R, Keane FM, McGrath GA, Mayou BJ, Eady RA. Increased risk of squamous cell carcinoma in junctional epidermolysis bullosa. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2004; 18: 521-6.
59. Marini A, Wagenmann M, Ting E, Hengge UR. Squamous cell cancer and human papillomavirus infection in oral lichen planus: case report and literature review. *Dermatol Surg* 2007; 33: 756-60.
60. Markopoulos AK, Antoniadis D, Papanayotou P, Trigonidis G. Malignant potential of oral lichen planus; a follow-up study of 326 patients. *Oral Oncol* 1997; 33: 263-9.
61. Masmoudi A, Ayadi L, Turki H, Boudaya S, Bouassida S, Abdelmaksoud W, Daoud J, Zahaf A. Squamous cell carcinoma on tuberculous lupus. *Ann Dermatol Venereol* 2005; 132: 591-2.
62. Mattsson U, Jontell M, Holmstrup P. Oral lichen planus and malignant transformation: is a recall of patients justified ? *Crit Rev Oral Biol Med* 2002; 13: 390-6.
63. Mattsson U, Jontell M, Holmstrup P. In reply to the short communication "Malignant transformation of oral lichen planus" by Larsson A and Warfvinge G in *Oral Oncology* 2003; 39: 630-1. *Oral Oncol* 2004; 40: 649-50.
64. Mattsson U, Magnusson B, Jontell M. Squamous cell carcinoma in a patient with oral lichen planus treated with topical application of tacrolimus. *Oral Radiol Endod* 2010; 110: e19-25.
65. McCartan BE, McCreary CE. Oral lichenoid drug eruptions. *Oral Dis* 1997; 3: 58-63.
66. McGrath JA, Schofield OM, Mayou BJ, McKee PH, Eady RA. Epidermolysis bullosa complicated by squamous cell carcinoma: report of 10 cases. *J Cutan Pathol* 1992; 19: 116-23.
67. Mignogna MD, Fedele S, Lo Russo L, Lo Muzio L, Bucci E. Immune activation and chronic inflammation as the cause of malignancy in oral lichen planus: is there any evidence? *Oral Oncol* 2004; 40: 120-30.
68. Mignogna MD, Fedele S, Lo Russo L, Mignogna C, de Rosa G, Porter SR. Field cancerization in oral lichen planus. *Eur J Surg Oncol* 2007; 33: 383-9.
69. Mignogna MD, Lo Muzio L, Lo Russo L, Fedele S, Ruoppo E, Bucci E. Clinical guidelines in early detection of oral squamous cell carcinoma arising in oral lichen planus: a 5-year experience. *Oral Oncol* 2001; 37: 262-7.
70. Mignogna MD, Lo Russo L, Fedele S. Gingival involvement of oral lichen planus in a series of 700 patients. *J Clin Periodontol* 2005; 32: 1029-33.
71. Mignogna MD, Lo Russo L, Fedele S, Ruoppo E, Califano L, Lo Muzio L. Clinical behaviour of malignant transforming oral lichen planus. *Eur J Surg Oncol* 2002; 28: 838-43.
72. Mollaoglu N. Oral lichen planus: a review. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2000; 38: 370-7.
73. Moncarz V, Ulmanky M, Lustmann J. Lichen planus: exploring its malignant potential. *J Am Dent Assoc* 1993; 124: 102-8.
74. Motswaledi MH, Doman C. Lupus vulgaris with squamous cell carcinoma. *J Cutan Pathol* 2007; 34: 939-41.
75. Murti PR, Daftary DK, Bhonsle RB, Gupta PC, Mehta FS, Pindborg JJ. Malignant potential of oral lichen planus: observations in 722 patients from India. *J Oral Pathol* 1986; 15: 71-7.
76. Nagao Y, Sata M, Tanikawa K, Itoh K, Kameyama T. Lichen planus and hepatitis C virus in the northern Kyushu region of Japan. *Eur J Clin Invest* 1995; 25: 910-4.
77. O'Byrne KJ, Dalgleish AG. Chronic immune activation and inflammation as the cause of malignancy. *Br J Cancer* 2001; 85: 473-83.

78. Ostman PO, Anneroth G, Skoglund A. Amalgam-associated oral lichenoid lesion reactions. Clinical and histologic changes after removal of amalgam fillings. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1996; 81: 459-65.
79. Parmentier L, Bron BA, Prins C, Samson J, Masouyé I, Borradori L. Mucocutaneous lichen planus with esophageal involvement. *Arch Dermatol* 2008; 144: 1427-30.
80. Pelisse M. The vulvo-vaginal-gingival syndrome. A new form of erosive lichen planus. *Int J Dermatol* 1989; 28: 381-4.
81. Pohl C, Hombach A, Kruis W. Chronic inflammatory bowel disease and cancer. *Hepatogastroenterology* 2000; 47: 57-70.
82. Rajenthiran R, McLean NR, Kelly CG, Reed MF, Nolan A. Malignant transformation of oral lichen planus. *Eur J Surg Oncol* 1999; 25: 520-3.
83. Reed SG. Oral lichenoid lesions and not oral lichen planus have the character for malignant transformation to oral squamous cell carcinoma. *J Evid Based Dent Pract* 2008; 8: 238-9.
84. Safadi RA, Al Jaber SZ, Hammad HM, Hamasha AA. Oral lichen planus shows higher expressions of tumor suppressor gene products of p53 and p21 compared to oral mucositis. An immunohistochemical study. *Arch Oral Biol* 2010; 55: 454-61.
85. Samson J, Carrel JP, Gabioud F. Le lichen plan buccal. *Rev Méd Suisse Romande* 1998; 118: 57-60.
86. Scully C, Beyli M, Ferreira MC, Ficarra G, Gill Y, Griffiths M, Holmstrup P, Multu S, Porter S, Wray D. Update on oral lichen planus: etiopathogenesis and management. *Crit Rev Oral Biol Med* 1998; 9: 86-122.
87. Scully C, Carrozzo M. Oral mucosal disease: lichen planus. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2008 ; 46: 15-21.
88. Shi P, Liu W, Zhou ZT, He QB, Jiang WW. Podoplanin and ABCG2: malignant transformation risk markers for oral lichen planus. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010; 19: 844-9.
89. Shklar G. Lichen planus as an oral ulcerative disease. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1972; 33: 376-88.
90. Sigurgeirsson B, Lindelof B. Lichen planus and malignancy. An epidemiologic study of 2071 patients and a review of the literature. *Arch Dermatol* 1991; 127: 1684-8.
91. Silverman S Jr, Bahl S. Oral lichen planus update: clinical characteristics, treatment responses, and malignant transformation. *Am J Dent* 1997; 10: 259-63.
92. Silverman S Jr, Gorsky M, Lozada-Nur F. A prospective follow-up study of 570 patients with oral lichen planus: persistence, remission, and malignant association. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1985; 60: 30-4.
93. Silverman S Jr, Gorsky M, Lozada-Nur F, Giannotti K. A prospective study of findings and management in 214 patients with oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1991; 72: 665-70.
94. Stoll C, Baretton G, Ahrens C, Löhns U. Prognostic significance of apoptosis and associated factors in oral squamous cell carcinoma. *Virchows Arch* 2000; 436: 102-8.
95. Sugerman PB, Savage NW. Oral lichen planus: causes, diagnosis and management. *Aust Dent J* 2002; 47: 290-7.
96. Sugerman PB, Savage NW, Walsh LJ, Zhao ZZ, Zhou XJ, Khan A, Seymour GJ, Bigby M. The pathogenesis of oral lichen planus. *Crit Rev Oral Biol Med* 2002; 13: 350-65.
97. Swensson O, Christophers E. Generalized atrophic benign epidermolysis bullosa in 2 siblings complicated by multiple squamous cell carcinomas. *Arch Dermatol* 1998; 134: 199-203.

98. Syrjänen SM, Syrjänen KJ, Happonen RP. Human papillomavirus (HPV) DNA sequences in oral precancerous lesions and squamous cell carcinoma demonstrated by in situ hybridization. *J Oral Pathol* 1988; 17: 273-8.
99. Torrente-Castells E, Figueiredo R, Berini-Aytés L, Gay-Escoda C. Clinical features of oral lichen planus. A retrospective study of 65 cases. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2010; 15: e685-90.
100. Valente G, Pagano M, Carrozzo M, Carbone M, Bobba V, Palestro G, Gandolfo S. Sequential immunohistochemical p53 expression in biopsies of oral lichen planus undergoing malignant evolution. *J Oral Pathol Med* 2001; 30: 135-40.
101. Van der Meij EH, Mast H, Van der Waal I. The possible premalignant character of oral lichen planus and oral lichenoid lesions: a prospective five-year follow-up study of 192 patients. *Oral Oncol* 2007; 43: 742-8.
102. Van der Meij EH, Schepman KP, Smeele LE, Van der Waal JE, Bezemer PD, Van der Waal I. A review of the recent literature regarding malignant transformation of oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1999; 88: 307-10.
103. Van der Meij EH, Schepman KP, Van der Waal I. The possible premalignant character of oral lichen planus and oral lichenoid lesions: a prospective study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2003; 96: 164-71.
104. Van der Waal I. Oral lichen planus and oral lichenoid lesions; a critical appraisal with emphasis on the diagnostic aspects. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2009; 14: e320-4.
105. Van der Waal I. Potentially malignant disorders of the oral and oropharyngeal mucosa; present concepts of management. *Oral Oncol* 2010; 46: 423-5.
106. Voûte AB, de Jong WF, Schulten EA, Snow GB, Van der Waal I. Possible premalignant character of oral lichen planus. The Amsterdam experience. *J Oral Pathol Med* 1992; 21: 326-9.
107. Xue JL, Fan MW, Wang SZ, Chen XM, Li Y, Wang L. A clinical study of 674 patients with oral lichen planus in China. *J Oral Pathol Med* 2005; 34: 467-72.
108. Zeng X, Hou X, Wang Z, Jiang L, Xiong C, Zhou M, Chen Q. Carriage rate and virulence attributes of oral *Candida albicans* isolates from patients with oral lichen planus: a study in an ethnic Chinese cohort. *Mycoses* 2009; 52: 161-5.