

OPMDcare

Healthcare Professional Training

Affections orales à potentiel malin

Formation professionnelle



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI MILANO



Sveučilište u
Zagrebu
University of Zagreb

université
de BORDEAUX



CESPU
COOPERATIVA DE ENSINO
SUPERIOR POLITÉCNICO
E UNIVERSITÁRIO

Affections orales à potentiel malin : Formation professionnelle(1^{re} édition).

Londres, 2022

ISBN : 978-84-09-39243-8



Affections orales à potentiel malin : Formation professionnelle © 2022 est protégé par la licence internationale Creative Commons BY-NC-ND 4.0. Toute forme de reproduction, distribution, communication publique ou transformation non couverte par la licence Creative Commons BY-NC-ND 4.0 ne peut avoir lieu qu'avec l'autorisation expresse des propriétaires de l'ouvrage, sauf indication légale contraire. Retrouvez l'intégralité du texte de la licence à l'adresse <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode.fr>

Avis de non-responsabilité

Le présent projet est co-fondé par le programme Erasmus+ « *Oral Potentially Malignant Disorders: Training of Healthcare Professionals* » de l'Union européenne (projet n° 2020-1-UK01-KA202-078917).

L'appui de la Commission européenne pour la production de cette publication ne constitue en aucun cas une validation de son contenu, qui reflète uniquement le point de vue de ses auteurs. La Commission ne peut être tenue responsable de l'utilisation faite des informations contenues dans le présent ouvrage.



Co-funded by the
Erasmus+ Programme
of the European Union

Préface

Chers collègues,

Malgré des progrès significatifs dans la prévention, la détection et le traitement d'un grand nombre de types de tumeurs solides, le carcinome épidermoïde oral (OSCC) reste un problème majeur dans le monde entier. Malheureusement, l'OSCC est généralement diagnostiqué à un stade avancé, alors qu'une pathologie loco-régionale et/ou des métastases distantes sont déjà présentes.

Il est généralement possible d'identifier en clinique les patients souffrant d'affections orales à potentiel malin (OPMD), qui peuvent être un signe précurseur de l'apparition et du développement d'un cancer. Nous disposons de nombreuses ressources, mais la plupart d'entre elles se concentrent sur le diagnostic et se basent sur d'anciennes recommandations, et n'offrent que peu de conseils sur la prise en charge générale de ces affections. Le présent ouvrage fait partie d'un projet européen, destiné aux professionnels de santé européens. Il vise à offrir des recommandations actualisées aux praticiens qui reçoivent des patients souffrant de pathologies céphaliques et cervicales, pour les aider à déceler, rechercher, diagnostiquer et traiter les OPMD. Son contenu est largement inspiré du travail du Centre collaborateur britannique de l'OMS, qui a tenu deux ateliers d'experts et a créé des rapports de leurs découvertes en 2007 et 2020. Ce support de formation compile également les expériences de plusieurs unités de médecine orale européennes à travers la participation de leurs universités respectives ou des partenaires impliqués dans le projet (www.OPMDcare.com).



Dr Rui Albuquerque

Coordinateur

Consultant en médecine orale et conférencier clinique senior d'honneur

Guy's Hospital,
Faculté de dentisterie et des sciences orales et cranio-faciales
King's College, Londres
Service de médecine orale,
Étage 22, Tower Wing,
Guy's Hospital,
Great Maze Pond,
Londres SE1 9RT

Édité par

Rui Albuquerque, DMD, MS, DAS, PhD, PGCME, FHEA, FDS RCS(OM)

Service de médecine orale

Guy's & St Thomas' NHS Foundation Trust, Londres, Royaume-Uni

Faculté de dentisterie et des sciences orales et cranio-faciales, King's College, Londres, Royaume-Uni

Vlaho Brailo, DMD, PhD

Service de médecine orale

Clinique de dentisterie, hôpital universitaire de Zagreb, Zagreb, Croatie

École de médecine dentaire, Université de Zagreb, Zagreb, Croatie

Barbara Carey BDS, MB BCH BAO BA, FDS(OM) RCSI, FFDRCSI (Oral Medicine), FHEA

Service de médecine orale

Guy's & St Thomas' NHS Foundation Trust, Londres, Royaume-Uni

Márcio Diniz-Freitas, DDS, MSc, PhD

Unité de soins spéciaux en dentisterie

École de médecine et de dentisterie, Université de Saint-Jacques-de-Compostelle, Espagne

Jean-Christophe Fricain, DDS, PhD, HDR

Service de chirurgie orale

Hôpital universitaire de Bordeaux, France

Giovanni Lodi DDS, PhD

Dipartimento di Scienze Biomediche, Chirurgiche e Odontoiatriche

Università degli Studi di Milano, Italie

Luis Monteiro DDS, MSc, PhD, Oral Surg Spec, Dip Oral Med

Service de médecine et de chirurgie orales

Unité de recherche sur les pathologies et la rééducation orales (UNIPRO – IUCS)

Institut universitaire des sciences de la santé (IUCS), CESPU, Gandra, Portugal

Senathirajah Ariyaratnam, BDS, MDS (MAN), FDSRCS (ENG), FFGDP (UK), FCGDent (UK), SFHEA (UK), NTF (UK)

Service de médecine orale

École des sciences médicales, Université de Manchester, Royaume-Uni

Auteurs

Rui Albuquerque, DMD, MS, DAS, PhD, PGCME, FHEA, FDS RCS(OM)

Service de médecine orale

Guy's & St Thomas' NHS Foundation Trust, Londres, Royaume-Uni

Faculté de dentisterie et des sciences orales et cranio-faciales, King's College, Londres, Royaume-Uni

Ana Andabak Rogulj, DMD, PhD

Service de médecine orale

Clinique de dentisterie, hôpital universitaire de Zagreb, Zagreb, Croatie

École de médecine dentaire, Université de Zagreb, Zagreb, Croatie

Eduardo Barreira, DDS

Cours de médecine orale post diplôme

Institut universitaire des sciences de la santé (IUCS), CESPU, Gandra, Portugal

Franck Boralevi, MD PhD HDR

Service de dermatologie pédiatrique

Hôpital universitaire de Bordeaux, France

Vlaho Brailo, DMD, PhD

Service de médecine orale

Clinique de dentisterie, hôpital universitaire de Zagreb, Zagreb, Croatie

École de médecine dentaire, Université de Zagreb, Zagreb, Croatie

Barbara Carey, BDS, MB BCh BAO BA, FDS(OM) RCSI, FFDRCSI (Oral Medicine), FHEA

Service de médecine orale

Guy's & St Thomas' NHS Foundation Trust, Londres, Royaume-Uni

Lisette Collins, BSc BDS MSc MFDS RCS (Eng) FRCPath

Pathologies orales et maxillo-faciales

Guy's & St Thomas' NHS Foundation Trust/ Viapath LLC, Londres, Royaume-Uni

Richard James Cook, BDS (Hons) FDS RCS Eng MBChB MRCS Ed PhD FDS (OM) RCS Ed FHEA

Service de médecine orale

Faculté de dentisterie et des sciences orales et cranio-faciales, King's College, Londres, Royaume-Uni

Guy's & St Thomas' NHS Foundation Trust, Londres, Royaume-Uni

Márcio Diniz-Freitas DDS, MSc, PhD

Unité de soins spéciaux en dentisterie

École de médecine et de dentisterie, Université de Saint-Jacques-de-Compostelle, Espagne

Michael Escudier, MD, MBBS, FRCS (Hon.), BDS, FDS RCS (Eng.), FDS RCPS (Glas.), FFD RCSI, FDS (OM) RCS, FFGDP (UK), FHEA

Service de médecine orale

Faculté de dentisterie et des sciences orales et cranio-faciales, King's College, Londres, Royaume-Uni

Guy's & St Thomas' NHS Foundation Trust, Londres, Royaume-Uni

Emma Fribourg, DDS

Service de chirurgie orale
Hôpital universitaire de Bordeaux, France

Jean-Christophe Fricain, DDS, PhD, HDR

Service de chirurgie orale
Hôpital universitaire de Bordeaux, France

Lucía García-Caballero, DDS, MSc, PhD

Service des sciences morphologiques
École de médecine et de dentisterie, Université de Saint-Jacques-de-Compostelle, Espagne

Sandeep Joshi, BDS, MBBS, MFDS

Service de médecine orale
Guy's & St Thomas' NHS Foundation Trust, Londres, Royaume-Uni

Lucía García-Caballero, DDS, MSc, PhD

Service de la santé orale
Service de santé de Galice (SERGAS), Saint-Jacques-de-Compostelle, Espagne

Jacobo Limeres-Pose, DDS, MSc, PhD

Unité de soins spéciaux en dentisterie
École de médecine et de dentisterie, Université de Saint-Jacques-de-Compostelle, Espagne

Giovanni Lodi DDS, PhD

Dipartimento di Scienze Biomediche, Chirurgiche e Odontoiatriche
Università degli Studi di Milano, Italie

Niccolò Lombardi DDS, Oral Surg Spec

Dipartimento di Scienze Biomediche, Chirurgiche e Odontoiatriche
Università degli Studi di Milano, Italie

Božana Lončar Brzak, DMD, PhD

Service de médecine orale
École de médecine dentaire, Université de Zagreb, Croatie

Luis Monteiro, DDS, MSc, PhD, Oral Surg Spec, Dip Oral Med

Service de médecine et de chirurgie orales
Unité de recherche sur les pathologies et la rééducation orales (UNIPRO – IUCS)
Institut universitaire des sciences de la santé (IUCS), CESPU, Gandra, Portugal

Alexander Morrell, BSc, PhD

Centre des sciences orales, cliniques et translationnelles
Faculté de dentisterie et des sciences orales et cranio-faciales, King's College, Londres, Royaume-Uni

Vignesh Murthy, BA, BDentSc, Dip PCD, MFDS (RCSI), PGCME

Service de médecine orale
Guy's & St Thomas' NHS Foundation Trust, Londres, Royaume-Uni

Alberto Pispero DDS, PhD, Oral Surg Spec

Dipartimento di Scienze Biomediche, Chirurgiche e Odontoiatriche
Università degli Studi di Milano, Italie

Luis Silva, DDS, PhD

Service de médecine et de chirurgie orales

Unité de recherche sur les pathologies et la rééducation orales (UNIPRO – IUCS)

Institut universitaire des sciences de la santé (IUCS), CESPU, Gandra, Portugal

Institut polytechnique des sciences de la santé (IPSN), CESPU, Gandra, Portugal

Ivana Škrinjar, DMD, PhD

Service de médecine orale

Clinique de dentisterie, hôpital universitaire de Zagreb, Zagreb, Croatie

École de médecine dentaire, Université de Zagreb, Zagreb, Croatie

Selvam Thavaraj BDS, PhD, FDSRCS (Eng), FRCPath

Pathologies orales et maxillo-faciales

Guy's & St Thomas' NHS Foundation Trust, Londres, Royaume-Uni

Centre des sciences cliniques, orales et translationnelles, King's College, Londres, Royaume-Uni

Elena Varoni DDS, PhD

Dipartimento di Scienze Biomediche, Chirurgiche e Odontoiatriche

Università degli Studi di Milano, Italie

Ana Catarina Vasconcelos, DDS

Service de médecine et de chirurgie orales

Institut universitaire des sciences de la santé (IUCS), CESPU, Gandra, Portugal

Saman Warnakulasuriya, OBE, BDS (Hons), FDSRCS (Eng), FDSRCS (Edin), FDSRCPS (Glasg), Dip Oral Med, PhD (Glasg), DSc, FKC

King's College, Londres, Royaume-Uni et Centre collaborateur de l'OMS pour les cancers de la cavité buccale, Royaume-Uni

Relecteur externe**Senathirajah Ariyaratnam, BDS, MDS (MAN), FDSRCS (ENG), FFGDP (UK), FCGDent (UK), SFHEA (UK), NTF (UK)**

Service de médecine orale

École des sciences médicales, Université de Manchester, Royaume-Uni

Contact**Dr Rui Albuquerque**

Service de médecine orale, Guy's & St Thomas' NHS Foundation Trust, Londres, Royaume-Uni

Faculté de dentisterie et des sciences orales et cranio-faciales, King's College, Londres, Royaume-Uni

E-mail : rui.albuquerque@gstt.nhs.uk

Table des matières

Préface	3
Édité par	4
Auteurs.....	5
1. Affections orales à potentiel malin.....	10
1.1. Introduction	11
1.2. Affections orales à potentiel malin (OPMD) – Définitions et classifications.....	11
1.3. Démographie et tableau clinique des OPMD.....	12
2. Biopsie de la cavité buccale et aides au diagnostic	15
2.1. Introduction	16
2.2. Indications et contreindications pour une biopsie de la bouche	16
2.3. Classification et types de biopsies de la cavité buccale.....	17
2.3.1. Biopsie incisionnelle	17
2.3.2. Biopsie excisionnelle.....	19
2.3.3. Biopsie avec pince à biopsie ou punch	19
2.4. Aides au diagnostic.....	21
2.4.1. Colorant vital.....	21
2.4.2. Systèmes optiques et basés sur la lumière	22
2.4.3. Cytologie orale.....	26
2.4.4. Tests salivaires.....	27
3. Aspects histologiques des affections orales à potentiel malin	29
3.1. Introduction	30
3.2. Lésions lichénoïdes orales.....	30
3.3. Fibrose orale sous-muqueuse (FOSM).....	31
3.4. Dysplasie épithéliale orale (DEO).....	32
3.5. Dysplasie épithéliale associée au papillomavirus humain (HPV DEO).....	34
4. Lichen plan oral et lésions lichénoïdes orales	35
4.1. Lichen plan oral	36
4.1.1. Définition.....	36
4.1.2. Épidémiologie	36
4.1.2.a. Potentiel de transformation maligne	36
4.1.3. Tableau clinique	37
4.1.3.a. Lichen plan oral kératosique (blanc).....	37
4.1.3.b. Lichen plan oral érythémateux (rouge).....	39
4.1.4. Diagnostics différentiels	41
4.1.4.a. Diagnostic.....	41
4.1.5. Prise en charge.....	42
4.1.6. Suivi.....	45
4.2. Lésions lichénoïdes orales.....	45
4.2.1. Définition.....	45
4.2.1a. Lésions lichénoïdes orales de contact	46
4.2.1.b. Lésions lichénoïdes orales induites par les médicaments	47
5. Kératose actinique	51
5.1. Définition	52
5.2. Épidémiologie	52
5.3. Tableau clinique.....	52
5.4. Diagnostics différentiels	52
5.5. Diagnostic.....	53
5.6. Prise en charge	54
6. Dyskératose congénitale	58
6.1. Définition	59
6.2. Étiologie	59
6.3. Épidémiologie	59
6.4. Tableau clinique.....	59
6.5. Diagnostics différentiels	60
6.6. Diagnostic	60
6.7. Prise en charge	61

7.	Leucoplasie orale.....	64
7.1.	Définition	65
7.2.	Épidémiologie et facteurs de risque de la leucoplasie orale.....	65
7.3.	Tableau clinique.....	66
7.4.	Diagnostic.....	69
7.5.	Diagnostiques différentiels pour les taches blanches.....	71
7.6.	Prise en charge	73
8.	Érythroplasie orale.....	77
8.1.	Définition	78
8.2.	Étiopathogénie	78
8.3.	Épidémiologie	79
8.4.	Tableau clinique.....	79
8.5.	Diagnostiques différentiels	80
8.6.	Diagnostic.....	80
8.7.	Prise en charge	81
9.	Maladie du greffon contre l'hôte.....	83
9.1.	Définition	84
9.2.	Épidémiologie	84
9.3.	Tableau clinique.....	84
9.4.	Diagnostic.....	86
9.5.	Prise en charge	86
9.6.	cGVHD de la muqueuse buccale.....	86
9.7.	cGVHD des glandes salivaires.....	87
9.8.	cGVHD orale scléreuse.....	87
9.9.	Complications	88
10.	Fibrose orale sous-muqueuse (FOSM).....	90
10.1.	Définition	91
10.2.	Étiopathogénie	91
10.3.	Épidémiologie	92
10.4.	Tableau clinique.....	92
10.5.	Diagnostiques différentiels	93
10.6.	Diagnostic.....	94
10.7.	Prise en charge	94
	10.7.1. Prise en charge conservatrice.....	94
	10.7.2. Prise en charge chirurgicale.....	95
11.	Lésions palatines chez les fumeurs « à rétro »	97
11.1.	Définition	98
11.2.	Étiopathogénie	98
11.3.	Épidémiologie	98
11.4.	Tableau clinique.....	98
11.5.	Diagnostiques différentiels	99
11.6.	Diagnostic.....	99
11.7.	Prise en charge	99
12.	Leucoplasie verruqueuse proliférative (LVP).....	101
12.1.	Définition	102
12.2.	Épidémiologie et risque de transformation maligne	102
12.3.	Tableau clinique.....	102
12.4.	Diagnostic.....	104
12.5.	Prise en charge	104
13.	Lupus érythémateux discoïde	107
13.1.	Définition	108
13.2.	Épidémiologie	108
13.3.	Tableau clinique.....	108
13.4.	Diagnostiques différentiels	109
13.5.	Diagnostic.....	109
13.6.	Prise en charge	109
14.	Maladies génétiques	112
14.1.	Prédispositions familiales ou génétiques	113
14.2.	Prédispositions génétiques.....	113
14.3.	Maladie de Fanconi	113
14.4.	Dyskératose congénitale	115

1

Affections orales à potentiel malin

Luis Silva¹

Eduardo Barreira¹

Rui Albuquerque^{2,3}

Luis Monteiro^{1,4}

1. Service de médecine et de chirurgie orales, unité de recherche sur les pathologies et la rééducation orales (UNIPRO), Institut universitaire des sciences de la santé (IUCS), CESPU, Gandra, Portugal
2. Service de médecine orale. Guy's & St Thomas' NHS Foundation Trust, Londres, Royaume-Uni.
3. Faculté de dentisterie et des sciences orales et cranio-faciales, King's College, Londres, Royaume-Uni
4. Service de médecine et de chirurgie orales, Institut universitaire des sciences de la santé (IUCS), CESPU, Gandra, Portugal

1.1. Introduction

Malgré des progrès significatifs dans la prévention, la détection et le traitement d'un grand nombre de types de tumeurs solides, les cancers de la bouche restent un problème majeur dans le monde entier. Dans la plupart des pays d'Europe, le taux de mortalité lié aux cancers de la bouche dépasse malheureusement les 50 % [1, 2]. Le carcinome épidermoïde oral (OSCC) est le sous-type de cancer histologique de la bouche le plus commun. Il est souvent diagnostiqué à un stade avancé, alors qu'une pathologie locale et/ou des métastases distantes sont déjà présentes [2-4] ; et ce diagnostic tardif peut nuire au bon déroulement du traitement et à l'obtention des résultats escomptés [1, 2, 5, 6]. Le tabac et l'alcool, en plus d'avoir un effet synergique en cas d'abus, sont les deux plus importants facteurs de risque de développement de cancers de la bouche. Pour le cancer de la lèvre, c'est l'exposition au soleil qui est le plus grand facteur de risque. On a également établi un lien entre les papillomavirus humains (HPV), notamment celui de type 16, et l'apparition de cancers à la base de la langue et aux amygdales. Le taux de positivité au HPV chez les patients atteints d'un cancer de la bouche est d'environ 11 % [10, 11].

Il est très probable qu'un grand nombre d'OSCC soient précédés d'une affection bucco-dentaire potentiellement maligne (OPMD), que l'on appelait auparavant des lésions épithéliales orales potentiellement malignes. Les patients souffrant d'une OPMD présentent un risque accru de développer un cancer de la bouche [12].

Il est donc primordial de diagnostiquer et de traiter les OPMD à temps et correctement pour réduire la morbidité et la mortalité liées aux cancers de la bouche, d'autant plus qu'il est assez facile de les détecter, car dans la bouche, les lésions peuvent être vues et examinées facilement par un professionnel de santé. Pourtant, seuls environ 34 % des cancers sont diagnostiqués à temps, c'est-à-dire tant qu'ils restent encore localisés et qu'ils ne se sont pas étendus [2]. Les médecins généralistes et les dentistes reçoivent souvent des patients souffrant d'affections orales à potentiel malin, il est donc d'autant plus important de renforcer la sensibilisation et les connaissances des professionnels de santé à leur sujet.

Le présent ouvrage fait partie d'un projet de l'Union européenne destiné aux professionnels de santé européens. Il donne accès à des outils d'apprentissage en ligne ainsi qu'à des ressources pour renforcer leurs connaissances et ainsi améliorer le diagnostic et la prise en charge des patients présentant une OPMD.

Avec cet ouvrage, nous avons souhaité offrir des recommandations aux praticiens qui reçoivent des patients souffrant de pathologies céphaliques et cervicales, pour les aider à déceler, rechercher, diagnostiquer et traiter les OPMD. Ce support de formation innovant compile les expériences de plusieurs unités de médecine orale européennes à travers la participation de leurs universités respectives ou des partenaires impliqués dans le projet.

Il couvre une vaste étendue de sujets, et notamment : la leucoplasie, l'érythroplasie, la fibrose orale sous-muqueuse, la chéilite actinique, la candidose hyperplasique chronique, le lichen plan, le lupus érythémateux discoïde, le lupus érythémateux systémique, les maladies génétiques, les techniques de biopsie buccale et l'utilité des aides au diagnostic. Chaque chapitre comprend un résumé qui identifie les points clés à connaître ainsi qu'une liste de références pour encourager les apprenants à en lire davantage sur le sujet.

1.2. Affections orales à potentiel malin (OPMD) – Définitions et classifications

Les affections orales à potentiel malin (OPMD) se définissent comme un groupe de pathologies dont le tableau clinique peut précéder le diagnostic d'un carcinome épidermoïde oral (OSCC) [12].

Nombre de cancers de la bouche se déclarent dans les zones de la cavité buccale où la muqueuse est lésée, et plusieurs de ces lésions présentent des similarités avec les cancers épithéliaux aux niveaux morphologique, cytologique, génomique et moléculaire.

Le terme OPMD (« *oral potentially malignant disorder* », affection bucco-dentaire potentiellement maligne en français) a été présenté pour la première fois lors d'un atelier de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS), en 2005. Il permet de ne plus utiliser les anciens termes comme « pré-cancer », « lésion épithéliale précancéreuse », « pré-malin », « précancéreux » ou encore « lésion intraépithéliale » [13].

« Pré-cancer » est l'un des termes qui ont été employés les premiers. Il a été inventé en 1805 pour décrire les pathologies bénignes qui pouvaient se transformer en cancers invasifs, à long terme. En 1978, le groupe de travail de l'OMS a adopté le terme « lésions précancéreuses » en les distinguant en deux groupes : les lésions précancéreuses (par ex. la leucoplasie, l'érythroplasie) et les maladies précancéreuses (par ex. la fibrose orale sous-muqueuse, la kératose actinique, le lichen plan oral ou le lupus érythémateux discoïde) [14].

1. Introduction

Ces termes impliquaient donc qu'un cancer apparaîtrait forcément à l'endroit où se trouvait la lésion buccale ou la maladie précancéreuse [13].

Or, en 2005, lors de l'atelier de l'OMS sur les OPMD, on a établi deux constats. Le premier, c'est que cette association ou ce risque était *potentiel* sur toute la durée de vie du patient, et que seule une minorité des cas progressaient vers un cancer de la bouche (et pas tous, comme le suggérait le terme « précancéreux »). Ensuite, que le cancer de la bouche pouvait effectivement apparaître au même endroit qu'une OPMD, mais aussi n'importe où ailleurs dans la cavité buccale, chez les patients souffrant d'une maladie identifiée comme une affection bucco-dentaire potentiellement maligne [13]. Ces observations ont permis deux changements : premièrement, « potentiellement maligne » est devenu un terme bien plus adapté que « précancéreuse » pour indiquer que les patients présentant ce type d'affection *pouvaient* développer un cancer de la bouche, mais que cela n'allait pas forcément se produire. Le deuxième changement a été de réunir les termes « lésion » et « maladie » dans la catégorie des « affections », pour indiquer qu'on pouvait diagnostiquer un cancer de la bouche chez les patients présentant l'une de ces détériorations de la muqueuse, où qu'elle se trouve. Cela a permis de reconnaître le fait que des agents carcinogènes environnementaux pouvaient affecter n'importe quelle partie des voies aéro-digestives supérieures, et que la présence de ces affections pouvait présenter un risque accru (« potentiel ») de développement d'un cancer de la bouche ailleurs dans la cavité buccale [15-17]. On sait donc maintenant qu'un patient présentant une lésion bien définie, comme une leucoplasie, risque de développer un cancer n'importe où dans la cavité buccale, après un changement de champ, même dans une zone où la muqueuse semble cliniquement saine [18]. Cette terminologie a été adoptée dans la dernière classification de l'OMS des tumeurs de la tête et du cou [19].

La définition d'une affection bucco-dentaire potentiellement maligne a été mise à jour en 2020, lors d'un atelier de consensus du Centre collaborateur de l'OMS. Il s'agit maintenant de « toute anomalie de la muqueuse buccale associée à un risque statistiquement accru de développer un cancer de la bouche » [12]. Cela a permis de mettre en avant non seulement les affections elles-mêmes, directement, mais aussi les patients qui peuvent présenter des anomalies génomiques ou encore moléculaires de la muqueuse buccale, en sensibilisant les praticiens à l'existence des OPMD, mais également au risque d'apparition de cancer de la bouche [15, 17]. Ainsi, on sait que les patients diagnostiqués avec une OPMD présentent un risque accru de développer un cancer de la bouche dans leur vie [12].

1.3. Démographie et tableau clinique des OPMD

La prévalence des OPMD a été estimée à 4,47 % dans le monde entier (intervalle de confiance 95 % = 2,43–7,08). Elle varie d'une population à l'autre, mais on remarque que les populations asiatiques et les hommes sont généralement plus concernés [12, 20].

La majorité des patients souffrant d'OPMD sont des personnes d'âge moyen à avancé [18]. En outre, l'origine ethnique et les habitudes culturelles peuvent influencer le type et le comportement des affections dans une certaine population en raison de la prédominance de certains facteurs de risque. Par exemple, les populations de l'Asie du Sud-Est chiquent du bétel ou mâchent de la noix d'arec régulièrement, ce qui augmente la prévalence des OPMD dans ces régions [20, 21]. Ailleurs, d'autres habitudes, comme le « *reverse smoking* » (action de fumer une cigarette en mettant le bout brûlé dans la bouche), provoquent des changements de la muqueuse du palais [22].

Les OPMD comprennent toute une variété d'affections assez distinctes sur le plan clinique (voir Tableau 1.1), dont notamment la leucoplasie, la leucoplasie verruqueuse proliférative, l'érythroplasie, la fibrose orale sous-muqueuse, le lichen plan oral, la kératose actinique (chéilite actinique), les lésions palatines chez les fumeurs « *reverse* », le lupus érythémateux discoïde, la dyskératose congénitale, les lésions lichénoïdes orales ou encore la maladie du greffon contre l'hôte buccale [12].

Classifications des OPMD selon le Centre collaborateur de l'OMS (2020) [12]

Leucoplasie

Leucoplasie verruqueuse proliférative

Érythroplasie

Fibrose orale sous-muqueuse (FOSM)

Lichen plan oral

Kératose actinique (chéilite actinique) (KA/CA)

Lésions palatines chez les fumeurs « *à rétro* »

Lupus érythémateux discoïde (LED)

Dyskératose congénitale

Lésions lichénoïdes orales

Maladie du greffon contre l'hôte buccale (OGVHD)

Tableau 1.1 OPMD incluses dans la classification du Centre collaborateur de l'OMS en 2020

Les manifestations cliniques des OPMD sont diverses, avec des variations de couleur (blanc et/ou rouge), de texture (plaque, lisse, ondulée, verruqueuse, granuleuse, atrophique) et de taille [18, 23]. Un carcinome superficiel micro-invasif peut déjà être apparu dans certains cas et être décelé par histopathologie. L'aspect clinique peut rester le même ou bien varier, progresser ou régresser au fil du temps [18, 24].

Les OPMD peuvent toucher n'importe quelle zone de la cavité buccale (y compris l'oropharynx et le larynx) et peuvent ne toucher qu'un site comme plusieurs [24].

Le taux de patients atteints d'OPMD qui développent ensuite un cancer de la bouche (le « taux de transformation maligne ») varie selon la zone géographique et est étroitement lié au type d'affection et à d'autres facteurs cliniques, pathologiques ou moléculaires, notamment le type de lésion, sa couleur, sa localisation, sa taille, son genre et la présence et le stade d'une éventuelle dysplasie [25-27].

D'après un rapport systématique récent, le taux de transformation maligne des OPMD dans le monde était de 7,9 % (indice de confiance 99 % = 4,9 %–11,5 %), malgré des valeurs de test très diverses [28]. Cette étude comportait des méta-analyses distinctes pour chaque sous-groupe d'OPMD, notamment pour la leucoplasie 9,5 % (IC 99 % 5,9%–14 %), le lichen plan 1,4 % (IC 99 % 0,9%–1,9 %), les lésions lichénoïdes orales 3,8 % (IC 99 % 1,6 %–7 %), la fibrose orale sous-muqueuse 5,2 % (IC 99 % 2,9 %–8 %), l'érythroplasie buccale 33,1 % (IC 99 % 13,6 %–56,1 %) et la leucoplasie verruqueuse proliférative 49,5 % (IC 99 % 26,7 %–72,4 %). Cet aspect sera traité dans des chapitres ultérieurs. Nous utiliserons la terminologie utilisée lors de l'atelier de consensus du Centre collaborateur de l'OMS sur les OPMD, tenu à Glasgow en 2020, dans les prochains chapitres [12].

Il est primordial de mieux connaître les OPMD et de mieux les détecter pour offrir la meilleure prise en charge mais également la meilleure qualité de vie possible aux patients. En outre, cela permet un suivi rapproché de ces patients, ce qui facilite la prévention et un diagnostic suffisamment anticipé d'un éventuel carcinome invasif de la muqueuse buccale.

Références

1. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin DM, Piñeros M, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer*. 2019;144(8):1941-53.
2. Monteiro LS, Antunes L, Santos LL, Bento MJ, Warnakulasuriya S. Survival probabilities and trends for lip, oral cavity and oropharynx cancers in Northern Portugal in the period 2000-2009. *Eccancermedicalscience*. 2018;12:855.
3. Warnakulasuriya S. Global epidemiology of oral and oropharyngeal cancer. *Oral Oncol*. 2009;45(4-5):309-16.
4. Albuquerque R, López-López J, Mari-Roig A, Jané-Salas E, Roselló-Llabrés X, Santos JR. Oral tongue squamous cell carcinoma (OTSCC): alcohol and tobacco consumption versus non-consumption. A study in a Portuguese population. *Braz Dent J*. 2011;22(6):517-21.
5. Borsetto D, Higginson JA, Aslam A, Al-Qamachi L, Dhanda J, Marioni G, et al. Factors affecting prognosis in locoregional recurrence of oral squamous cell carcinoma. *J Oral Pathol Med*. 2019;48(3):206-13.
6. Gómez I, Seoane J, Varela-Centelles P, Diz P, Takkouche B. Is diagnostic delay related to advanced-stage oral cancer? A meta-analysis. *Eur J Oral Sci*. 2009;117(5):541-6.
7. Gandini S, Botteri E, Iodice S, Bonioli M, Lowenfels AB, Maisonneuve P, et al. Tobacco smoking and cancer: a meta-analysis. *Int J Cancer*. 2008;122(1):155-64.
8. Hashibe M. Risk Factors for Cancer of the Mouth: Tobacco, Betel Quid, and Alcohol. In: Warnakulasuriya S, Greenspan JS, editors. *Textbook of Oral Cancer: Prevention, Diagnosis and Management*. Cham: Springer International Publishing; 2020. p. 23-30.
9. Mello FW, Melo G, Pasetto JJ, Silva CAB, Warnakulasuriya S, Rivero ERC. The synergistic effect of tobacco and alcohol consumption on oral squamous cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Investig*. 2019;23(7):2849-59.
10. Fakhry C, Lacchetti C, Rooper LM, Jordan RC, Rischin D, Sturgis EM, et al. Human Papillomavirus Testing in Head and Neck Carcinomas: ASCO Clinical Practice Guideline Endorsement of the College of American Pathologists Guideline. *J Clin Oncol*. 2018;36(31):3152-61.
11. Varoni EM, Lombardi N, Franchini R, D'Amore F, Noviello V, Cassani B, et al. Oral Human Papillomavirus (HPV) and sexual behaviors in a young cohort of oral cancer survivors. *Oral Dis*. 2021;27(4):919-23..
12. Warnakulasuriya S, Kujan O, Aguirre-Urizar JM, Bagan JV, González-Moles MÁ, Kerr AR, et al. Oral potentially malignant disorders: A consensus report from an international seminar on nomenclature and classification, convened by the WHO Collaborating Centre for Oral Cancer. *Oral Dis*. 2021;27(8):1862-80.
13. Warnakulasuriya S, Johnson NW, van der Waal I. Nomenclature and classification of potentially malignant disorders of the oral mucosa. *J Oral Pathol Med*. 2007;36(10):575-80.
14. World Health Organization. Report of a meeting of investigators on the histological definition of precancerous lesions. Geneva: World Health Organization, 1973, Can/731.
15. Johnson NW. Cancer Biology and Carcinogenesis: Fundamental Biological Processes and How They Are Deranged in Oral Cancer. In: Warnakulasuriya S, Greenspan JS, editors. *Textbook of Oral Cancer: Prevention, Diagnosis and Management*. Cham: Springer International Publishing; 2020. p. 399-425.
16. Monteiro L & Warnakulasuriya S. Molecular and signalling pathways during oral carcinogenesis. In: JS WSAg, editor. *Textbook of Oral Cancer - Prevention, Diagnosis and Management*. 1 ed. Switzerland AG: Springer Nature 2020.
17. Johnson NW. The Biology and Pathology of Squamous Cell Carcinomata in the Head and Neck. In: *Squamous Cell Carcinoma-Molecular Therapeutic Targets*. Warnakulasuriya S & Khan Z. Springer ed. Berlin: Springer; 2017. p. pp 1-36
18. Speight PM, Khurram SA, Kujan O. Oral potentially malignant disorders: risk of progression to malignancy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2018;125(6):612-27.
19. Reibel J, Gale N, Hille J. Oral potentially malignant disorders and oral epithelial dysplasia. In A. K. El-Naggar, J. K. C. Chan, J. R. Grandis, T. Takata, & P. P. J. Slootweg (Eds.), *WHO classification of head and neck tumours*, (4th ed.; pp. 112–115). IARC, 2017.

1. Introduction

20. Mello FW, Miguel AFP, Dutra KL, Porporatti AL, Warnakulasuriya S, Guerra ENS, et al. Prevalence of oral potentially malignant disorders: A systematic review and meta-analysis. *J Oral Pathol Med.* 2018;47(7):633-40.
21. Lee CH, Ko AMS, Yen CF, Chu KS, Gao YJ, Warnakulasuriya S, et al. Betel-quid dependence and oral potentially malignant disorders in six Asian countries. *Br J Psychiatry.* 2012;201(5):383-91.
22. Warnakulasuriya S. Oral potentially malignant disorders: A comprehensive review on clinical aspects and management. *Oral Oncol.* 2020;102:104550.
23. Williams PM, Poh CF, Hovan AJ, Ng S, Rosin MP. Evaluation of a suspicious oral mucosal lesion. *J Can Dent Assoc.* 2008;74(3):275-80.
24. Farah CS, Woo SB, Zain RB, Sklavounou A, McCullough MJ, Lingen M. Oral Cancer and Oral Potentially Malignant Disorders. *Int J Den.* 2014;2014:853479.
25. Mehanna HM, Rattay T, Smith J, McConkey CC. Treatment and follow-up of oral dysplasia - a systematic review and meta-analysis. *Head Neck.* 2009;31(12):1600-9.
26. Warnakulasuriya S, Ariyawardana A. Malignant transformation of oral leukoplakia: a systematic review of observational studies. *J Oral Pathol Med.* 2016;45(3):155-66.
27. Warnakulasuriya S, Kovacevic T, Madden P, Coupland VH, Sperandio M, Odell E, et al. Factors predicting malignant transformation in oral potentially malignant disorders among patients accrued over a 10-year period in South East England. *J Oral Pathol Med.* 2011;40(9):677-83.
28. Iocca O, Sollecito TP, Alawi F, Weinstein GS, Newman JG, De Virgilio A, et al. Potentially malignant disorders of the oral cavity and oral dysplasia: A systematic review and meta-analysis of malignant transformation rate by subtype. *Head Neck.* 2020;42(3):539-55.

2

Biopsie de la cavité buccale et aides au diagnostic

Luis Monteiro^{1,2}

Luis Silva¹

Eduardo Barreira¹

Alexander Morrell³

Ana Catarina Vasconcelos²

1. Unité de recherche sur les pathologies et la rééducation orales (UNIPRO), Institut universitaire des sciences de la santé (IUCS), CESPU, Gandra, Portugal
2. Service de médecine et de chirurgie orales, Institut universitaire des sciences de la santé (IUCS), CESPU, Gandra, Portugal
3. Centre des sciences orales, cliniques et translationnelles, Faculté de dentisterie et des sciences orales et cranio-faciales, King's College, Londres, Royaume-Uni

2.1. Introduction

La biopsie est devenue la méthode standard pour diagnostiquer de nombreuses lésions et affections, et notamment pour détecter un éventuel cancer de la bouche ou des affections potentiellement malignes [1].

La biopsie se définit comme le prélèvement d'un fragment de tissu sur un être vivant en vue d'un examen microscopique. Elle peut servir à confirmer un diagnostic provisoire, à poser un diagnostic définitif ou à exclure des diagnostics différentiels. Outre les fins de diagnostic, la biopsie peut servir à déterminer l'efficacité d'un traitement ou à établir un pronostic pour des lésions malignes ou pré-malignes. Pour finir, la biopsie et le rapport histopathologique constituent des documents valables sur un plan légal [2, 3].

2.2. Indications et contraindications pour une biopsie de la bouche

Les indications pour la réalisation d'une biopsie de la bouche reposent sur différents facteurs, dont notamment les caractéristiques cliniques et macroscopiques de la lésion, comme son évolution, sa présentation macroscopique ou encore sa réaction aux différents traitements. Elle est toujours recommandée en cas de suspicion de présence d'un cancer. Le Tableau 1.2 détaille les indications et les présentations cliniques qui requièrent la réalisation d'une biopsie [4-6].

Les contraindications sont généralement liées à l'état de santé général du patient. La biopsie n'est pas indiquée pour les variantes anatomiques (par ex. varice linguale, pigmentation raciale, glossite exfoliatrice marginée, linea alba, marques des dents sur la langue ou grains de Fordyce), les lésions d'irritation/traumatiques malgré le retrait de l'agent irritant local et les lésions inflammatoires ou infectieuses conséquentes à un traitement local spécifique [4, 6].

Indication générale	Exemples de cas particuliers
Suspicion de lésion cancéreuse	<ul style="list-style-type: none"> • Ulcération ou lésion verruqueuse ou mixte • Zones, plaques, nodules ou grumeaux blancs et/ou rouges • Induration ou fixation de la lésion dans les couches profondes du tissu • Changement important de l'apparence d'une OPMD précédemment diagnostiquée
Suspicion d'affection potentiellement maligne	<ul style="list-style-type: none"> • Plaques blanches et/ou rouges • Lésions verruqueuses, granulaires, atrophiques ou érosives persistantes et pigmentation focale récente des lésions • Suspicion d'OPMD (par ex. chéilite actinique, érythroplasie, leucoplasie, lichen plan)
Lésions chroniques ou persistantes d'origine incertaine	<ul style="list-style-type: none"> • Ulcère ou lésions apparemment inflammatoires qui ne guérissent pas ou dont l'état ne s'améliore pas après deux semaines de traitement (par ex. après le retrait d'agents irritants locaux) • Lésions d'origine incertaine, plus particulièrement si associées à une augmentation de la douleur, une paresthésie ou une anesthésie
Affections systémiques qui nécessitent un diagnostic histopathologique pour confirmer ou compléter un diagnostic clinique ou provisoire	<ul style="list-style-type: none"> • Inclut le lupus, les amyloses, la sarcoïdose, la sclérodémie, le syndrome de Gougerot-Sjörger, les affections mucocutanées de la bouche, comme un pemphigus ou une pemphigoïde, la maladie de Crohn • Maladies infectieuses telles que des lésions suggérant la syphilis, la tuberculose, etc.
Gêne des fonctions orales par les lésions	<ul style="list-style-type: none"> • Par ex. papillome, hyperplasie fibreuse, fibrome, lipome, ostéome
Lésions radiotransparentes ou radio-opaques qui nécessitent un diagnostic histopathologique ou un traitement	<ul style="list-style-type: none"> • Par ex. kystes des maxillaires et tumeurs odontogènes, fibrome ossifiant, dysplasie fibreuse, granulomes à cellules géantes ou lésions similaires
Lésions qui provoquent une vive inquiétude au patient	<ul style="list-style-type: none"> • Certains patients préfèrent qu'une biopsie (ou une biopsie excisionnelle) soit réalisée pour une lésion rouge, blanc ou pigmenté

Tableau 2.1 Indications principales pour la réalisation d'une biopsie de la cavité buccale

Dans certains cas, il peut être indiqué de réaliser une biopsie d'une lésion qui provoque une vive inquiétude chez un patient, même si elle ne paraît pas suspecte au professionnel de santé. En effet, il faut prendre en compte les attentes du patient et garder en tête que cela « ne peut pas faire de mal » et peut vous permettre de proposer les meilleures options de traitement au patient.

2.3. Classification et types de biopsies de la cavité buccale

Les biopsies peuvent être classées en différentes sous-catégories [2, 3]. Selon la quantité de tissu prélevé, elles peuvent être dites incisionnelles (seule une partie représentative de la lésion est prélevée) ou bien excisionnelles (la lésion est prélevée dans son entièreté).

Selon la localisation anatomique de la lésion, la biopsie peut être directe (prélèvement dans une zone superficielle, facile d'accès) ou indirecte (si la lésion est plus profonde et recouverte d'une couche de muqueuse d'apparence saine, ce qui peut nécessiter de créer un pan d'accès avant de pouvoir prélever la lésion).

Il existe d'autres catégories qui reposent par exemple sur les instruments ou les techniques spécifiques utilisés (scalpel, punch, aiguille creuse), le traitement du tissu prélevé (par ex. frais, congelé, fixé au formol et inclus en paraffine), le type de tissu prélevé (tissu mou, tissu osseux, sang). Dans les prochaines parties de ce chapitre, nous nous concentrerons sur les biopsies les plus courantes réalisées pour diagnostiquer une OPMD [2, 3].

Biopsies des tissus mous

Pour une biopsie des tissus mous, les tissus sont généralement prélevés à l'aide d'un scalpel, d'un punch ou d'une pince, mais on peut également utiliser des lasers ou un bistouri électrique [2]. Si la biopsie est réalisée à des fins de diagnostic, mieux vaut choisir un scalpel classique ou un punch, plutôt que les lasers (diodes, Nd:YAG ou CO₂) ou un bistouri électrique, car ces derniers pourraient altérer les tissus et donc rendre le diagnostic plus difficile [7-10]. Le laser Er:YAG est le plus performant en matière de préservation des tissus [7, 11]. On utilise plutôt les lasers pour les anomalies vasculaires ou les patients souffrant de troubles hémorragiques, car ils ont un effet coagulant [11]. Il faut toujours veiller à choisir l'instrument qui sera le plus bénéfique pour le patient, en gardant en tête l'objectif, qui est de prélever un tissu qui soit utilisable pour la biopsie. Dans la plupart des cas d'OPMD, on réalise généralement une biopsie incisionnelle, excisionnelle ou au punch.

2.3.1. Biopsie incisionnelle

La biopsie dite incisionnelle est une technique qui consiste à prélever une partie représentative de la lésion (voir Tableau 2.2). Le prélèvement doit idéalement contenir une surface représentative de la lésion et des tissus adjacents. Qu'il faille prélever plus de tissu sain ou anormal dépend principalement de la nature de la lésion (par ex. en cas de suspicion de cancer, mieux vaut prélever plus de tissu anormal, dans le cas d'une affection avec boursoufflement, on préférera prélever plus de tissu adjacent sain) [2, 4, 12, 13].

Dans le cas de lésions étendues ou larges (longueur supérieure à environ 1–2 cm) ou de lésions multiples, une biopsie incisionnelle ou avec cartographie peut être indiquée. Dans le cas de lésions hétérogènes (en termes de couleur, texture ou consistance), on peut opter pour des biopsies incisionnelles multiples pour obtenir différentes représentations de la lésion. Dans ce cas, il ne faut pas oublier d'identifier chaque prélèvement et de le placer dans des contenants identifiés et distincts. La biopsie incisionnelle est la meilleure méthode en cas de suspicion de cancer et de lésions buccales potentiellement malignes [2, 3, 14].

Pour ce qui est des biopsies de lésions vasculaires, proches du tissu neurovasculaires (qui présentent un grand risque de saignement ou d'engourdissement) ou dont l'accès est difficile, il peut être préférable de les réaliser dans un contexte hospitalier. Une biopsie incisionnelle devrait suffire pour une évaluation histopathologique et réduit le risque d'endommagement des tissus [2-4, 13].

Pour commencer, il faut définir l'historique médical complet de la maladie et examiner l'intérieur de la cavité buccale de façon exhaustive. Cela permettra de déterminer la partie la plus suspecte de la lésion (tachetée, rouge, durcie ou verruqueuse) : c'est cette partie qui devra être prélevée pour la biopsie. Il peut être judicieux d'utiliser des outils d'aide au diagnostic pour identifier la partie la plus représentative de la lésion à prélever pour la biopsie (comme décrit ci-dessous) [2-4].

En outre, il est obligatoire d'obtenir le consentement éclairé du patient, en lui expliquant les risques et les avantages de la biopsie.

Vous devez choisir des instruments adaptés pour réduire tant que possible le risque d'endommagement des tissus, et administrer un analgésique au patient, à moins d'un demi-centimètre du site de la lésion, pour préserver les tissus. N'hésitez pas à utiliser des écarteurs pour dégager le champ chirurgical.

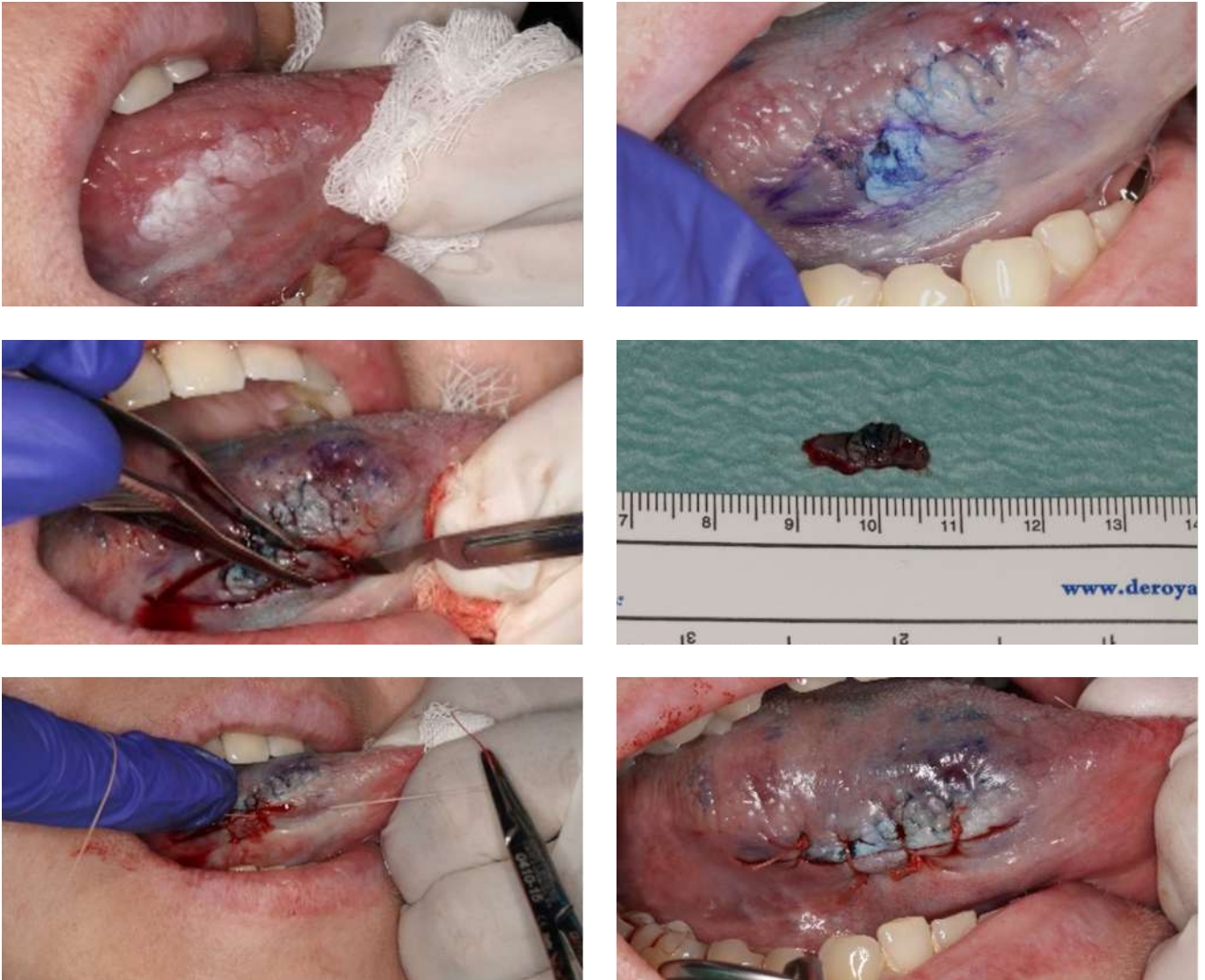


Figure 2.1. Réalisation d'une biopsie incisionnelle sur une plaque blanche située sur le bord de la langue

À l'aide d'un scalpel (généralement n° 15), réalisez deux incisions à 45° de la surface épithéliale, qui convergent l'une vers l'autre en formant une ellipse dont les deux extrémités forment un V. Le rapport longueur/largeur doit être d'environ 3:1 pour faciliter la fermeture et favoriser une bonne guérison, sans cicatrice.

L'axe de la longueur de l'ellipse doit être parallèle à la direction d'étirement normal de la muqueuse, pour que l'incision subisse moins de tension et ainsi éviter une éventuelle déhiscence de la plaie. En outre, l'incision ne doit jamais être perpendiculaire à des structures telles que des faisceaux neurovasculaires, pour prévenir le risque d'endommagement de ces dernières. Évitez d'inciser sur des tissus nécrotiques ou la partie centrale d'un ulcère. Vous pouvez utiliser une pince Adson ou bien une suture pour prélever les tissus.

Vous pouvez également utiliser la suture pour orienter le prélèvement [2-4]. Les fils de suture non résorbables ne sont généralement pas indiqués dans la cavité buccale.

Le prélèvement doit ensuite être placé dans un contenant portant une identification correspondant au patient et rempli d'une solution de fixation (formaline 10 %), dont le volume ne doit pas dépasser 10 à 20 fois celui de l'échantillon. Vous devez ensuite joindre une demande d'analyse pathologique au contenant et l'envoyer au laboratoire compétent. Les prélèvements destinés à une étude par immunofluorescence ne doivent pas être fixés, mais plongés dans du fixateur de Michel ou envoyés frais, dans un contenant lui-même transporté dans un sac de congélation. Les échantillons de tissus frais doivent être envoyés au laboratoire le plus rapidement possible [2-4].

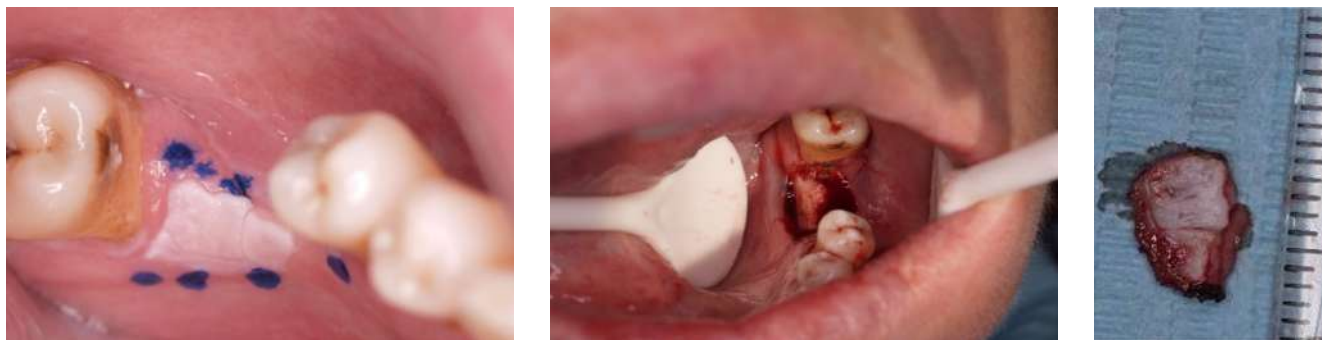


Figure 2.2. Réalisation d'une biopsie excisionnelle sur une plaque blanche située sur la muqueuse alvéolaire du troisième quadrant

La demande d'analyse pathologique doit contenir des informations sur la lésion et sur les antécédents médicaux du patient, dont notamment un historique rapide de la lésion, ses caractéristiques cliniques, les facteurs de risque (tabac, alcool, noix de bétel) et un diagnostic prévisionnel, ainsi que l'orientation souhaitée pour le prélèvement et le type de biopsie réalisée (incisionnelle ou excisionnelle).

2.3.2. Biopsie excisionnelle

Une biopsie excisionnelle consiste à prélever l'intégralité de la lésion, avec une marge de tissus adjacents sains et plus profonds (Figure 2.2). Outre les OPMD peu étendues, elle est indiquée pour les lésions de petite taille (env. 1 cm), telles que les papillomes, les fibromes, les granulomes, ou pour les lésions vasculaires ou à pigmentation focale. La biopsie excisionnelle permet non seulement une analyse histologique, mais elle peut également servir de traitement, car on retire l'intégralité de la lésion [2-4].

Sur le plan technique, la biopsie excisionnelle est très similaire à la biopsie incisionnelle pour ce qui est de l'anesthésie, les instruments utilisés et l'incision. La différence, c'est qu'il faut être particulièrement attentif aux marges.

L'incision doit être faite sur les tissus sains, tant sur la longueur qu'en profondeur, et la marge doit être nette. Si la lésion est maligne, la marge doit être plus grande. En outre, pour les lésions liées à un papillome, il faut faire attention à bien retirer la base pour éviter une récurrence. Veillez à bien palper la lésion pour en déterminer la profondeur [2-4].

Si vous suspectez la présence d'un cancer, vous pouvez orienter le prélèvement.

2.3.3. Biopsie avec pince à biopsie ou punch

Ces instruments ont été conçus pour faciliter le prélèvement des lésions superficielles.

La pince à biopsie ressemble à une pince à épiler dont la pointe serait coupante (en forme de bec d'oiseau), ce qui permet de réaliser une biopsie incisionnelle d'une lésion superficielle, sans avoir besoin de refermer avec des sutures. Elle est pratique pour les sites difficiles d'accès.

Le punch est équipé d'une partie coupante active semblable à un scalpel circulaire. C'est un instrument à usage unique, disponible dans différents diamètres (2 à 10 mm). Généralement, dans le cas d'OPMD, on utilise des punches de 4 à 6 mm. Il est utilisé la plupart du temps pour des biopsies incisionnelles, mais, pour les lésions moins étendues, il peut servir à réaliser une biopsie excisionnelle.

La technique pour réaliser une biopsie avec punch est similaire à celle des biopsies incisionnelles, décrite ci-dessus (Tableau 2), mais, avec un punch, l'incision est réalisée sur la partie la plus représentative de la lésion, en appliquant une légère pression et en faisant tourner la lame, selon un axe perpendiculaire à l'étendue de la muqueuse (Figure 2.3). Il est possible que le tissu incisé soit extrait à l'intérieur même du cylindre du punch, mais de manière générale, vous devrez découper la base du tissu à analyser. Dans la plupart des cas, la cicatrisation de la plaie sera une cicatrisation de type secondaire, ce qui veut dire que vous n'aurez pas besoin de suturer ; cependant, si l'homéostasie s'avère difficile, vous pouvez vous contenter d'un point [2-4, 15].

2. Biopsie de la cavité buccale et aides au diagnostic

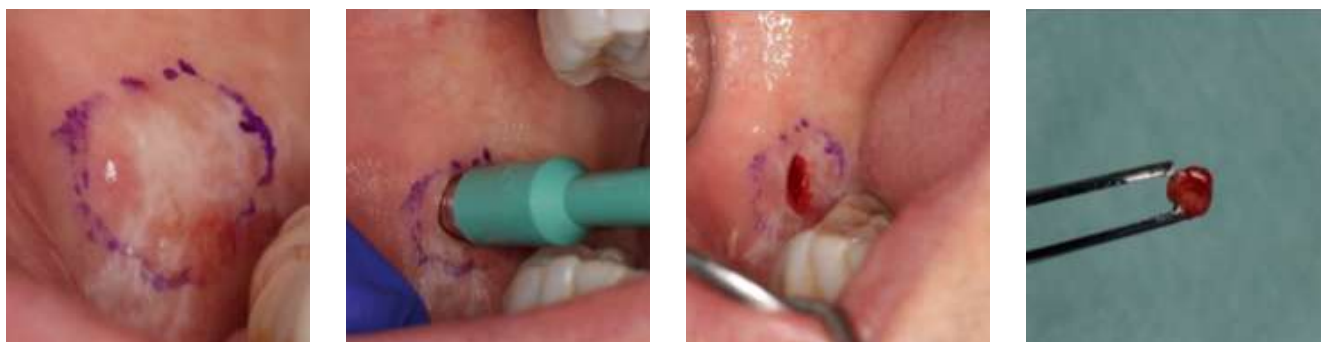


Figure 2.3. Réalisation d'une biopsie avec punch sur une lésion réticulée blanche au niveau de la muqueuse buccale droite.

Ce type de biopsie est facile à réaliser pour une biopsie unique ou multiple d'échantillons représentatifs. La taille de l'échantillon à analyser dépend de la taille du punch choisi.

Cette technique n'est pas recommandée pour les lésions plus étendues, les lésions situées près de zones vascularisées ou nerveuses ou les sites difficiles d'accès, comme le palais dur [2-4].

Étape	Description
Examen clinique primaire et sélection de la zone de la biopsie	<ul style="list-style-type: none"> Vous devez choisir le type de biopsie à réaliser en fonction de l'histoire clinique, des résultats de l'auscultation et de votre diagnostic prévisionnel. Vous pouvez utiliser des outils d'aide pour sélectionner la ou les zones les plus représentatives. Vous devez obtenir le consentement éclairé du patient.
Préparation du champ chirurgical	<ul style="list-style-type: none"> Vous pouvez notamment désinfecter la zone que vous allez opérer avec un agent antiseptique topique, par exemple une solution de chlorhexidine à 0,12 à 0,20 %.
Anesthésie locale	<ul style="list-style-type: none"> Utilisez un anesthésiant local associé à un vasoconstricteur, à infiltrer à un point éloigné de la lésion, pour éviter toute contamination de l'échantillon.
Incision	<ul style="list-style-type: none"> Une fois les tissus immobilisés, pratiquez l'incision (par ex. avec une lame de 15) pour obtenir un échantillon de tissu en forme d'ellipse avec extrémités en V, d'un ratio longueur/largeur de 3:1. Excisez ensuite cette ellipse en tenant délicatement l'une de ses extrémités avec une pince ou une suture et en découpant avec le scalpel au fur et à mesure que vous la soulevez. Pour les biopsies incisionnelles, l'échantillon doit contenir une partie représentative de la lésion ainsi que des tissus adjacents sains, et pour les biopsies excisionnelles, il doit tenir compte de certaines marges de tissus sains. L'incision peut également être réalisée à l'aide d'un punch, en appliquant une pression rotative perpendiculairement au tissu.
Manipulation du prélèvement.	<ul style="list-style-type: none"> Le prélèvement doit être manipulé avec précaution pour éviter tout dommage, et introduit dans une solution de fixation (généralement une solution de formaline 10 %) dans un contenant prévu à cet effet. Vous pouvez également placer le prélèvement sur du papier stérile, surface de la muqueuse vers le haut, pour éviter de le tordre ou qu'il s'incurve, avant de le placer dans la solution de fixation.
Suture de la plaie	<ul style="list-style-type: none"> La suture doit favoriser l'homéostasie et la cicatrisation. Vous devez la retirer au bout d'une semaine dans le cas de sutures non résorbables. Donnez aux patients les indications post-opérationnelles.
Identification et informations à indiquer sur la demande d'analyse pathologique	<ul style="list-style-type: none"> Vous devez identifier le patient sur le contenant et donner des informations concernant les caractéristiques cliniques du prélèvement et votre diagnostic prévisionnel sur la demande d'analyse pathologique.

Tableau 2.2 Déroulement de la biopsie



Figure 2.4. Application de bleu de toluidine sur une plaque blanche située sur le bord de la langue

2.4. Aides au diagnostic

Les outils d'aide au diagnostic sont des matériaux et/ou dispositifs qui facilitent la détection de la partie la plus anormale d'une lésion buccale pour aider le praticien à définir où il va pratiquer la biopsie [16-18]. Ils sont généralement non invasifs et peuvent également servir à déterminer les marges chirurgicales dans le cas d'une biopsie excisionnelle ou encore à surveiller les patients à haut risque.

Dans le cadre de soins primaires, les outils d'aide au diagnostic peuvent permettre de détecter une éventuelle lésion buccale anormale qui peut alors servir de référence pour établir un diagnostic définitif d'OPMD ou de cancer de la bouche. Dans le cadre de soins secondaires ou tertiaires, ils peuvent aider à mieux caractériser, voire cartographier la maladie d'un patient souffrant d'OPMD, ce qui est particulièrement pratique dans le cas de lésions étendues, multiples ou hétérogènes. Cela permet de faciliter la sélection du site de la biopsie au début du traitement et dans le cadre d'une surveillance et permet de réduire le risque de marge positive à la suite d'une excision d'un OSCC ou d'une lésion dysplasique [16].

Il existe plusieurs types d'aides au diagnostic, notamment le colorant vital, les systèmes optiques ou basés sur la lumière, la cytologie ou encore les tests salivaires. Nous vous les décrivons dans les parties ci-dessous. Nous allons également aborder la spectroscopie vibrationnelle, un nouvel outil d'aide au diagnostic très prometteur.

2.4.1. Colorant vital

Les colorants vitaux sont des colorants biocompatibles que l'on utilise sous une forme similaire à un bain de bouche ou bien comme un topique, en l'appliquant directement au site choisi sur la muqueuse buccale. Ils permettent de recueillir des informations sur les différentes caractéristiques d'une lésion, d'identifier une lésion non apparente et de sélectionner le site le plus adapté pour une biopsie. En chirurgie orale, on utilise très généralement le bleu de toluidine, mais nous allons également décrire d'autres colorants ci-dessous [4, 15, 16].

Bleu de toluidine

Le bleu de toluidine (TB), également appelé chlorhydrate de triméthylthionine, est un colorant vital utilisé depuis maintenant plus de cinquante ans en chirurgie orale. Le TB est un colorant cationique et métachromatique avec une forte affinité avec les acides composant les tissus, comme les acides nucléiques. Les zones où la muqueuse présente des anomalies ou des cellules dysplasiques ou anaplasiques peuvent retenir plus de colorant, ce qui les rend bleu plus foncé (Figure 2.4). Cela peut permettre de détecter des lésions satellites, ou encore des lésions invisibles à l'œil nu [16, 18-20]. Le bleu de toluidine est utile pour sélectionner la zone où réaliser une biopsie et déterminer les marges de la lésion (dans le cas d'une excision) et dans la prise en charge de patients avec des antécédents d'OSCC ou d'OPMD [15, 16].

Il est utilisé en solution à 1 ou 2 %, ou alors il se trouve aussi en pack vendu tout prêt. Il est utilisé en combinaison avec une solution d'acide acétique à 1 % qui permet de retirer l'excédent qui ne s'accroche pas aux tissus [15, 16, 19].

Une méta-analyse récente a révélé que le bleu de toluidine, utilisé en tant que colorant unique, présentait une sensibilité de 87 % (IC 95 % : 80–94 %) et une spécificité de 71 % (IC 95 % : 61–82 %) [21]. Il est possible de rencontrer des faux positifs (tissus enflammés, ulcères), et également des faux négatifs, quand l'épithélium est épais et que le colorant ne réussit pas à s'infiltrer, comme dans le cas des lésions hyperkératosiques [16]. On peut utiliser le TB pour faciliter une auscultation orale conventionnelle, ou alors, de préférence, pour compléter un diagnostic.

Bleu de méthylène

Le bleu de méthylène (MB), également appelé chlorure de méthylthioninium, est un composant dit hétérocycle aromatique similaire au TB. Comme lui, il possède des affinités avec les composants acides, ce qui facilite sa rétention par les cellules dysplasiques [16, 22, 23]. Le MB est utilisé pour détecter les éventuelles lésions cancéreuses, notamment dans la prostate, la vessie et le tube gastro-intestinal. Il peut également être utilisé comme agent antiseptique topique, dans le cadre du traitement de certaines maladies. En chirurgie orale, il est fréquemment utilisé à des fins de coloration avant une endoscopie. On l'utilise également dans le cadre de certains types de thérapies photodynamiques [16, 22-25].

Les indications et méthodes d'application sont similaires à celles du TB, la différence étant que le MB est peut-être plus économique et moins toxique [17, 18]. Cependant, ce colorant n'a pas encore réellement fait ses preuves dans la détection des cancers de la bouche, nous avons besoin de faire plus d'études sur le sujet.

Solution de Lugol

La solution de Lugol (LI), aussi appelée simplement ludol, ou eau iodée, est utilisée comme réactif au glycogène présent dans le cytoplasme des cellules non kératinisées, lui conférant une couleur brun orangé. Ainsi, dans le cas d'une OPMD, si l'on applique de la LI sur la lésion, la muqueuse adjacente saine se teinte en brun tandis que les tissus anormaux ne se teintent pas du tout. On peut l'utiliser en combinaison avec du TB pour que les tissus anormaux se teignent en bleu foncé et que les tissus sains se teignent en brun. Toutefois, aucune étude sérieuse n'appuie l'efficacité de la LI dans le diagnostic des OPMD [16, 26].

Rose Bengale

Le rose Bengale (RB) est un dérivé de la fluorescéine. Utilisé comme colorant xanthénique, il possède des propriétés photosensibles. On l'utilise principalement pour détecter les dommages sur la cornée, mais on pourrait également l'utiliser avec une lumière dans le cadre d'une thérapie photodynamique ou avec une technologie de son, dans le cadre d'un traitement aux ultrasons [16, 27, 28]. Le RB teint les cellules mortes ou dégénérées, voire les cellules dysplasiques ou malignes, sans teindre les cellules épithéliales saines, ce qui permet de révéler les lésions cornéennes et les lésions néoplasiques conjonctivales. Nous disposons de très peu de données sur l'efficacité de ce colorant dans le cadre du diagnostic des OPMD [16, 27, 28].

2.4.2. Systèmes optiques et basés sur la lumière

Toutes les approches décrites dans cette partie reposent sur les interactions spécifiques entre des rayons incidents et les tissus, telles que l'absorption, la réflexion, la fluorescence ou la dispersion, ce qui pourrait indiquer une carcinogenèse. Les appareils utilisés en clinique peuvent aider à visualiser un large champ pour détecter un éventuel cancer de la bouche, à caractériser une lésion ou encore à obtenir une vision plus restreinte, à un endroit spécifique d'une lésion. Les techniques telles que la microscopie confocale, la microendoscopie à haute résolution, la spectroscopie à diffusion élastique, la spectroscopie de réflectivité différentielle, la spectroscopie de réflectance diffuse, la spectroscopie de fluorescence résolue en temps ou encore la tomographie en cohérence optique intéressent les spécialistes, qui pensent qu'elles peuvent compléter les aides au diagnostic des OPMD et cancers de la bouche [16].

Chimiluminescence

Les techniques de chimiluminescence reposent sur la proportion de lumière que la surface d'une muqueuse peut réfléchir. Les changements des tissus muqueux, par exemple en cas d'OSCC ou de dysplasie épithéliale, peuvent conduire à une variation de l'absorption ou de la réflectance [15, 16]. Cette approche a d'abord été utilisée comme aide au diagnostic des lésions néoplasiques des muqueuses cervicales, or, les muqueuses cervicales et buccales partagent des similarités, elle a donc été adaptée pour une application en chirurgie orale [15, 16].



Figure 2.5. Utilisation du Microlux DL pour mettre en évidence une lésion rouge et blanche sur le côté droit de la langue

La technique comporte deux étapes : premièrement, réaliser un bain de bouche avec une solution d'acide acétique à 1 % (ou appliquer directement sur la muqueuse), afin de supprimer la barrière de glycoprotéine et assécher la muqueuse. Ensuite, illuminer la muqueuse avec une lumière blanche ou bleue. Des cellules épithéliales saines absorberont la lumière et ressortiront bleues (ou blanches), tandis que les cellules altérées au niveau nucléaire vont refléter la lumière et ressortir blanches (acidophiles) [15, 16]. Il existe différents appareils sur le marché pour réaliser cette technique, comme le ViziLite, le Vizilite Plus ou encore le Microlux/DL (Figure 2.5).

Une récente méta-analyse a permis d'étudier la sensibilité et la spécificité combinées de cette technique. Les résultats respectifs de cette analyse étaient de 72 % (IC 95 % : 62–81 %) et 31 % (IC 95 % : 25–36 %) par rapport à une analyse histopathologique, ce qui ne permet pas d'appuyer son utilisation systématique lors d'examen de la muqueuse buccale [21]. Les appareils à chimiluminescence permettent de mettre en évidence certaines caractéristiques de la lésion, comme sa couleur ou ses marges [15, 16, 29-31].

Autofluorescence

L'autofluorescence est un phénomène selon lequel les cellules émettent de la lumière lorsqu'elles sont soumises à une lumière d'une certaine longueur d'onde. Les appareils permettant de révéler l'autofluorescence des tissus sont généralement des instruments qui génèrent une lumière bleue ou violette (longueur d'onde entre 400 et 460 nm), ce qui excite les fluorophores naturels, tels que la flavine adénine dinucléotide (FAD) ou la nicotinamide adénine dinucléotide (NADH), présents dans l'épithélium, le collagène et l'élastine de la muqueuse buccale, qui vont alors émettre une lumière fluorescente verte visible à l'œil nu [15, 16].

Des changements anormaux de la structure des cellules peuvent perturber la distribution des marqueurs naturels nécessaires à la production de cette lumière. Les cellules cancéreuses ou précancéreuses présentent typiquement un pléomorphisme au niveau cellulaire ou nucléaire et un métabolisme modifié, ce qui ne leur permet pas d'émettre une autofluorescence. Elles ressortent alors sous la forme de points sombres : on parle de « perte de fluorescence » (FVL pour *fluorescence visualization loss*) par opposition aux tissus sains qui présentent ce qu'on appelle une « persistance de la fluorescence » (FVR pour *fluorescence visualization retention*).

Cette approche permet d'identifier des lésions que l'on ne voit pas forcément à l'œil nu (lésions cliniques occultes), mais elle peut également servir à déceler une zone suspecte (qui peut être une lésion) ou à déterminer les marges chirurgicales les plus adéquates (Figure 2.6). Elle présente comme avantages d'être non invasive, d'être facile à réaliser et de permettre un examen en direct [15, 16, 32, 33].

L'utilisation et les évaluations de la performance des instruments d'autofluorescence des tissus pour déceler les OPMD et les cancers de la bouche ont montré des résultats très prometteurs [15-17, 21, 30, 32, 33]. Une récente méta-analyse a permis d'étudier la sensibilité et la spécificité combinées de cette technique. Les résultats respectifs de cette analyse étaient de 90 % (IC 95 % : 76–100%) et 72% (IC 95 % : 35–100%) [21]. Ainsi, ces instruments peuvent être utiles comme aides au diagnostic des OPMD pour les praticiens expérimentés. À noter que l'hémoglobine et la mélanine présentes dans le sang peuvent réduire la fluorescence des tissus, et qu'à l'inverse la kératine, la fibrine et la porphyrine peuvent l'augmenter. Il peut donc être difficile de faire la différence entre des maladies inflammatoires telles que le lichen plan ou le pemphigus, des changements vasculaires non inflammatoires et des lésions pigmentées, car ces types de lésions ont tendance à absorber la lumière, et non à la réfléchir [16].

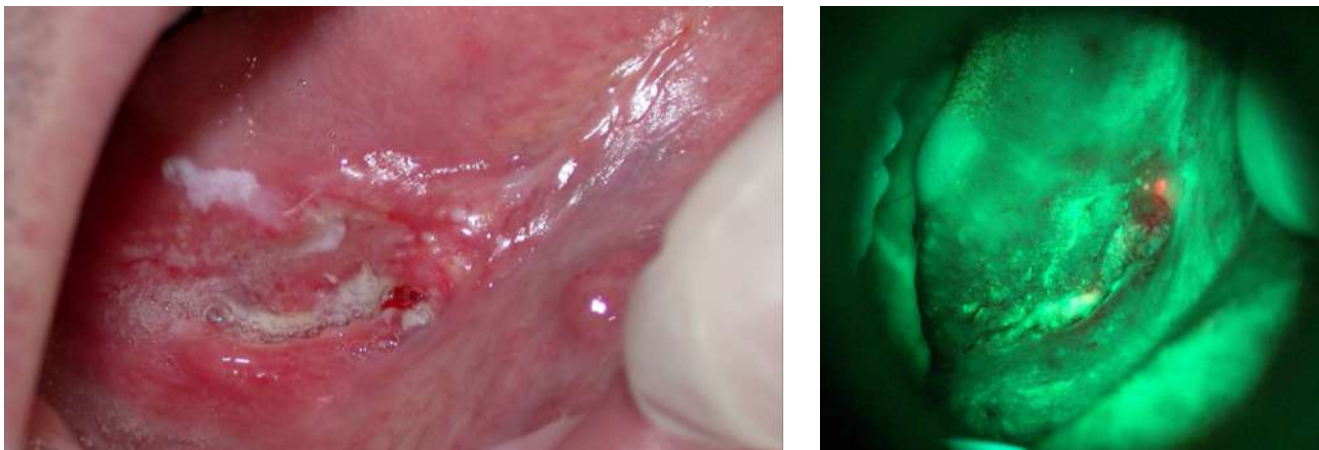


Figure 2.6. Utilisation du VELscope (*Visually Enhanced Lesion Scope*) pour mettre en évidence un ulcère rouge et blanc sur le côté droit de la langue

Il existe différents appareils sur le marché pour réaliser cette technique, comme le VELscope (*Visually Enhanced Lesion Scope*), le Vizilite Pro et l'Identafi. Ce dernier propose trois sources de lumière : une lumière blanche, une lumière violette (405 nm) pour un examen direct de l'autofluorescence et une lumière vert-jaune (540 à 575 nm) pour mettre en évidence les changements vasculaires [15, 16]. Toutefois, ces instruments requièrent des études et évaluations supplémentaires.

Fluorescence induite par laser

La fluorescence induite par laser (LIF pour *laser-induced fluorescence*) ou autofluorescence induite par laser (LIAF pour *laser-induced autofluorescence*) est une technique liée à l'autofluorescence, avec un mécanisme similaire aux appareils présentés dans la partie précédente, à la différence que les fluorophores de la muqueuse buccale sont activés pour qu'ils émettent leur fluorescence. Les tissus incapables d'émettre de la lumière (FVL) sont plus susceptibles de présenter des caractéristiques de dysplasie [17, 34, 35].

L'émission de lumière est induite par un appareil laser dont la diode émet une lumière avec une longueur d'onde entre 375 et 405 nm. La lumière est orientée vers la muqueuse grâce à une fibre optique et une pièce à main. Si vous portez des lunettes à filtre jaune, vous pourrez alors voir que les tissus sains émettent une lumière blanche ou bleue, et les tissus anormaux restent sombres. Cette méthode peut être utilisée sur des tissus kératinisés ou non [17, 34-36].

C'est un outil très prometteur, car il permet de mettre en lumière les zones potentiellement malignes ainsi que les lésions invisibles à l'œil nu. Les données disponibles à ce jour indiquent une sensibilité entre 95 et 100 % et une spécificité entre 86 et 96 % [17, 35]. Cette méthode requiert toutefois des études supplémentaires pour son utilisation dans le cadre de la recherche d'OPMD ou de cancers de la bouche.

Imagerie à bande étroite

L'imagerie à bande étroite (NBI pour *narrow band imaging*) est une technique d'endoscopie née en 2001 et utilisée sur les muqueuses des voies aéro-digestives, en pneumologie, en gynécologie et en urologie, pour détecter les pertes urinaires post-miction. L'endoscope NBI émet deux longueurs d'onde, l'une entre 400 et 430 nm (lumière bleue), qui permet de faire ressortir les vaisseaux sanguins superficiels de la muqueuse (qui apparaissent alors en marron) et l'autre entre 525 et 555 nm (lumière verte) qui met en évidence les vaisseaux plus denses situés dans la sous-muqueuse (qui apparaissent en cyan) [16, 37, 38] (Figure 2.7). Le processus de carcinogenèse se caractérise par une néoangiogenèse, avec des anomalies dans l'architecture vasculaire. La NBI peut permettre la détection de changements cancéreux ou précancéreux à un stade précoce. Il existe peu d'études scientifiques sur l'utilisation de la NBI dans le diagnostic d'OPMD et de cancers de la bouche, mais certains résultats indiquent qu'elle peut être efficace, en complément, pour détecter des OPMD ou des lésions néoplasiques dans la cavité buccale et l'oropharynx [39, 40].

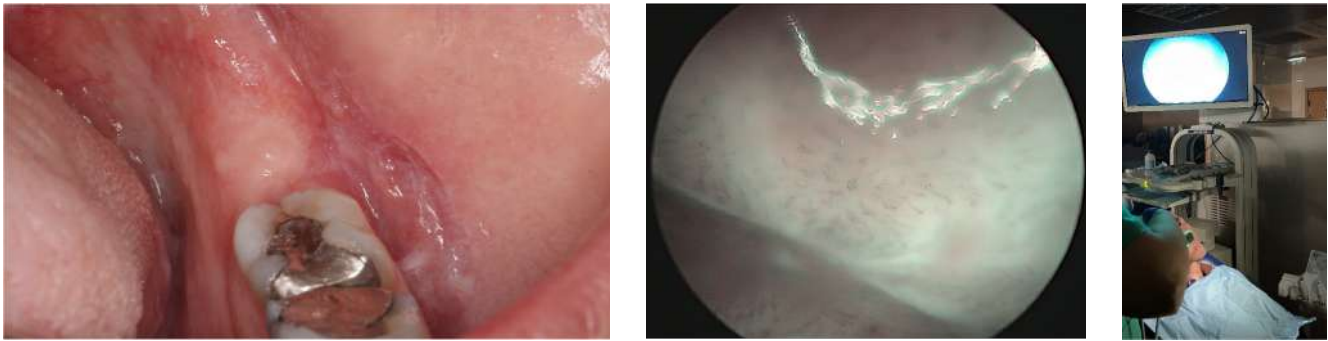


Figure 2.7. Utilisation de l'imagerie à bande étroite (NBI) pour mettre en évidence l'anatomie des vaisseaux sanguins dans un ulcère rouge et blanc de la muqueuse buccale gauche

Un rapport systématique récent avec méta-analyse a monté une sensibilité de 75,7 % (IC 95 % : 65,1–83,9 %) et une spécificité de 91,5 % (IC 95 % : 81,8–96,3 %) [41].

Endoscopie (stomatoscopie directe)

L'endoscopie (CE) est une technique d'imagerie peu invasive et mentionnée pour la première fois en 1979 par J. E. Hamou. Elle permettait alors d'étudier les cellules épithéliales de l'utérus. Elle a été décrite comme un outil de diagnostic des tumeurs céphaliques et cervicales en 1990 [42, 43]. La CE consiste à placer un endoscope rigide en contact avec la muqueuse buccale; en appliquant une très légère pression. Elle permet de générer des images agrandies et en haute résolution (x60, x150 ou plus) qui permettent d'observer l'architecture cellulaire et les structures vasculaires [44]. Les images sont diffusées sur un écran vidéo en temps réel. Cela permet une évaluation cytologique *in vivo* de la muqueuse buccale (Figure 2.8) [24, 25, 42-45].

Cette technique requiert généralement l'emploi d'un colorant vital, pour une meilleure visualisation des cellules. On utilise typiquement du bleu de méthylène, que l'on applique directement sur la muqueuse avant l'examen. Cela étant, certains praticiens préfèrent ne pas colorer la muqueuse pour mieux voir les structures vasculaires. À noter que la salive ou du sang peut perturber la capture et la visualisation des images [24, 43, 44].

Cette approche est intéressante pour déceler les OPMD ou les cancers de la bouche, car elle indique en temps réel le nombre de cellules par image, leur taille et leur contour, leurs figures mitotiques, leur ratio noyau/cytoplasme ainsi que l'hyperchromatisme ou l'hétérochromatisme, qui peuvent suggérer la présence d'OPMD ou de carcinome oral [24, 25, 42-45]. Il n'y a que très peu d'études pour mesurer l'efficacité de cette méthode dans la détection des cancers de la bouche. Le rapport de Dowthwaite et coll. [43] indique une sensibilité et une spécificité de respectivement 89 % et 100 % dans l'évaluation des lésions malignes. La CE est un outil onéreux et nécessite des praticiens expérimentés. Les tissus nécrotiques ou oedématisés ne retiennent pas bien le colorant, et les patients qui suivent une radiothérapie présentent généralement une cytomégalie et une membrane nucléaire plus fine, ce qui peut être confondu avec des caractéristiques d'une carcinogenèse [24, 42-44]. En outre, cette technique peut s'avérer problématique pour les lésions profondes sans signe externe ou pour les lésions très épaisses. D'autres études sont nécessaires pour évaluer son utilité en tant qu'aide au dépistage des cancers de la bouche.

Spectroscopie vibrationnelle

La spectroscopie vibrationnelle (dont la spectroscopie Raman) a beaucoup intéressé en tant qu'approche pour distinguer les tissus oraux sains des dysplasiques [46-54].



Figure 2.8. Réalisation d'une endoscopie pour observer la composition des cellules épithéliales d'une plaque blanche sous la langue



Figure 2.9. Réalisation d'une cytologie exfoliative sur une plaque blanche située sur le bord de la langue

Cette méthode a un fort potentiel peropératoire en raison de sa nature non destructive. De plus, elle ne requiert ni traitement préalable, ni identification des tissus. La spectroscopie Raman repose sur les événements de diffusion du rayon incident (ultraviolet, visible ou presque infrarouge) à travers les liaisons chimiques de la cible. Une grande partie de la lumière se diffuse à la même longueur d'onde (la couleur). C'est ce qu'on appelle la diffusion Rayleigh ou la diffusion élastique. Cependant, une petite partie de cette lumière perd de l'énergie (sa longueur d'onde augmente) en raison de ses interactions avec les liaisons chimiques de l'échantillon [55]. C'est ce qu'on appelle la diffusion Raman, ou inélastique. La détection de cette lumière diffusée peut permettre d'identifier la présence de certaines molécules ainsi que leur intensité. Dans le cas des tissus oraux, les chercheurs ont identifié les caractéristiques clés des tissus sains, par exemple une forte teneur en lipides, et des tissus cancéreux, qui présentent des protéines spécifiques [48-50]. Ces caractéristiques peuvent être analysées en temps réel, en cabinet, par le praticien qui tient l'endoscope, et peuvent fournir des informations quant à l'état des tissus. Ainsi, cette méthode peut aider à déterminer où effectuer le prélèvement pour la biopsie et marquer des marges de tumeur correctes. Il n'existe à l'heure actuelle aucun dispositif sur le marché pour détecter les cancers de la bouche à l'aide de la spectroscopie Raman ; cependant, au vu des résultats *in vitro* et *in vivo* rapportés pour de nombreuses localisations de cancer, dont les tissus buccaux, on peut présumer de l'apparition de cette pratique dans les examens cliniques de routine dans les années à venir [56].

2.4.3. Cytologie orale

La cytologie est l'étude des cellules aux fins de diagnostic microbiologique. La cytologie orale est considérée comme une procédure auxiliaire pour aider au diagnostic. Elle ne permet d'observer que des cellules isolées ou bien en petit groupe. En cas de résultat positif, il est donc nécessaire de procéder à une biopsie incisionnelle ou excisionnelle pour confirmation.

La cytologie exfoliative a été mentionnée en premier par George Papanicolau, spécialiste des cancers cervicaux. Elle est depuis devenue une méthode de dépistage reconnue [16, 57]. La sensibilité de la cytologie orale est inférieure à celles de tous les types de biopsies tissulaires. La littérature contient de nombreux rapports de sensibilités et spécificités, en raison des nombreuses techniques utilisées pour collecter des cellules, les analyser et les interpréter (par ex. frottis vs cytologie en milieu liquide, examen microscopique vs études moléculaires). Une récente méta-analyse a permis d'estimer la sensibilité et la spécificité combinées à respectivement 96 % (IC 95 % : 81-100 %) et 90 % (IC 95 % : 79-97 %) [16, 21]. C'est une technique à la fois simple et non invasive. Cependant, il faut toujours confirmer un résultat positif par une biopsie conventionnelle standard.

Les trois types de cytologie les plus communs sont la cytologie exfoliative, la biopsie à la brosse et la ponction cytologique à l'aiguille fine (FNAC pour *fine-needle aspiration cytology*).

Cytologie exfoliative et biopsie à la brosse

La cytologie exfoliative (EC pour *exfoliative cytology*) consiste à analyser les cellules présentes dans la salive (échantillonnage par solution rince-bouche) ou des cellules de la surface de la muqueuse buccale obtenue par brossage ou grattage à la brosse (de préférence), avec une spatule en bois, un scalpel ou un scalpel émoussé. La cytologie exfoliative orale est une procédure simple, indolore et très peu invasive (Figure 2.9) [16, 58].

Elle présente néanmoins quelques inconvénients, à savoir qu'elle ne gratte que la couche superficielle de l'épithélium, et elle peut s'avérer inutile pour certaines affections inflammatoires et réactives, en raison de son manque de spécificité.

Dans la mesure où la plupart des cellules dysplasiques apparaissent dans une couche plus profonde de l'épithélium, elles risquent de ne pas être présentes dans l'échantillon obtenu en prélevant à la surface uniquement [16, 57-59].

Cela a poussé au développement de méthodes supplémentaires, dont notamment une analyse cytométrique automatisée ou l'évaluation des marqueurs moléculaires qui pourraient être présent dans les cellules buccales ou la salive [60]. Dans certaines études, on a pu observer un brossage vigoureux de l'épithélium oral (presque jusqu'au point de provoquer un saignement), ce qui a donné naissance à la cytologie transépithéliale, que certains instruments vendus sur le marché utilisent, dont le test OralCDX, qui consiste en une brosse circulaire avec des poils durs, conçue pour collecter des cellules sur toute la profondeur de l'épithélium (couche superficielle, moyenne et basale). Un ordinateur fait ensuite appel à un algorithme pour détecter les cellules cancéreuses dans ces prélèvements.

Tout résultat positif doit être confirmé par une biopsie au scalpel et un examen histologique [16, 58, 59].

2.4.4. Tests salivaires

Il existe d'autres aides au diagnostic, qui utilisent la salive pour analyser certains marqueurs moléculaires, notamment les anticorps, cytokines, acides nucléiques humains ou microbiens (ADN, ARN, microARN...), facteurs de croissance et de nombreuses protéines, et surtout les biomarqueurs des tumeurs. Nombre de ces outils sont encore en phase de recherche, ou bien sont disponibles dans le commerce (pour la glycoprotéine CD44, les niveaux de « protéines totales » ou encore les biomarqueurs de l'ARNm), mais les résultats scientifiques ne sont pas suffisamment satisfaisants pour les utiliser systématiquement pour détecter les OPMD ou les cancers de la bouche [61, 62].

Références

- Nezelof C, Contesso G, Guinebretière JM. [The biopsy: a neologism coined by Ernest Besnier]. *Bull Cancer*. 2001;88(8):719-23.
- Kannan R. Oral Biopsy: Principles and Practice. In: Warnakulasuriya S, Greenspan JS, editors. *Textbook of Oral Cancer: Prevention, Diagnosis and Management*. Cham: Springer International Publishing; 2020. p. 81-98.
- Seoane JM, González-Mosquera A, Velo-Noya J. La biopsia oral en el contexto del precáncer y del cáncer oral. *Avances en Odontostomatología*. 2008;24:89-96.
- Márquez A, Castillo I, Fuentes M. La biopsia oral en el diagnóstico del cáncer. In *Cáncer Oral Para Dentistas*. López-Jornet and Seonanelestón J. Primera Edición. ed Fundacion Dental Española - Consejo Dentistas. 2019:97-104.
- Kumaraswamy KL, Vidhya M, Rao PK, Mukunda A. Oral biopsy: oral pathologist's perspective. *J Cancer Res Ther*. 2012;8(2):192-8.
- Mota-Ramírez A, Silvestre FJ, Simó JM. Oral biopsy in dental practice. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2007;12(7):E504-10.
- Monteiro L, Delgado ML, Garcês F, Machado M, Ferreira F, Martins M, et al. A histological evaluation of the surgical margins from human oral fibrous-epithelial lesions excised with CO₂ laser, Diode laser, Er:YAG laser, Nd:YAG laser, electrosurgical scalpel and cold scalpel. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2019;24(2):e271-e80.
- Seoane J, Caballero TG, Urizar JM, Almagro M, Mosquera AG, Varela-Centelles P. Pseudodysplastic epithelial artefacts associated with oral mucosa CO₂ laser excision: an assessment of margin status. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2010;39(8):783-7.
- Seoane J, González-Mosquera A, García-Martín JM, García-Caballero L, Seoane-Romero JM, Varela-Centelles P. Pseudoepitheliomatous hyperplasia after diode laser oral surgery. An experimental study. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2015;20(5):e554-9.
- Vescovi P, Corcione L, Meleti M, Merigo E, Fornaini C, Manfredi M, et al. Nd:YAG laser versus traditional scalpel. A preliminary histological analysis of specimens from the human oral mucosa. *Lasers Med Sci*. 2010;25(5):685-91.
- Suter VGA, Altermatt HJ, Bornstein MM. A randomised controlled clinical and histopathological trial comparing excisional biopsies of oral fibrous hyperplasias using CO(2) and Er:YAG laser. *Lasers Med Sci*. 2017;32(3):573-81.
- Saccucci M, Di Carlo G, Bossù M, Giovarruscio F, Salucci A, Polimeni A. Autoimmune Diseases and Their Manifestations on Oral Cavity: Diagnosis and Clinical Management. *J Immunol Res*. 2018;2018:6061825-.
- Jeong W-J, Paik JH, Cho S-W, Sung M-W, Kim KH, Ahn S-H. Excisional biopsy for management of lateral tongue leukoplakia. *Journal of Oral Pathology & Medicine*. 2012;41(5):384-8.
- Tudor-Green B. Surgical Biopsy Techniques and Adjuncts. In: Brennan PA, Aldridge T, Dwivedi RC, editors. *Premalignant Conditions of the Oral Cavity*. Singapore: Springer Singapore; 2019. p. 209-27.
- Perks A, Fornal D, Barreira E, Fricain JC, Monteiro L, Diniz-Freitas M, Escudier M, Fornal N, Dios PD, Das P, Cook R, Albuquerque R, Warnakulasuriya S. Oral Cancer Prevention. Diniz-Freitas M, Albuquerque R, Monteiro L, Fricain JC, Cook R, Escudier M, Warnakulasuriya S. European Regional Organization (ERO) of the Federation of Dentaire Internationale (FDI) and the Romanian Association of Dental Education (ADRE) 2019.
- Ross Kerr A. Diagnostic Adjuncts for Oral Cavity Squamous Cell Carcinoma and Oral Potentially Malignant Disorders. In: Warnakulasuriya S, Greenspan JS, editors. *Textbook of Oral Cancer: Prevention, Diagnosis and Management*. Cham: Springer International Publishing; 2020. p. 99-117.
- Giovannacci I, Vescovi P, Manfredi M, Meleti M. Non-invasive visual tools for diagnosis of oral cancer and dysplasia: A systematic review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2016;21(3):e305-15.
- Macey R, Walsh T, Brocklehurst P, Kerr AR, Liu JL, Lingen MW, et al. Diagnostic tests for oral cancer and potentially malignant disorders in patients presenting with clinically evident lesions. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(5):Cd010276.
- Chainani-Wu N, Madden E, Cox D, Sroussi H, Epstein J, Silverman S, Jr. Toluidine blue aids in detection of dysplasia and carcinoma in suspicious oral lesions. *Oral Dis*. 2015;21(7):879-85.
- Zhang L, Williams M, Poh CF, Laronde D, Epstein JB, Durham S, et al. Toluidine blue staining identifies high-risk primary oral premalignant lesions with poor outcome. *Cancer Res*. 2005;65(17):8017-21.
- Lingen MW, Tampi MP, Urquhart O, Abt E, Agrawal N, Chaturvedi AK, et al. Adjuncts for the evaluation of potentially malignant disorders in the oral cavity: Diagnostic test accuracy systematic review and meta-analysis-a report of the American Dental Association. *J Am Dent Assoc*. 2017;148(11):797-813.e52.
- Chen YW, Lin JS, Fong JH, Wang IK, Chou SJ, Wu CH, et al. Use of methylene blue as a diagnostic aid in early detection of oral cancer and precancerous lesions. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2007;45(7):590-1.
- Lejoy A, Arpita R, Krishna B, Venkatesh N. Methylene Blue as a Diagnostic Aid in the Early Detection of Potentially Malignant and Malignant Lesions of Oral Mucosa. *Ethiopia J Health Sci*. 2016;26(3):201-8.

2. Biopsie de la cavité buccale et aides au diagnostic

24. Galrito M, Santos A, Monteiro L, Salvado F, Macor C. Contact endoscopy and laser treatment of oral leukoplakia - A new protocol proposal. 2019;48(S1):5-83.
25. Andrea M, Dias O, Macor C, Santos A, Varandas J. Contact endoscopy of the nasal mucosa. *Acta Otolaryngol.* 1997;117(2):307-11.
26. Petruzzi M, Lucchese A, Baldoni E, Grassi FR, Serpico R. Use of Lugol's iodine in oral cancer diagnosis: An overview. *Oral Oncology.* 2010;46(11):811-3.
27. Du GF, Li CZ, Chen HZ, Chen XM, Xiao Q, Cao ZG, et al. Rose bengal staining in detection of oral precancerous and malignant lesions with colorimetric evaluation: A pilot study. *International Journal of Cancer.* 2007;120(9):1958-63.
28. Vanerio N, Stijnen M, de Mol B, Kock LM. Biomedical Applications of Photo- and Sono-Activated Rose Bengal: A Review. *Photobiomodul Photomed Laser Surg.* 2019;37(7):383-94.
29. Linggen MW, Abt E, Agrawal N, Chaturvedi AK, Cohen E, D'Souza G, et al. Evidence-based clinical practice guideline for the evaluation of potentially malignant disorders in the oral cavity: A report of the American Dental Association. *J Am Dent Assoc.* 2017;148(10):712-27. e10.
30. Awan KH, Morgan PR, Warnakulasuriya S. Utility of chemiluminescence (ViziLite™) in the detection of oral potentially malignant disorders and benign keratoses. *J Oral Pathol Med.* 2011;40(7):541-4.
31. Patton LL, Epstein JB, Kerr AR. Adjunctive techniques for oral cancer examination and lesion diagnosis: a systematic review of the literature. *J Am Dent Assoc.* 2008;139(7):896-905; quiz 93-4.
32. Meleti M, Giovannacci I, Vescovi P, Pedrazzi G, Govoni P, Magnoni C. Histopathological determinants of autofluorescence patterns in oral carcinoma. *Oral Dis.* 2020 in press.
33. Vescovi P, Giovannacci I, Otto S, Manfredi M, Merigo E, Fornaini C, et al. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: An Autofluorescence-Guided Surgical Approach Performed with Er:YAG Laser. *Photomed Laser Surg.* 2015;33(8):437-42.
34. Ganga RS, Gundre D, Bansal S, Shirsat PM, Prasad P, Desai RS. Evaluation of the diagnostic efficacy and spectrum of autofluorescence of benign, dysplastic and malignant lesions of the oral cavity using VELscope. *Oral Oncol.* 2017;75:67-74.
35. Mallia RJ, Thomas SS, Mathews A, Kumar R, Sebastian P, Madhavan J, et al. Laser-induced autofluorescence spectral ratio reference standard for early discrimination of oral cancer. *Cancer.* 2008;112(7):1503-12.
36. Tozar T, Andrei IR, Costin R, Pascu ML, Pirvulescu R. Laser induced autofluorescence lifetime to identify larynx squamous cell carcinoma: Short series ex vivo study. *J Photochem Photobiol B.* 2020;202:111724.
37. Shibahara T, Yamamoto N, Yakushiji T, Nomura T, Sekine R, Muramatsu K, et al. Narrow-band imaging system with magnifying endoscopy for early oral cancer. *Bull Tokyo Dent Coll.* 2014;55(2):87-94.
38. Aloisi A, Sonoda Y, Gardner GJ, Park KJ, Elliott SL, Zhou QC, et al. Prospective Comparative Study of Laparoscopic Narrow Band Imaging (NBI) Versus Standard Imaging in Gynecologic Oncology. *Ann Surg Oncol.* 2018;25(4):984-90.
39. Vu A, Farah CS. Narrow band imaging: clinical applications in oral and oropharyngeal cancer. *Oral Dis.* 2016;22(5):383-90.
40. Vu AN, Farah CS. Efficacy of narrow band imaging for detection and surveillance of potentially malignant and malignant lesions in the oral cavity and oropharynx: a systematic review. *Oral Oncol.* 2014;50(5):413-20.
41. Ansari UH, Wong E, Smith M, Singh N, Palme CE, Smith MC, et al. Validity of narrow band imaging in the detection of oral and oropharyngeal malignant lesions: A systematic review and meta-analysis. *Head Neck.* 2019;41(7):2430-40.
42. Carta F, Sionis S, Cocco D, Gerosa C, Ferrelli C, Puxeddu R. Enhanced contact endoscopy for the assessment of the neoangiogenic changes in precancerous and cancerous lesions of the oral cavity and oropharynx. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2016;273(7):1895-903.
43. Dowthwaite S, Szeto C, Wehrli B, Daley T, Whelan F, Franklin J, et al. Contact endoscopy as a novel technique in the detection and diagnosis of oral cavity and oropharyngeal mucosal lesions in the head and neck. *J Laryngol Otol.* 2014;128(2):147-52.
44. Kumar S, Mishra AK, Galagali JR, Sethi A, Malik A. Contact endoscopy for detection of residual or recurrent disease after radiotherapy for squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract. *J Laryngol Otol.* 2020;134(4):344-9.
45. Negoro A, Umemoto M, Fukazawa K, Terada T, Sakagami M. Observation of tongue papillae by video microscopy and contact endoscopy to investigate their correlation with taste function. *Auris Nasus Larynx.* 2004;31(3):255-9.
46. Cals FL, Schut TCB, Hardillo JA, De Jong RJB, Koljenović S, Puppels, GJ. Investigation of the potential of Raman spectroscopy for oral cancer detection in surgical margins. *Laboratory Investigation.* 2015; 95(10):1186-1196.
47. deVeld DCG, Bakker Schut TC, Skurichina M et al. Autofluorescence and Raman microspectroscopy of tissue sections of oral lesions. *Lasers Med Sci.* 2005;19:203-209
48. Deshmukh A, Singh SP, Chaturvedi P et al. Raman spectroscopy of normal oral buccal mucosa tissues: study on intact and incised biopsies. *J Biomed Opt* 2011;16:127004
49. Guze K, Pawluk HC, Short M et al. Pilot study: Raman spectroscopy in differentiating premalignant and malignant oral lesions from normal mucosa and benign lesions in humans. *Head Neck* 2014;37:511-517.
50. Guze K, Short M, Zeng H et al. Comparison of molecular images as defined by Raman spectra between normal mucosa and squamous cell carcinoma in the oral cavity. *J Raman Spectrosc* 2011;42:1232-1239.
51. Malini R, Venkatakrishna K, Kurien J et al. Discrimination of normal, inflammatory, premalignant, and malignant oral tissue: a Raman spectroscopy study. *Biopolymers* 2006;81:179-193.
52. Oliveira AP, Bitar RA, Silveira L et al. Near-infrared Raman spectroscopy for oral carcinoma diagnosis. *Photomed Laser Surg* 2006;24:348-353.
53. Singh SP, Deshmukh A, Chaturvedi P et al. In vivo Raman spectroscopic identification of premalignant lesions in oral buccal mucosa. *J Biomed Opt* 2012;17:105002.
54. Su L Sun YF, Chen Y et al. Raman spectral properties of squamous cell carcinoma of oral tissues and cells. *Laser Phys* 2012;22:311-316.
55. Baker MJ, Hughes CS, Hollywood KA, 2016. *Biophotonics: Vibrational Spectroscopic Diagnostics.* Morgan & Claypool Publishers.
56. Bergholt MS, Zheng W, Ho KY, Teh M, Yeoh KG, So JBY, et al. Fiber-optic Raman spectroscopy probes gastric carcinogenesis in vivo at endoscopy. *Journal of biophotonics,* 2013;6(1), pp.49-59.
57. A HA, Kujan O, Farah CS. The utility of oral brush cytology in the early detection of oral cancer and oral potentially malignant disorders: A systematic review. *J Oral Pathol Med.* 2018;47(2):104-16.
58. Velleuer E, Dietrich R, Pomjanski N, de Santana Almeida Araujo IK, Silva de Araujo BE, Sroka I, et al. Diagnostic accuracy of brush biopsy-based cytology for the early detection of oral cancer and precursors in Fanconi anemia. *Cancer Cytopathol.* 2020;128(6):403-13.
59. Pandey P, Agarwal S, Ralli M, Dixit A, Singh D. Oral Brush Liquid-Based Cytology: A Study of Concordance between a Cytotechnologist and a Cytopathologist. *Acta Cytol.* 2018;62(2):121-9.
60. Odell EW. Aneuploidy and loss of heterozygosity as risk markers for malignant transformation in oral mucosa. *Oral Dis.* 2021;27(8):1993-2007.
61. Franzmann EJ, Reategui EP, Pereira LH, Pedrosa F, Joseph D, Allen GO, et al. Salivary protein and solCD44 levels as a potential screening tool for early detection of head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck.* 2012;34(5):687-95.
62. Martin JL, Gottehrer N, Zalesin H, Hoff PT, Shaw M, Clarkson JH, et al. Evaluation of Salivary Transcriptome Markers for the Early Detection of Oral Squamous Cell Cancer in a Prospective Blinded Trial. *Compend Contin Educ Dent.* 2015;36(5):365-73.

3

Aspects histologiques des affections orales à potentiel malin

Lisette Collins¹

Selvam Thavaraj^{1,2}

1 Service des pathologies céphaliques et cervicales, Guy's & St Thomas' NHS Foundation Trust, Londres, Royaume-Uni

2 Centre des sciences cliniques, orales et translationnelles, King's College, Londres, Royaume-Uni

3.1. Introduction

Ce chapitre a pour but de présenter grossièrement le diagnostic histopathologique de certaines affections orales à potentiel malin (OPMD) aux médecins, chirurgiens et autres professionnels de santé concernés. L'idée est d'aborder les aspects clés de ce processus pour aider les différents soignants à comprendre le rôle du pathologiste dans la prise en charge pluridisciplinaire des OPMD. Les informations fournies ici sont loin d'être exhaustives. Elles visent plutôt à découvrir les caractéristiques histologiques les plus courantes des OPMD cliniques, c'est-à-dire les lésions lichénoïdes orales (LLO) et la dysplasie épithéliale orale. Les autres OPMD seront abordées dans des chapitres ultérieurs.

Le contexte joue un rôle prépondérant dans l'établissement d'un diagnostic histologique précis, car les caractéristiques microscopiques sont nombreuses, pas nécessairement spécifiques, et elles se juxtaposent. Ainsi, un certain contexte clinique confèrera plus d'importance à certaines caractéristiques qui, dans un autre contexte, pourraient être considérées comme secondaires. C'est pourquoi, avant de procéder à l'analyse microscopique, le pathologiste doit connaître : 1) les points importants du contexte démographique dans lequel le patient vit ; 2) l'histoire clinique et l'apparence de l'OPMD ; 3) les résultats sérologiques (le cas échéant) ; 4) les résultats des biopsies antérieures ; et, probablement le plus important, 5) un diagnostic différentiel, avec le niveau de suspicion clinique d'une transformation maligne. C'est pourquoi il est primordial d'indiquer des informations cliniques claires et aussi précises que possible sur la demande d'analyse pathologique qui accompagne un prélèvement pour une biopsie ; et à l'inverse, les médecins doivent absolument prendre le contexte clinique en compte lorsqu'ils lisent le rapport pathologique. Le diagnostic est censé compléter l'impression clinique, pas la contredire. La prise en charge de l'affection ne peut être efficace que si médecins et pathologistes communiquent clairement et ouvertement.

3.2. Lésions lichénoïdes orales

Les lésions lichénoïdes orales (LLO) regroupent diverses affections orales inflammatoires, y compris, sans s'y limiter, le lichen plan oral (LPO), les réactions lichénoïdes (RL), le lupus érythémateux (LE) et la maladie du greffon contre l'hôte (GVHD). Ces affections ont été regroupées dans une même catégorie en raison des caractéristiques histologiques qu'elles partagent [1, 2].

Les caractéristiques communes à toutes ces affections qui, combinées, constituent donc la base de cette catégorie, même si on peut les retrouver individuellement dans d'autres maladies, sont : l'hyperkératose, la dégénérescence des cellules basales, l'apoptose (corps de Civatte), un infiltrat sous-épithélial inflammatoire et l'exostose lymphocytaire [3] (Figure 3.1). On peut également observer une perturbation de l'architecture du derme papillaire, l'hyalinisation de la membrane basale et une incontinence pigmentaire, l'important étant que la couche de kératine soit altérée, quel que soit le type ou l'importance de l'altération. L'hyperkératose peut être orthokérasotique ou parakérasotique, et son étendue peut varier selon où elle se trouve dans la cavité buccale. La liquéfaction des cellules basales entraîne un changement squamoïde basal, qui est une extension apparente de la couche de cellules épineuses à la membrane basale. L'infiltrat inflammatoire est généralement à dominance lymphocytaire, avec très peu de plasmocytes, sauf en cas d'ulcération ou de présence de *Candida*. Il est typiquement dense et en bande, avec des degrés variables de tropisme épithélial des lymphocytes dans les couches cellulaires basales.

L'analyse des différences histologiques entre les lésions lichénoïdes orales s'est avérée non significative, mais certaines caractéristiques peuvent être plus spécifiques à certaines de ces lésions. Les réactions lichénoïdes orales d'origine médicamenteuse et les réactions de contact peuvent présenter un infiltrat inflammatoire mixte plus diffus avec une plus grande fréquence de plasmocytes. On peut également noter une exocytose lymphocytaire s'étendant à la fois plus loin dans les couches suprabasales et dans la lamina propria plus profonde avec mise en évidence d'une inflammation périvasculaire et de follicules lymphoïdes. L'hyperplasie du derme papillaire en forme de flamme est associée au LE, parfois suffisamment étendue pour former des zones d'hyperplasie pseudo-épithéliomateuse. Le bouchon de kératine profond observé dans les lésions cutanées du LE n'est pas présent dans les lésions de la cavité buccale, mais une extension de la kératine vers le bas peut être présente, donnant l'apparence d'une kératinisation de bas niveau. La maladie du greffon contre l'hôte peut présenter des caractéristiques histologiques identiques au lichen plan oral. La seule caractéristique régulièrement considérée comme plus évocatrice de l'OGVHD est que l'infiltrat lymphocytaire n'est pas aussi intense et, dans de nombreux cas, ressemble davantage à un aspect « brûlé ».

La présence de dysplasie ainsi que la présence d'une architecture épithéliale verruqueuse sont deux critères d'exclusion histologique pour toutes les lésions lichénoïdes buccales.

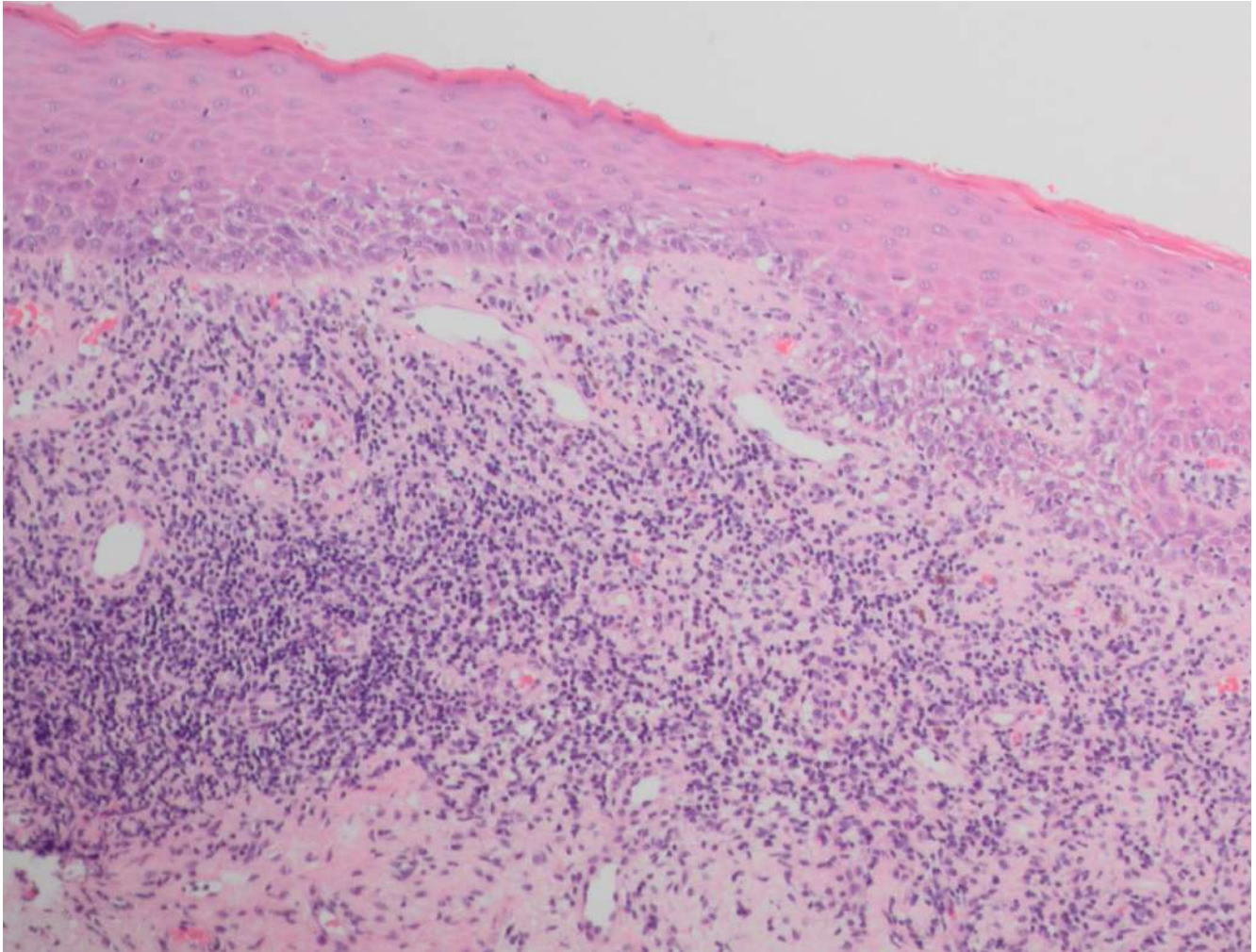


Figure 3.1. Photomicrographie montrant les caractéristiques histologiques typiques des lésions lichénoïdes orales, notamment l'hyperkératose, l'atrophie épithéliale avec dégénérescence des cellules basales et un infiltrat lymphocytaire dense en bande dans la lamina propria

Le fait que les lésions lichénoïdes orales soient des OPMD a longtemps été sujet à controverse, car de nombreuses lésions dysplasiques présentent une inflammation lichénoïde simultanée. De plus, il peut être difficile d'évaluer précisément la présence de dysplasie dans de nombreuses lésions lichénoïdes, en raison des couches de cellules basales altérées et de l'infiltration lymphocytaire entremêlée [4]. Par conséquent, il est essentiel de toujours considérer la présence de dysplasie dans toute lésion lichénoïde. L'inflammation lichénoïde est également fréquente dans les dysplasies épithéliales orales, en particulier celles qui présentent une architecture verruqueuse [5]. Il a été suggéré qu'il s'agit probablement d'une réponse à la dysplasie au sein de ces lésions plutôt que d'une véritable association avec une lésion lichénoïde sous-jacente. Dans une étude portant sur des cas connus de leucoplasie verruqueuse proliférative, 59 % avaient reçu un diagnostic clinique initial de lichen plan oral et 43 % des biopsies avaient présenté des caractéristiques lichénoïdes.

Bien que les lésions lichénoïdes orales partagent de nombreuses caractéristiques clinicopathologiques, ce sont leurs différences qui sont extrêmement importantes dans leur diagnostic. Ce n'est que par la compréhension du tableau clinique et des résultats supplémentaires qu'un diagnostic correct peut être posé. L'interprétation de l'analyse histologique ne doit jamais être faite sans tenir compte du contexte clinique global.

3.3. Fibrose orale sous-muqueuse (FOSM)

L'aspect histologique caractéristique de la fibrose orale sous-muqueuse est la présence d'une fibrose dense avec une vascularisation réduite de la lamina propria. Les lésions précoces peuvent être difficiles à diagnostiquer avant que la fibrose ne soit marquée. Des colorations spéciales, comme celle de Van Gieson, peuvent aider à visualiser la disposition parallèle des fibres de collagène [7].

D'autres modifications épithéliales telles qu'une hyperkératose et une atrophie épithéliale ont également été rapportées. L'infiltrat inflammatoire peut être variable et peut même présenter un aspect inflammatoire lichénoïde. Il est important de rechercher la présence d'une dysplasie épithéliale, qui peut être observée dans 15 % des cas, à la biopsie.

3.4. Dysplasie épithéliale orale (DEO)

L'Organisation mondiale de la Santé (OMS) définit la DEO comme « tout un spectre de modifications architecturales et cytologiques associées à un risque accru de progression vers un carcinome épidermoïde » [9]. Là où les OPMD sont décrites selon leurs présentations cliniques, la DEO se définit par son histomorphologie. C'est pourquoi le pathologiste, en plus d'identifier les caractéristiques histologiques d'une certaine affection, vérifiera également la présence d'une dysplasie dans tous les prélèvements reçus pour biopsie dans le cadre de la recherche d'OPMD.

Les modifications architecturales se définissent par une désorganisation des tissus, tandis que les modifications cytologiques sont des anomalies de cellules individuelles (voir Tableau 3.1). Bien que l'OMS reconnaisse plusieurs caractéristiques de la DEO, il est à noter qu'elles restent subjectives, car aucun critère morphométrique n'a été reconnu pour la décrire. En outre, chaque caractéristique peut se retrouver individuellement dans une maladie réactionnelle de la muqueuse buccale. Toutefois, ces caractéristiques servent de critères de diagnostic et permettent de signaler au pathologiste que la lésion peut potentiellement se transformer en cancer. En plus des caractéristiques listées dans le Tableau 3.1, on pourrait ajouter également une surface qui semble verruqueuse, des processus de digitation se subdivisant ou bourgeonnant, une apoptose spontanée en l'absence de cellules inflammatoires intra-épithéliales, une ortho- ou para-kératose avec une démarcation latérale abrupte et un infiltrat lymphocytaire sous-épithélial imitant les lésions lichénoïdes orales [10, 11]. Certains groupes utilisent également le terme « dysplasie différenciée », c'est-à-dire l'expansion du compartiment suprabasal avec de grandes cellules avec un cytoplasme éosinophile abondant et un œdème intercellulaire [12, 13], mais ces caractéristiques sont régulièrement confondues avec des modifications hyperplasiques réactives.

Modifications architecturales	Modifications cytologiques
Stratification irrégulière	Variation anormale de la taille des noyaux
Perte de la polarité des cellules basales	Variation anormale de la forme des noyaux
Digitation épithéliale en crête	Variation anormale de la taille des cellules
Augmentation du nombre de figures mitotiques	Variation anormale de la forme des cellules
Kératinisation prématurée dans une seule cellule	Augmentation du ratio nucléo-cytoplasmique
Disposition anarchique des cellules épithéliales	Figures mitotiques atypiques
Perte de la cohésion intra-cellulaire	Augmentation du nombre et de la taille des nucléoles
	Hyperchromasie

Tableau 3.1 Critères morphologiques modifiés de la DEO selon l'OMS [9]. On accepte également de plus en plus la morphologie verruqueuse de la surface, la division des digitations épithéliales, l'apoptose spontanée, l'aspect bien démarqué de la kératose et la prolifération suprabasale volumineuse.

Il n'existe à l'heure actuelle pas assez de preuves indiquant qu'une caractéristique individuelle peut être plus pertinente qu'une autre pour prédire une transformation maligne. En outre, la corrélation entre les anomalies génétiques et les modifications morphologiques reste plutôt incertaine [14]. Par conséquent, lorsqu'ils évaluent une dysplasie, les pathologistes préfèrent analyser les modifications épithéliales dans leur ensemble, en prenant en compte le sous-site intraoral et son tableau clinique, plutôt que d'adopter une approche algorithmique, basée sur certains points [15].

Il existe une corrélation positive entre la probabilité et le délai de transformation maligne et le degré d'avancement de la dysplasie [16]. Cependant, les valeurs prédictives publiées de la transformation maligne présentent de larges intervalles de confiance en raison de la faible cohérence entre les divers observateurs, de l'hétérogénéité des méthodes employées et des variations des périodes de suivi [17]. On pourrait améliorer les valeurs prédictives grâce à des analyses de ploïdie et de perte d'hétérozygotie en complément de la classification histologique, mais ces analyses ne sont actuellement possibles que dans des centres hautement spécialisés ou de recherche [18].

La DEO étant considérée comme un spectre de modifications morphologiques, il est essentiel d'indiquer un niveau histologique de la dysplasie pour déterminer la meilleure prise en charge de n'importe quelle OPMD. La plupart des centres utilisent un système de gradation sur trois niveaux (légère, modérée, sévère) (Figure 3.2), un carcinome *in situ* étant synonyme de dysplasie sévère [9]. Ce système repose en partie sur l'épaisseur de l'épithélium dans les couches concernées par les modifications architecturales et cytologiques, mais il est à noter qu'une dysplasie légère, modérée ou sévère ne signifie pas forcément que les modifications concernent la couche basale, moyenne ou superficielle, respectivement. Il est par exemple possible qu'une dysplasie soit considérée comme sévère même si les modifications se limitent à la couche basale, ce qui montre que la classification dépend des modifications morphologiques générales. Toutefois, les frontières entre chaque niveau étant assez mal définies, la cohérence d'un observateur à l'autre est peu probable. Pour pallier cela, certaines autorités suggèrent un système binaire (légère ou sévère) et de définir un seuil pour chaque critère [19, 20]. En outre, à l'avenir, les plateformes d'intelligence artificielle pourraient permettre une meilleure cohérence [21], mais il ne faut pas oublier que l'objectif premier d'un système de classification n'est pas la cohérence, mais d'aider à la prise en charge clinique dans un contexte pluridisciplinaire. Ainsi, l'important est que l'intention du pathologiste lorsqu'il détermine le niveau de la dysplasie soit claire pour le médecin, quel que soit le système utilisé, ce qui appuie l'importance de bonnes relations entre les différentes disciplines pour une bonne prise en charge des OPMD [15].

Les lésions hyperkératosiques présentent souvent des candidoses, une réponse réactionnelle (et donc réversible) de l'épithélium squameux aux hyphes fongiques qui provoque des modifications phénotypiques indifférenciables de la dysplasie. Par conséquent, il est plus prudent de procéder à une classification histologique définitive de la DEO après l'élimination de l'infection à *Candida*, une nouvelle évaluation clinique et/ou une nouvelle biopsie.

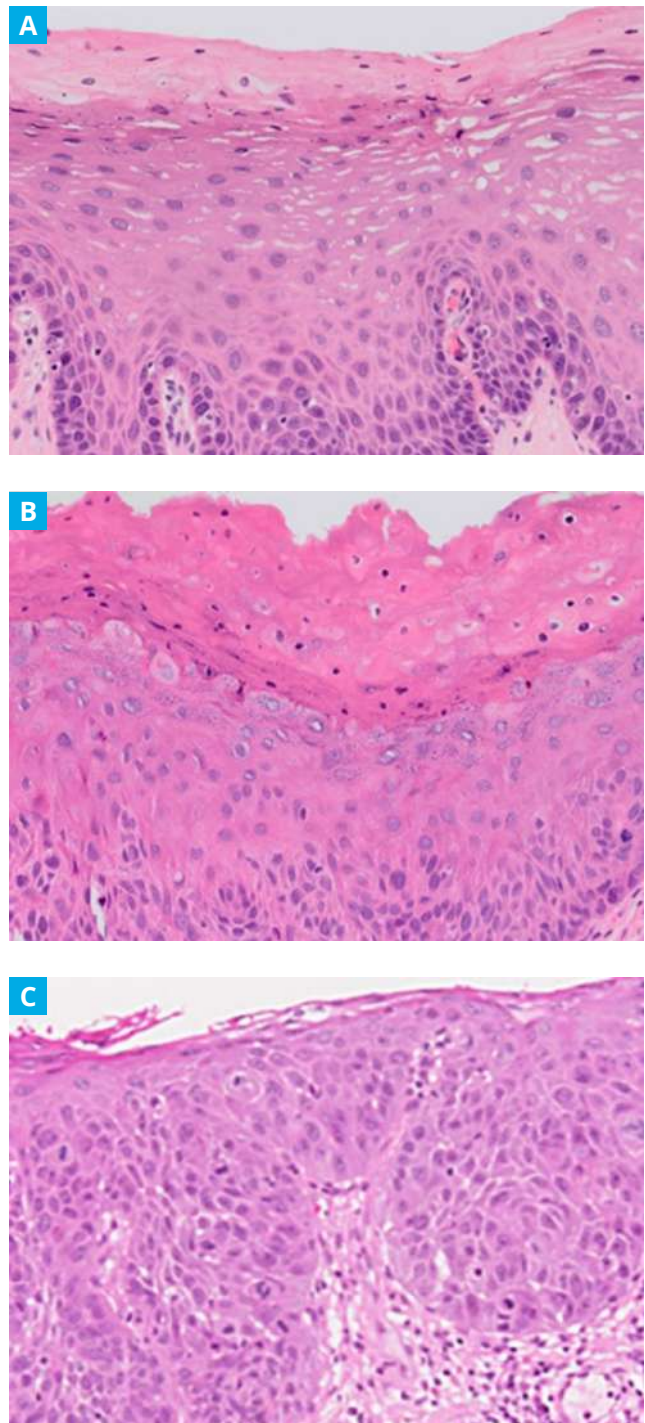


Figure 3.2. Exemples de **A**) dysplasie légère avec hyperchromasie et augmentation focale du rapport nucléo-cytoplasmique limitée aux couches basales et parabasales, **B**) dysplasie modérée caractérisée par une stratification et une maturation désordonnées affectant la moitié de l'épaisseur de l'épithélium, et **C**) dysplasie sévère présentant des atypies architecturales et cytologiques dans toute l'épaisseur.

3.5. Dysplasie épithéliale associée au papillomavirus humain (HPV DEO)

Un sous-ensemble de DEO est associé à des types de papillomavirus humain (HPV) à haut risque, notamment le HPV-16 [22-26]. Ce virus provoque des modifications épithéliales histomorphologiques assez distinctes, à savoir une caryorrhexie, des kératinocytes apoptotiques suprabasaux isolés, des formes mitotiques abortives (corps mitosoïdes) et des cellules koïlocytaires variables dans les couches superficielles [22]. Ces caractéristiques morphologiques seules ne sont pas assez spécifiques pour confirmer une origine virale. Il est donc préférable de rechercher un HPV à haut risque actif par transcription.

La présence d'un HPV à haut risque biologique peut être confirmée par une positivité de bloc forte et diffuse pour le p16, généralement avec une démarcation latérale bien visible, suivie d'une hybridation *in situ* de l'ADN ou de l'ARN viral [22, 25]. À noter que la recherche d'HPV par PCR seul n'est pas assez spécifique à l'HPV DEO en l'absence de modifications cytopathiques virales. On a observé quelques transformations d'HPV DEO en cancer dans certains cas, mais le taux de transformation maligne globale reste inconnu à l'heure actuelle. En outre, aucun système de classification n'a été accepté à l'heure actuelle, il convient donc pour l'instant de classer les HPV DEO et de les prendre en charge selon les critères conventionnels [27].

Références

1. Lu R, Zhou G. Oral lichenoid lesions: Is it a single disease or a group of diseases?. *Oral Oncology*. 2021;117:105188.
2. Alberdi-Navarro J, Marichalar-Mendia X, Lartitegui-Sebastián MJ, Gainza-Cirauqui ML, Echebarria-Goikouria MA, Aguirre-Urizar JM. Histopathological characterization of the oral lichenoid disease subtypes and the relation with the clinical data. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2017;22(3):e307-e13.
3. Cheng YS, Gould A, Kurago Z, Fantasia J, Muller S. Diagnosis of oral lichen planus: a position paper of the American Academy of Oral and Maxillofacial Pathology. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2016;122(3):332-54.
4. Müller S. Oral lichenoid lesions: distinguishing the benign from the deadly. *Mod Pathol*. 2017;30(s1):S54-S67.
5. Davidova LA, Fitzpatrick SG, Bhattacharyya I, Cohen DM, Islam MN. Lichenoid Characteristics in Premalignant Verrucous Lesions and Verrucous Carcinoma of the Oral Cavity. *Head Neck Pathol*. 2019;13(4):573-9.
6. McParland H, Warnakulasuriya S. Lichenoid morphology could be an early feature of oral proliferative verrucous leukoplakia. *J Oral Pathol Med*. 2021;50(2):229-35.
7. Nishat R, Kumar H. Collagen fibers in oral submucous fibrosis - A polarizing microscopy study using two special stains. *Indian J Pathol Microbiol*. 2019;62(4):537-43.
8. Cai X, Yao Z, Liu G, Cui L, Li H, Huang J. Oral submucous fibrosis: A clinicopathological study of 674 cases in China. *J Oral Pathol Med*. 2019;48(4):321-5.
9. Reibel J, Gale N, Hille J, Hunt JL, Lingen M, Muller S, et al. Oral potentially malignant disorders and oral epithelial dysplasia. In: ElNaggar AK, Chan JKC, Grandis JR, Takata T, Slootweg PJ. WHO Classification of head and neck tumours. 4th ed, Lyon. International Agency for Research on Cancer. 2017;112-5.
10. Woo SB. Oral Epithelial Dysplasia and Premalignancy. *Head Neck Pathol*. 2019;13(3):423-39.
11. Fitzpatrick SG, Honda KS, Sattar A, Hirsch SA. Histologic lichenoid features in oral dysplasia and squamous cell carcinoma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2014;117(4):511-20.
12. Wils LJ, Poell JB, Evren I, Koopman MS, Brouns EREA, de Visscher JGAM, et al. Incorporation of differentiated dysplasia improves prediction of oral leukoplakia at increased risk of malignant progression. *Mod Pathol*. 2020;33(6):1033-40.
13. Arsenic R, Kurrer M. Differentiated dysplasia is a frequent precursor or associated lesion in invasive squamous cell carcinoma of the oral cavity and pharynx. *Virchows Archiv*. 2013;462(6):609-617.
14. Fonseca-Silva T, Diniz MG, de Sousa SF, Gomez RS, Gomes CC. Association between histopathological features of dysplasia in oral leukoplakia and loss of heterozygosity. *Histopathology*. 2016;68(3):456-60.
15. Mehanna HM, Rattay T, Smith J, McConkey CC. Treatment and follow-up of oral dysplasia - a systematic review and meta-analysis. *Head Neck*. 2009;31(12):1600-9.
16. Iocca O, Sollecito TP, Alawi F, Weinstein GS, Newman JG, De Virgilio A, et al. Potentially malignant disorders of the oral cavity and oral dysplasia: A systematic review and meta-analysis of malignant transformation rate by subtype. *Head Neck*. 2020;42(3):539-55.
17. Odell EW. Aneuploidy and loss of heterozygosity as risk markers for malignant transformation in oral mucosa. *Oral Dis*. 2021;27(8):1993-2007.
18. Kujan O, Oliver RJ, Khattab A, Roberts SA, Thakker N, Sloan P. Evaluation of a new binary system of grading oral epithelial dysplasia for prediction of malignant transformation. *Oral Oncol*. 2006;42(10):987-93.
19. Nankivell P, Williams H, Matthews P, Suortamo S, Snead D, McConkey C, et al. The binary oral dysplasia grading system: validity testing and suggested improvement. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2013;115(1):87-94.
20. Mahmood H, Shaban M, Indave BI, Santos-Silva AR, Rajpoot N, Khurram SA. Use of artificial intelligence in diagnosis of head and neck precancerous and cancerous lesions: A systematic review. *Oral Oncol*. 2020;110:104885.
21. Lerman MA, Almazrooa S, Lindeman N, Hall D, Villa A, Woo SB. HPV-16 in a distinct subset of oral epithelial dysplasia. *Mod Pathol*. 2017;30(12):1646-54.
22. McCord C, Xu J, Xu W, Qiu X, McComb RJ, Perez-Ordóñez B, et al. Association of high-risk human papillomavirus infection with oral epithelial dysplasia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2013;115(4):541-9.
23. Khanal S, Trainor PJ, Zahin M, Ghim SJ, Joh J, Rai SN, et al. Histologic variation in high grade oral epithelial dysplasia when associated with high-risk human papillomavirus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2017;123(5):566-85.
24. Hendawi N, Niklander S, Allsobrook O, Khurram SA, Bolt R, Doorbar J, et al. Human papillomavirus (HPV) can establish productive infection in dysplastic oral mucosa, but HPV status is poorly predicted by histological features and p16 expression. *Histopathology*. 2020;76(4):592-602.
25. de la Cour CD, Sperling CD, Belmonte F, Syrjänen S, Kjaer SK. Human papillomavirus prevalence in oral potentially malignant disorders: Systematic review and meta-analysis. *Oral Dis*. 2021;27(3):431-8.
26. Odell E, Gale N, Thavaraj S, Nadal A, Zidar N, Gnepp D. Precursor lesions for squamous carcinoma in the upper aerodigestive tract. D. Gnepp and B.J. A., Editors. 2020, Elsevier.

4

Lichen plan oral et lésions lichénoïdes orales

Márcio Diniz Freitas¹

Lucía García Caballero²

Jacobo Limeres Pose¹

1. Unité de soins spéciaux en dentisterie. École de médecine et de dentisterie Université de Saint-Jacques-de-Compostelle
2. Département des sciences morphologiques, École de médecine et de dentisterie, Université de Saint-Jacques-de-Compostelle, Espagne

4. Lichen plan oral et lésions lichénoïdes orales

Le lichen plan oral (LPO) et les lésions lichénoïdes orales (LLO) sont un groupe d'affections de la muqueuse buccale susceptibles de présenter un schéma de réactions communes en réponse à des exogènes, des autoantigènes modifiés et des supéranigènes [1]. Les termes « lichen plan oral » et « lésions lichénoïdes orales » ont fait l'objet de nombreux débats et controverses qui n'ont toujours pas été résolus ; à l'heure actuelle, nous manquons toujours de diagnostics cliniques et de critères histologiques pour différencier les LPO des LLO. Il n'existe également aucun consensus quant aux éventuelles différences cliniques et comportementales entre le LPO et les LLO en matière de risque de transformation maligne [2].

Le LPO est entré dans la classe des affections potentiellement malignes en 2005, ce qui a été confirmé en 2020, lors de l'atelier pour les cancers de la cavité buccale du Centre collaborateur britannique de l'OMS, au cours duquel les LLO et la maladie du greffon contre l'hôte (GHVD) ont également rejoint la classification [3].

4.1. Lichen plan oral

4.1.1. Définition

Le LPO se définit comme une « affection inflammatoire chronique d'origine inconnue, avec des récurrences et rémissions caractéristiques. Il présente des lésions blanches réticulaires, accompagnées ou non par des zones atrophiques, érosives et/ou semblables à des plaques et/ou des ulcères ». Les lésions sont souvent symétriques selon l'axe de la longueur de la langue. Il peut également présenter une gingivite desquamative [3].

4.1.2. Épidémiologie

Le LPO est une maladie mucocutanée relativement commune. Sa prévalence est estimée à 1 à 3 % de la population. Il est la maladie mucocutanée la plus couramment rencontrée dans la cavité buccale [4].

Un rapport systématique récent avec méta-analyse a montré une prévalence de 1,01 % du LPO dans le monde, avec des différences géographiques très marquées. Ce sont l'Europe et l'Inde qui sont les plus touchées, avec respectivement 1,43 et 0,49 % de leurs populations concernées. On a également observé une plus grande prévalence chez les femmes, ainsi qu'une augmentation du risque de développement après 40 ans [5] (âge moyen de présentation : 50–55 ans) [6].

4.1.2.a. Potentiel de transformation maligne

Bien que le LPO soit considéré comme une affection potentiellement maligne, il n'existe à ce jour aucun critère de diagnostic clair, et les observations se contredisent quant à son potentiel malin. De nombreuses études ont remis en question le potentiel malin réel du LPO et ont trouvé un plus grand risque chez les LLO [7], mais des études plus récentes semblent confirmer le risque de transformation maligne du LPO et concluent qu'on ne peut différencier le LPO des LLO sur la base de leur potentiel d'évolution vers un cancer de la bouche (voir Tableau 4.1).

Un rapport systématique [8] portant sur 16 études observationnelles a trouvé un taux de transformation maligne moyen de 1,09 %, avec un taux annuel de 0,36 à 0,69 %, à la suite de quoi un nouveau rapport systématique [9] portant sur 57 études a confirmé un taux de transformation maligne de 1,1 %.

Un rapport d'études de suivi avec méta-analyse publié récemment s'est quant à lui penché sur le risque de transformation maligne du LPO et des LLO et sur les facteurs ayant une influence sur ce risque. Elle a montré un taux de transformation maligne de 1,14 % (IC : 0,84–1,49) pour le LPO et de 1,88 % (IC : 0,15–4,95) pour les LLO. Cette différence n'est cependant pas significative, sur un plan statistique ($p = 0,561$) [10]. Après la publication de nouvelles études sur le potentiel malin du LPO ($n=5$) et des LLO ($n=2$), les auteurs ont répété l'analyse et trouvé des taux de transformation maligne respectifs de 1,21 % (IC 95 % : 0,89–1,56) et de 2,02% (IC 95 % : 0,30–4,78), mais ces différences ne sont pas significatives ($p=0,375$) [11]. Une analyse ultérieure qui n'incluait que les publications dont la qualité respectait certains critères a montré un taux de transformation maligne de 2,28 % pour le LPO (IC : 1,49–3,20) [12].

D'autres auteurs estiment que le potentiel malin du LPO a été exagéré dans la littérature jusqu'ici. Dans leur rapport systématique avec méta-analyse, Idrees et coll. ont d'abord identifié 33 études pour un total de 12 838 patients souffrant de LPO. À l'origine, les auteurs ont trouvé 151 cas (soit 1,2 %) de LPO ayant progressé vers un carcinome épidermoïde oral (OSCC).

Taux de transformation maligne du LPO et des LLO			
Articles	Taux de transformation maligne (intervalle de confiance)		
	LPO	LLO	Différence (p)
Fitzpatrick et coll. (2014)	1,8 %	3,2%	
Aghbari et coll. (2017)	0,9 % (-)	2,5% (-)	
González-Moles et coll. (2019)	1,14 % (0,84–1,49)	1,88 % (0,15–4,95)	0,561
González-Moles et coll. (2020) (let-ter)	1,21% (0,89–1,56)	2,02% (0,30–4,789)	0,375
González-Moles et coll. (2020)*	2,28 % (1,49–3,20)		
Giuliani et coll. (2019)	1,37% (-)	2,43 %(-)	
Idrees et coll. (2020)	1,2% 0,44 %*		
loca et coll. (2020)	1,4 % (0,9–1,9)	3,8 % (1,6–7,0)	

* Après application de critères de sélection plus stricts

Tableau 4.1 Rapports systématiques sur le potentiel de transformation maligne du lichen plan oral et des lésions lichénoïdes orales réalisées au cours des 10 dernières années

Cependant, après avoir appliqué des critères d'inclusion plus stricts, ils ont considéré que seuls 56 (soit 0,44 %) de ces cas de LPO s'étaient transformés en cancers. Les principales raisons d'exclusion étaient : a) un diagnostic de LPO non confirmé ; b) le développement d'un OSCC à un endroit non lié à la localisation du LPO ; c) une faible latence entre le diagnostic de LPO et celui de l'OSCC ; et d) la présence d'une dysplasie épithéliale dans le rapport histopathologique du LPO [13].

On a identifié pour l'instant différents facteurs de risque pour la transformation maligne, dont notamment la position de la langue [8,10], la présence de lésions atrophiques ou érosives [8,10], la consommation de tabac ou d'alcool [9,10], le papillomavirus humain [9], l'hépatite C (HCV) [10] et la présence d'une aneuploïdie [14].

La latence entre le diagnostic initial d'un LPO et celui d'un cancer de la bouche varie entre 20,8 mois et 10,1 ans, et le risque maximal se situe entre 3 et 6 ans après le diagnostic initial [15].

Les patients souffrant de LPO ou de LLO peuvent développer différentes lésions malignes qui ne se développent pas nécessairement au même endroit que les lésions pré-existantes (un résultat qui va dans le sens du célèbre concept de cancérisation de champ) [16].

En outre, les OSCC qui se déclarent chez les patients atteints de LPO et de LLO présentent des paramètres de pronostic favorables, notamment pour ce qui est du taux de mortalité [17].

4.1.3. Tableau clinique

Les manifestations cliniques du LPO varient d'un patient à l'autre, mais il existe des caractéristiques distinctives, telles que la présence de papules blanches qui s'étendent et fusionnent pour former des lésions réticulaires, en forme d'anneau ou semblables à des plaques, que l'on appelle « stries de Wickham ».

Jusqu'ici, on a observé six sous-types de LPO : avec lésions réticulaires, en plaques, atrophiques, érosives/ulcéraives, papuleuses ou bulleuses. Ces lésions peuvent se manifester seules ou bien combinées [18, 19]. Certains auteurs ont réduit ces six sous-groupes à trois : réticulaires, atrophiques et érosives [20, 21], voire deux : kératosique (blanc) et érythémateux (rouge) [6].

4.1.3.a. Lichen plan oral kératosique (blanc)

Le LPO kératosique est la forme la plus reconnaissable : elle se manifeste par des lésions réticulaires (stries de Wickham) blanches et symétriques, ou, plus rarement, par des papules ou des plaques blanches (Figure 4.1).

Dans un LPO, les plaques sont blanches, avec un aspect homogène, légèrement en relief et multifocal. Elles touchent généralement la langue et la muqueuse buccale (Figure 4.2 c).

La forme kératosique est généralement asymptomatique. Elle est souvent décelée lors d'un examen de routine de la cavité orale par un dentiste [22].

4. Lichen plan oral et lésions lichénoïdes orales

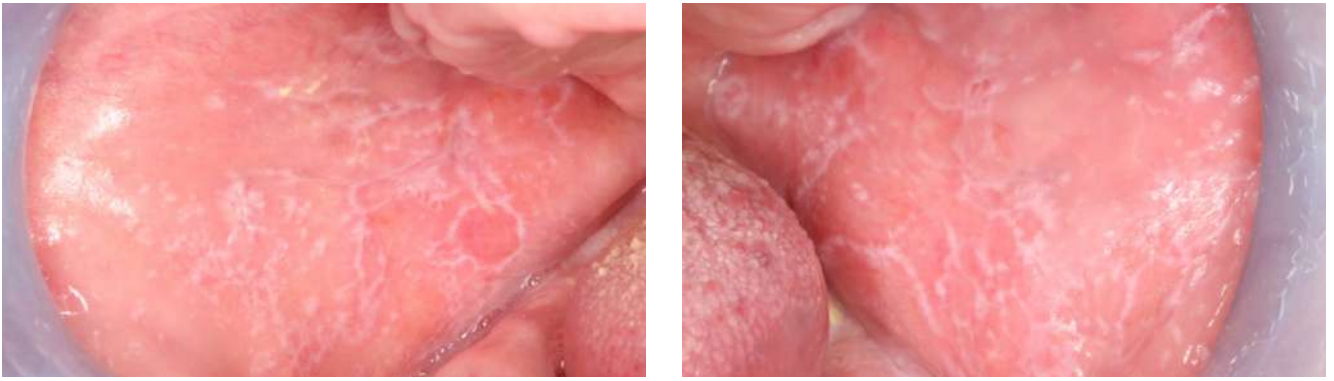


Figure 4.1. Lichen plan oral réticulaire



Figure 4.2. Lésions A) et B) réticulaires et C) en plaques dues à un lichen plan oral chez un même patient



Figure 4.3. Lésions en plaques sur le dos et le côté de la langue. Les résultats histopathologiques confirment le diagnostic de lichen plan oral sans dysplasie épithéliale



Figure 4.4. Lichen plan oral bilatéral atrophique/érosif de la muqueuse buccale



Figure 4.5. Lichen plan oral bilatéral atrophique/érosif de la muqueuse buccale



Figure 4.6. Gingivite desquamative chez un patient souffrant d'un lichen plan oral a) avant et b) après traitement à l'acétonide de triamcinolone à 0,3 % en gouttière personnalisée

4.1.3.b. Lichen plan oral érythémateux (rouge)

Le LPO érythémateux peut se présenter sous la forme d'une zone atrophique de la muqueuse ou bien de lésions rouges consécutives à une hyperémie de la muqueuse buccale [6]. Ces érythèmes peuvent s'accompagner d'une ulcération. Ils sont souvent associés à des stries kératosiques blanches [21] (Figure 4.4).

Les symptômes sont variés, ils peuvent aller d'une légère sensation de brûlure à une douleur invalidante, selon l'étendue des lésions et les zones touchées. Les lésions peuvent affecter le langage, la mastication et la déglutition.

Un lichen plan érosif situé sur les gencives peut se présenter sous la forme d'une gingivite desquamative (Figure 4.6). Le LPO est la cause la plus fréquente de gingivite desquamative, juste avant la pemphigoïde et le pemphigus [23].

C'est généralement la gencive en vestibulaire qui est la plus touchée, mais dans certains cas sévères, le LPO peut également l'affecter en palatin et en lingual [24]. Le LPO se manifeste uniquement par une gingivite dans environ 10 % des cas [25].

Généralement, les patients présentent plus d'un sous-type de lésions en même temps. En outre, les lésions peuvent évoluer au fil du temps [26]. Les zones les plus touchées sont la muqueuse buccale, les côtés et le dos de la langue et la gencive. Le LPO affecte plus rarement le palais (dur et mou), les lèvres et le plancher buccal. Presque toutes les lésions sont réparties de façon bilatérale et plus ou moins symétrique. L'évolution du LPO se caractérise par des récurrences et rémissions à la fois des signes cliniques et des symptômes, séparées de plusieurs semaines, voire plusieurs mois [26].

Tableau clinique du LPO		
Type	Tableau clinique et zones les plus fréquemment touchées	Commentaires
Lichen plan oral kératosique (blanc)		
Réticulaire/en plaques	Stries blanches (de Wickham), papules ou plaques sur la muqueuse buccale, le dos et les bords de la langue, la gencive et la muqueuse labiale. Typiquement asymptomatique.	Manifestations les plus communes du LPO
Lichen plan oral érythémateux (rouge)		
Atrophique	Zones érythémateuses. Lorsque la gencive est touchée (gingivite desquamative), douleurs possibles.	Typiquement associé à des lésions réticulaires
Érosif/ulcératif	Muqueuses buccales touchées par un ou plusieurs ulcères. Peut s'avérer douloureux, voire handicapant.	Typiquement associé à des lésions réticulaires et érythémateuses

Tableau 4.2 Manifestations cliniques les plus fréquentes du lichen plan oral

Manifestations extra-orales

Les patients souffrant d'un LPO peuvent également développer des lésions cutanées ou sur d'autres muqueuses. Bien que seulement 15 % des patients souffrant de LPO développent un lichen plan cutané, jusqu'à 60 % des patients souffrant d'un lichen plan cutané présentent des manifestations orales [25]. Le lichen plan cutané se présente généralement sous la forme de lésions papulo-squameuses avec des papules pourpres, planes et de taille variable, souvent décrites par ce que l'on appelle les 6P (pourpre, prurigineuses, polygonales, planes, papules, plaques), et accompagnées par les stries de Wickham habituelles [27].

Le lichen plan cutané touche typiquement les extrémités (Figure 4.7), mais il peut parfois se généraliser et affecter jusqu'au scalp (ce qui provoque une alopecie cicatricielle) et aux ongles.

Le lichen plan peut également affecter d'autres zones, et notamment la muqueuse génitale (des syndromes pénogingival et gingival vulvo-vaginal ont été observés chez jusqu'à 20 % des patients souffrant de LPO) [28]. Le LPO peut également affecter l'œsophage, mais c'est inhabituel [29]. Les muqueuses oculaire, urinaire, nasale, laryngée, otique, gastrique et anale sont rarement touchées [25]. Il faudrait réaliser un historique précis et une analyse pour étudier le potentiel de manifestations extra-orales du LPO [30].



Figure 4.7. Manifestation cutanée chez un patient souffrant d'un lichen plan oral (Figure 4.1). Lésions papuleuses sur le pied (A–C) et sur le poignet et la main (D–F). Après le diagnostic clinique des lésions mucocutanées, on a demandé un test pour le HPV (en s'appuyant sur les antécédents du patient), qui s'est avéré positif.

Association avec des maladies systémiques

Le LPO, de par sa chronicité, a été associé à plusieurs maladies systémiques, comme l'hépatite C (HCV), l'hypertension, le diabète ou encore les maladies de la thyroïde [31]. Parmi toutes ces maladies, nous disposons de preuves solides et positives que le HCV peut être associé à un LPO et peut avoir un lien avec sa pathogenèse, mais il n'existe aucune indication clinique qui recommanderait de tester tous les patients souffrant de LPO pour le HCV [32]. D'un point de vue pratique, il serait plus prudent d'au moins demander aux patients s'ils présentent des facteurs de risque au HCV et de demander un test de détermination des anticorps anti-HCV (test immuno-enzymatique) pour ceux qui présentent des facteurs de risque important [33].

4.1.4. Diagnostics différentiels

Il existe différentes lésions qui peuvent évoquer un LPO, à la fois au niveau clinique et au niveau histopathologique, qui sont donc à prendre en compte dans le diagnostic différentiel. Les lésions réticulaires et érythémateuses peuvent également signaler des LLO ou un lupus érythémateux discoïde. Les formes atrophique et ulcérateuse sont généralement associées à une réticulation, ce qui les différencie des autres maladies mucocutanées telles que le pemphigus vulgaire, la pemphigoïde ou encore la dermatose à IgA linéaire. Toutefois, si la forme érosive présente des ulcères sévères, cela peut cacher les stries blanches typiques. Il suffit cependant d'un examen clinique exhaustif pour déceler cette caractéristique reconnaissable du LPO [24,34].

Si le LPO se présente sous la forme de plaques, on peut étudier la piste d'une leucoplasie orale. Il peut arriver que la manifestation clinique d'une leucoplasie verruqueuse proliférative puisse faire penser à un LPO ou des LLO qui auraient développé des lésions leucoplasiques multiples [35,36]. Dans tous les cas, quel que soit le diagnostic initial, les patients présentant des lésions blanches multifocales doivent être surveillés de près pour déceler toute transformation maligne précoce [37].

4.1.4.a. Diagnostic

Pour établir un diagnostic de LPO, il faut d'abord noter l'apparence clinique des lésions (répartition bilatérale et aspect réticulaire classique). Il faut systématiquement réaliser une biopsie et une étude pathologique pour confirmer les suspicions cliniques et éliminer les autres maladies ayant un tableau clinique similaire.

Bien que les manifestations cliniques (et plus particulièrement l'aspect bilatéral « classique » du LPO kératosique [qu'il soit réticulaire ou papuleux]) peuvent suffire à établir le diagnostic, étant donné la chronicité, le pléomorphisme des manifestations cliniques et la longévité du traitement et du suivi, il est recommandé de toujours réaliser une biopsie, pour confirmation. Les aspects histopathologiques du LPO ne sont pas toujours bien diagnostiqués, il peut donc y avoir un décalage entre le diagnostic clinique et le diagnostic histopathologique [38] ; et c'est pourquoi le diagnostic du LPO doit s'appuyer sur la corrélation qui existe entre le tableau clinique et les résultats histopathologiques (voir Tableau 4.3).

Critères cliniques	<ul style="list-style-type: none"> • Présence de lésions blanches bilatérales, plus ou moins symétriques sur la muqueuse buccale, la langue, les lèvres et/ou la gencive • Présence de lésions papuleuses blanches et d'un réseau de lignes blanches (réticulaires, annulaires ou linéaires) avec un aspect de dentelle, légèrement en relief, avec ou sans érosion ou ulcération • Parfois, développement d'une gingivite desquamative
Érosif/ulcérateur	<ul style="list-style-type: none"> • Présence d'un infiltrat majoritairement lymphocytaire en bande, bien défini, restreint à la partie superficielle du tissu conjonctif • Signes d'une dégénérescence vacuolaire des couches cellulaires basale et/ou suprabasale, avec apoptose des kératinocytes • La forme atrophique entraîne un affinement, voire parfois une ulcération, de l'épithélium en raison de l'incapacité de l'épithélium de se régénérer à cause de la destruction des cellules basales. On peut également observer un infiltrat inflammatoire mixte

Tableau 4.3 Critères de diagnostic du lichen plan oral (adapté de Warnakulasuriya et coll., 2020)

4. Lichen plan oral et lésions lichénoïdes orales

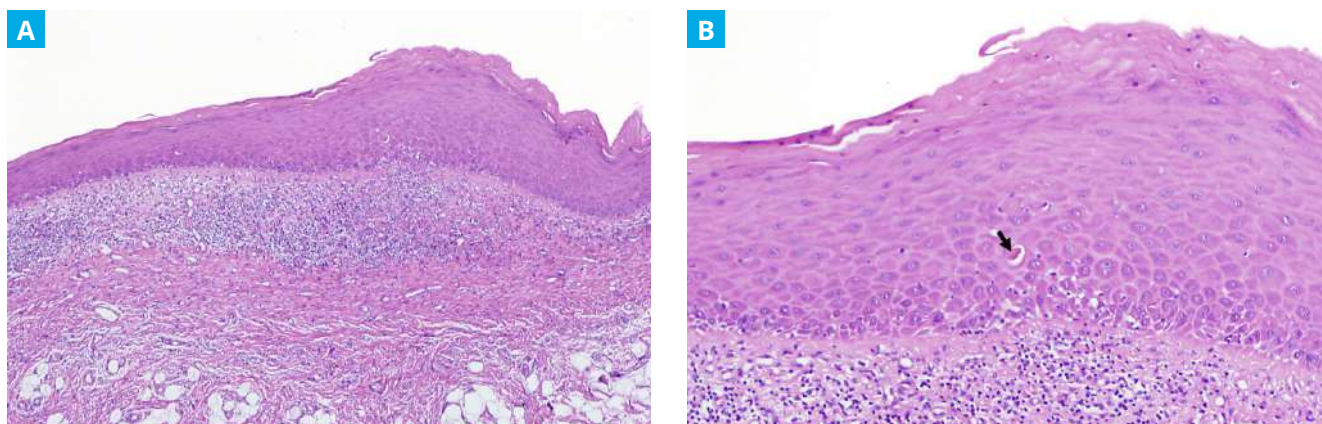


Figure 4.8. Résultats histopathologiques d'un lichen plan oral : A) acanthose, épaissement de la membrane basale et infiltrat lymphocytaire à l'interface (HE, x4) ; B) grossissement plus fort : l'épithélium présente une squamatization de la couche basale, une légère spongiose, une exocytose leucocytaire et la formation occasionnelle d'objets colloïdes (corps de Civatte) (pointe de la flèche) (HE, x10)

Certains auteurs emploient le terme « dysplasie lichénoïde » pour décrire un épithélium superficiel dysplasique associé à un infiltrat lymphocytaire en bande dans la lamina propria sous-jacente. De telles observations peuvent indiquer un processus prémalin, et ne doivent surtout pas être confondues avec un lichen plan à caractéristiques dysplasiques [39, 40].

Le diagnostic d'un LPO peut être compliqué dans certaines circonstances, car les caractéristiques histopathologiques peuvent être influencées par de nombreux facteurs, dont notamment le sous-type clinique et le degré de sévérité de la maladie au moment de la biopsie [22, 34]. Il peut être judicieux, et d'autant plus dans le cas d'un LPO qui ne présente qu'une gingivite desquamative, de procéder à une immunofluorescence directe, même si elle n'est pas spécifique à la maladie, car elle peut néanmoins permettre d'éliminer le lupus érythémateux, la pemphigïde et le pemphigus [41] du diagnostic. L'immunofluorescence directe requiert de transporter l'échantillon dans du fixateur de Michel, plutôt que dans la solution de fomaline 10 % généralement utilisée pour transporter les tissus destinés à une coloration de routine à l'hématoxyline et éosine. Il faut donc prélever deux échantillons, ou alors diviser l'échantillon prélevé en deux [34].

L'immunofluorescence d'un LPO révèle des dépôts fibrinogéniques linéaires sur toute la zone de la membrane basale, avec ou sans positivité fluorescente au xIgM dans les corps de Civattes (cellules apoptotiques). Elle peut également révéler un dépôt d'IgM et de complément 3 dans la membrane basale et d'IgA, IgG et complément 3 dans les corps de Civatte [41].

Selon les signes et symptômes extra-oraux, le patient peut être réorienté vers un dermatologue ou un gynécologue. En outre, il peut être préférable, parfois, d'orienter le patient vers un spécialiste, ne serait-ce que pour exclure les comorbidités typiquement associées, comme l'hépatite C, le diabète sucré ou les maladies de la thyroïde [6].

4.1.5. Prise en charge

L'objectif principal du traitement du LPO est de soulager les symptômes. De manière générale, les patients présentant des lésions réticulaires et autres lésions asymptomatiques n'ont pas besoin de traitement [2]. Il faut commencer par rechercher et éliminer les facteurs déclencheurs ou aggravants, tels qu'une dent tranchante ou cassée, une prothèse mal ajustée, etc. Il faut également conseiller au patient d'arrêter de consommer du tabac ou de l'alcool, car ce sont deux facteurs de risque de transformation maligne [40], et de faire attention à son hygiène bucco-dentaire, car la réduction de la plaque dentaire favorise la diminution des lésions gingivales [42]. Il peut également faire un rinçement à la chlorhexidine de temps à autre, pour éliminer chimiquement la plaque dentaire [43]. Il faut également préconiser l'utilisation de dentifrices sans sodium lauryl sulfate (SLS), un agent moussant qui peut aggraver les symptômes.

Il est recommandé de procéder à un examen psychologique des patients présentant un LPO symptomatique et chez qui il n'existe aucune corrélation topographique entre l'emplacement des lésions et celui des douleurs. En effet, on a observé une plus grande prévalence d'anxiété, de dépression et de troubles du sommeil chez les personnes souffrant de LPO [44].

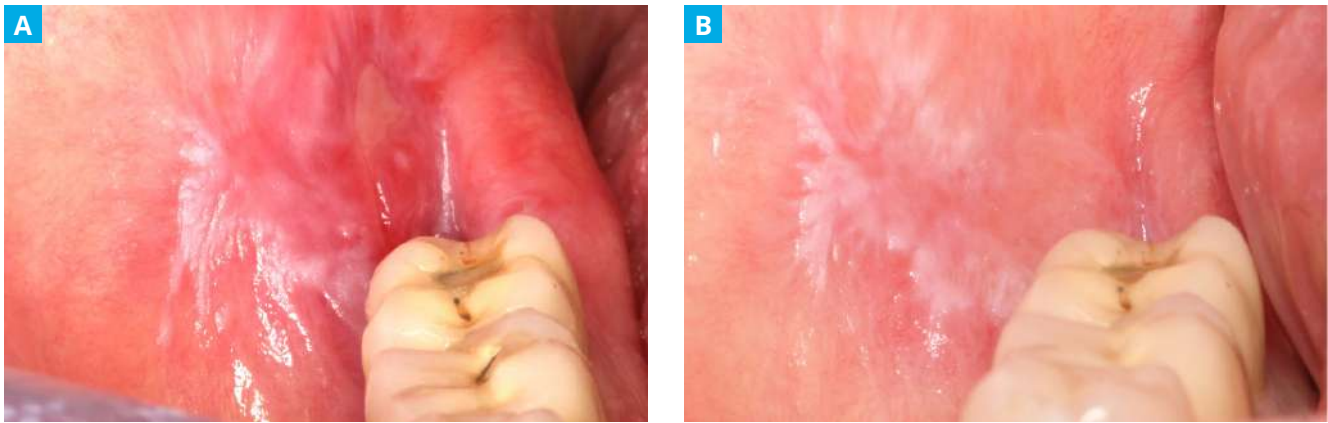


Figure 4.9. Lichen plan atrophique/érosif A) avant et B) après 7 jours de traitement topique au triamcinolone à 0,3 % Orabase

Il existe plusieurs options de traitement pour contrôler les symptômes du LPO. On peut les soulager à l'aide d'agents anesthésiants topiques, tels que le chlorhydrate de benzydamine à 0,15 % (en spray ou en bain de bouche) ou bien de la lidocaïne en gel.

Les agents topiques sont souvent utilisés comme traitement de première ligne, car ils présentent peu d'effets indésirables [2, 45]. Il est cependant possible qu'il faille mettre en place un traitement systémique pour les lésions étendues ou résistantes aux traitements topiques [2].

Le traitement de première ligne consiste ainsi en l'administration de corticostéroïdes (sous forme de gel ou de patches ou présentation similaire). Leur efficacité pour réduire la douleur a été démontrée [46]. Il existe de nombreuses préparations à utiliser en bain de bouche : le bétaméthasone phosphate sodique 500 µg, comprimés à dissoudre dans 10 ml d'eau, jusqu'à quatre fois par jour, le prednisolone 5 mg, comprimés à dissoudre dans 10 ml d'eau ou le Flixonase 400 µg, pipettes à ajouter à 10 ml d'eau, deux fois par jour. On peut également prescrire du fluticasone propionate en spray (50 µg/vaporisation), directement sur les zones affectées, trois à quatre fois par jour, pour soulager les lésions isolées.

Les formules à base de triamcinolone peuvent être appliquées dès les premiers rendez-vous [45]. Si la réponse n'est pas suffisante (c'est-à-dire que moins de 50 % des symptômes ont disparu), on peut appliquer des formules telles que du clobetasol propionate 0,05 %, trois fois par jour, sur la lésion [6]. Les patients qui prennent régulièrement des corticostéroïdes doivent mesurer leur niveau de cortisol 9 A.M. sérologique tous les trois mois, pour surveiller l'absorption par leur système [6].

On peut traiter la gingivite desquamative à l'aide de préparations à base de corticostéroïdes appliquées sous forme de gel à l'aide d'une gouttière personnalisée en résine souple ou en silicone pour augmenter le temps de contact [47]. Pour les lésions ulcératives localisées réfractaires et symptomatiques, on peut prescrire des injections intralésionnelles d'acétonide de triamcinolone (10 à 40 mg/ml) [34] ; cependant, il est à noter que nous ne disposons que de peu de preuves de l'efficacité des injections intralésionnelles de corticostéroïdes sur le LPO. De la même façon, il existe peu de protocoles standardisés concernant différents facteurs, et notamment l'éventuelle recommandation d'une anesthésie locale ou l'intervalle à respecter entre les applications [48].

L'utilisation de corticostéroïdes topiques peut augmenter le risque pour le patient de développer une candidose et donc d'avoir besoin d'une thérapie concomitante à base d'antifongiques ; toutefois, on a observé lors d'études que le risque de candidose était relativement bas (environ 11 %) en utilisant des corticostéroïdes topiques moins puissants (0,3 à 0,5 % d'acétonide de triamcinolone) [45].

On a déjà évoqué l'utilisation d'autres immunosuppresseurs, tels que le tacrolimus topique (inhibiteur de la calcineurine), dont plusieurs études ont montré qu'ils permettaient de mieux calmer la douleur que les corticostéroïdes, mais les effets secondaires et la réponse clinique au tacrolimus sont encore trop méconnus [46].

4. Lichen plan oral et lésions lichénoïdes orales

Corticostéroïdes topiques/systémiques couramment utilisés pour traiter le LPO		
Dosage	Prescription	Commentaires
Corticostéroïdes topiques		
<ul style="list-style-type: none"> • Clobetasol propionate 0,05 % • Acétonide de fluocinolone 0,01–0,05 % • Acétonide de triamcinolone 0,1–0,5 % 	<ul style="list-style-type: none"> • 2–3 fois/jour • Surveiller et évaluer la réponse 	<ul style="list-style-type: none"> • Il est préférable d'utiliser des crèmes ou pommades pour traiter les lésions intra-orales localisées. • On peut utiliser des bains de bouches pour les lésions étendues ou multiples, ou celles qui sont difficiles d'accès pour une application en gel. • Les lésions gingivales peuvent être traitées à l'aide de gouttières personnalisées.
Corticostéroïdes intralésionnels		
<ul style="list-style-type: none"> • Acétonide de triamcinolone 10–40 mg/ml 	<ul style="list-style-type: none"> • Injecter directement dans le tissu conjonctif sous-épithélial, juste sous la lésion, depuis la muqueuse saine adjacente • Envisager le recours à une anesthésie locale (0,5 ml de lidocaïne à 2 %) dans la solution • Répéter toutes les 1 à 4 semaines 	<ul style="list-style-type: none"> • Pour les lésions ulcéraives localisées réfractaires et symptomatiques.
Corticostéroïdes systémiques		
<ul style="list-style-type: none"> • Prednisone 0,5–1,0 mg/kg/jour 	<ul style="list-style-type: none"> • Prednisone 0,5–1,0 mg/kg/jour Jusqu'à obtention d'une réponse thérapeutique* 	<ul style="list-style-type: none"> • Pour les LPO avec un tableau clinique initial sévère et/ou un ulcère ou un érythème généralisé. • Pour le traitement des LPO résistants/récalcitrants ou des lichens plans résistants/récalcitrants qui affectent plusieurs endroits, dont la cavité buccale.

* En cas d'utilisation sur plus de 2 semaines, la posologie doit être dégressive.

Tableau 4.3 Prise en charge du lichen plan oral symptomatique (Adapté de Shorrer et coll., 2020 [34]).

Les corticostéroïdes sont généralement indiqués pour le traitement d'un lichen plan étendu sur la peau et les muqueuses (génitale, buccale, œsophagienne) et dans les formes symptomatiques sévères de LPO qui n'ont pas répondu à la thérapie par agent topique [49].

La prednisone systémique (1 mg/kg/jour) est généralement efficace ; elle doit cependant être utilisée le moins longtemps possible pour mitiger les éventuels effets indésirables. En cas d'utilisation sur plus de 2 semaines, la posologie doit être dégressive [34].

Il existe d'autres options de thérapies systémiques, comme à l'hydroxychloroquine, l'azathioprine, le mycophénolate mofetil et le méthotrexate. L'hydroxychloroquine est utile pour traiter les LPO érosifs sévères : lors d'un essai, Eisen et coll., [50] ont observé que 9 patients sur 10 présentaient une excellente réponse.

Son effet indésirable le plus notable est une toxicité rétinienne, qui nécessite une attention immédiate. On peut également employer l'azathioprine pour traiter les LPO sévères. Les résultats ont été positifs dans jusqu'à 75% des cas [51]. On peut également utiliser le mycophénolate mofetil, un autre agent immunosuppresseur, qui s'est avéré efficace dans des cas de LPO récalcitrant [52]. Le méthotrexate s'est également avéré efficace contre les formes récalcitrantes et érosives de LPO, bien que son usage ne soit pas très répandu [53].

Quel que soit le traitement choisi, une fois la maladie sous contrôle, il faut faire tout son possible pour réduire progressivement le dosage de l'éventuel agent systémique utilisé jusqu'à la plus petite dose efficace possible et privilégier les traitements topiques [54].

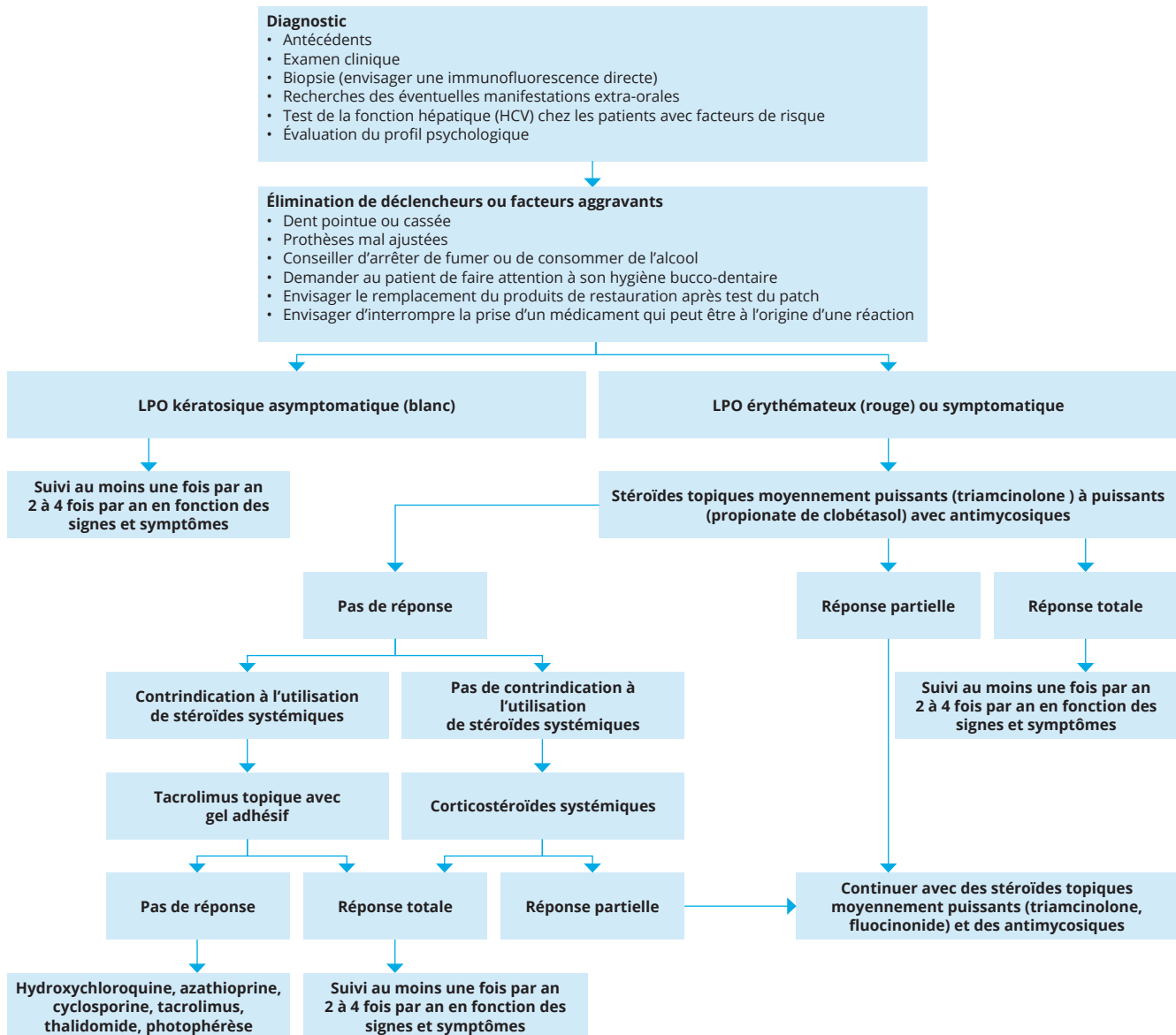


Figure 4.8. Organigramme décisionnel pour la prise en charge des patients souffrant de lichen plan et de lésions lichénoïdes orales (adapté de Gonçalves et coll., 2019; [48]).

4.1.6. Suivi

Le risque de transformation maligne étant toujours présent (environ 1 % des cas se transforme en cancer dans les 5 à 10 ans), il faut procéder à un suivi régulier pour évaluer les récurrences [6]. La fréquence des visites de suivi doit être proportionnelle à l'activité de la maladie et aux symptômes [34]. Il est recommandé d'avoir au moins une visite de suivi par an, mais il est préférable d'en organiser deux à quatre, en fonction des signes et symptômes du LPO [40,55]. Si une lésion montre des changements d'une visite à l'autre, il faut alors réaliser une biopsie et diminuer l'intervalle entre chaque suivi.

4.2. Lésions lichénoïdes orales

4.2.1. Définition

Les lésions lichénoïdes sont des lésions intra-orales rouges/blanches, d'apparence réticulaire striée semblable à un LPO, mais associées à des stimuli différents. Elles sont réparties entre trois catégories : les lésions lichénoïdes orales de contact (LLOC), les lésions lichénoïdes orales induites par les médicaments et les lésions lichénoïdes orales induites par la GVHD [40].



Figure 4.10. Lésion lichénoïde orale en contact étroit avec une restauration dentaire par amalgame



Figure 4.11. A), B) Lésion lichénoïde de contact après l'installation d'un appareil dentaire amovible en acrylique chez un patient mâle âgé de 11 ans

4.2.1a. Lésions lichénoïdes orales de contact

Le terme « lésions lichénoïdes orales de contact » (LLOC) décrit des lésions orales similaires au lichen plan sur les plans clinique et histopathologique, mais dont on pense qu'elles sont dues à une réaction d'hypersensibilité localisée (on parle d'hypersensibilité retardée) à un produit de restauration dentaire, généralement par amalgame, ou à d'autres agents de contact (par ex. la cannelle) [2,40]. On peut également associer l'apparition de lésions lichénoïdes à d'autres matériaux de restauration dentaire, comme l'or, le nickel ou la résine acrylique [57,58].

Les LLOC se présentent sous la forme de lésions blanches ou rouges et blanches, parfois avec ulcère. On pense qu'elles sont moins symétriques et plus souvent unilatérales par rapport au lichen plan oral, et qu'elles ne présentent pas cette apparence réticulaire typique du LPO, mais plutôt sous la forme en plaques ou atrophique [2].

Sur un plan clinique et histologique, les LLOC peuvent être confondues avec un LPO ; la caractéristique qui les distingue et qui permet leur diagnostic, c'est leur localisation topographique, toujours directement liée à l'agent causal suspecté, ce qui fait que les zones les plus fréquemment affectées sont les côtés de la langue et la muqueuse buccale [2]. Les lésions liées à un LPO peuvent également toucher ces zones, mais elles sont généralement plus étendues, et elles peuvent affecter d'autres endroits. En outre, la durée de contact avec l'agent causal et la muqueuse buccale s'est avérée être un facteur important dans l'apparition de LLOC [40].

Généralement, le diagnostic se base sur les signes cliniques et la disparition de la lésion à la suite de l'élimination ou du remplacement du produit de restauration ou de l'agent causal suspecté. On peut réaliser une biopsie si les manifestations cliniques sont atypiques ou bien pour éliminer l'éventualité d'une transformation maligne [59]. Une histopathologie pourrait également révéler la présence d'un infiltrat sous-épithélial de cellules mixtes et une diffusion plus profonde dans la lamina propria. Toutefois, l'histopathologie seule ne permet pas de différencier les LLOC des autres LLO ou des lésions liées à un LPO [2].

Une pratique courante consiste à réaliser un test avec un patch, pour identifier une éventuelle hypersensibilité, mais il est à noter que les études visant à prouver l'efficacité de cette méthode pour diagnostiquer des LLO ont obtenu des résultats contradictoires [2]. En effet, la positivité au test du patch est irrégulière et ne permet généralement pas de prédire si la lésion guérira après avoir éliminé le dispositif de restauration par amalgame [32] ; toutefois, cela peut aider à déterminer quel produit de restauration utiliser à la place de l'agent causal [40]. Retirer les produits de restauration par amalgame proches, voire directement en contact, peut conduire à la guérison totale de 39 à 89 % des lésions, contre 0 à 29 % dans le cas contraire [32]. Quelle que soit l'approche préférée, les médecins doivent expliquer les différents avantages et risques liés à l'élimination des dispositifs de restauration par amalgame avec le patient, lui décrire la maladie, et en particulier sa nature cyclique, ses périodes d'exacerbations et de rémissions spontanées et leur parler de l'imprévisibilité des résultats de la procédure sur la guérison de ses lésions [32].

4.2.1.b. Lésions lichénoïdes orales induites par les médicaments

Les LLO induites par les médicaments sont dues ou associées à l'exposition à certains médicaments et ne sont pas courantes, contrairement aux LLO cutanées. L'apparition de LLO peut être liée à l'utilisation de nombreux médicaments, notamment les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les antihypertenseurs, les hypoglycémisants oraux, les antibiotiques, les antifongiques ou encore les anticorps monoclonaux [2, 56]. Le temps est généralement un facteur de l'apparition de lésions orales et/ou cutanées [40] ; toutefois, la réaction peut survenir n'importe quand, même des années après la première prise [60]. L'apparence clinique de ces LLO est incertaine comparée à celle des autres lésions lichénoïdes, bien qu'une répartition unilatérale est un indice pour le diagnostic.

Sur le plan histopathologique, les LLO induites par les médicaments peuvent présenter un infiltrat inflammatoire sous-épithélial contenant des éosinophiles et/ou des plasmocytes, plus diffus et plus profond que dans un LPO ou bien d'apparence périvasculaire [61]. Cependant, d'autres LLO, comme le lupus érythémateux discoïde, peuvent présenter des caractéristiques histopathologiques similaires [60].

Les caractéristiques histologiques et cliniques ne sont pas clairement définies pour faire la différence entre les LLO induites par les médicaments et le LPO ou les autres lésions lichénoïdes orales.

Le diagnostic est confirmé si les lésions diminuent après avoir interrompu ou modifié l'agent causal suspecté et reviennent lorsque l'on reprend le traitement avec le même médicament [40].

À noter que le traitement ne peut être interrompu qu'après en avoir discuté avec le médecin qui l'a prescrit, et que ce n'est pas forcément réalisable chez les patients suivant plusieurs traitements combinés [62]. Dans un rapport systématique récent, Fortuna et coll. [63] ont démontré qu'il n'existe aucune preuve scientifique solide qui confirme la théorie d'une relation de cause à effet entre quelconque médicament et les LLO.

Maladie du greffon contre l'hôte (GVHD)

La GVHD est une complication qui peut affecter un receveur après une greffe de moelle osseuse ou de cellules souches hématopoïétiques [64]. Il s'agit d'une maladie systémique qui présente de nombreux signes et symptômes variés et qui peut affecter plusieurs zones et organes, et notamment la peau, la cavité buccale, les yeux, les voies gastro-intestinales et le foie, mais aussi d'autres systèmes tels que les poumons, les articulations et les voies génito-urinaires.

Dans sa forme sévère, la GVHD touche rarement la cavité buccale, mais elle l'affecte très fréquemment dans sa forme chronique. Le cas échéant, elle se présente sous la forme d'une inflammation lichénoïde qui touche généralement la langue et la muqueuse buccale, mais qui peut également toucher d'autres zones. Elle peut se limiter à une maladie simple, avec des changements légers, ou s'étendre et provoquer des symptômes. Les changements cliniques peuvent être : des papules, des plaques blanches avec stries hyperkératosiques semblables à des stries de Wickham (que l'on retrouve dans le LPO); un érythème et des ulcères avec pseudo-membrane [65]. Les caractéristiques cliniques peuvent également inclure une xérostomie et des douleurs [6]. Généralement, les caractéristiques cliniques suffisent à établir le diagnostic, notamment dans un contexte où le patient a reçu une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques.

Nous couvrirons le tableau clinique, l'épidémiologie, le diagnostic et la prise en charge de la GVHD dans un chapitre ultérieur.

4. Lichen plan oral et lésions lichénoïdes orales

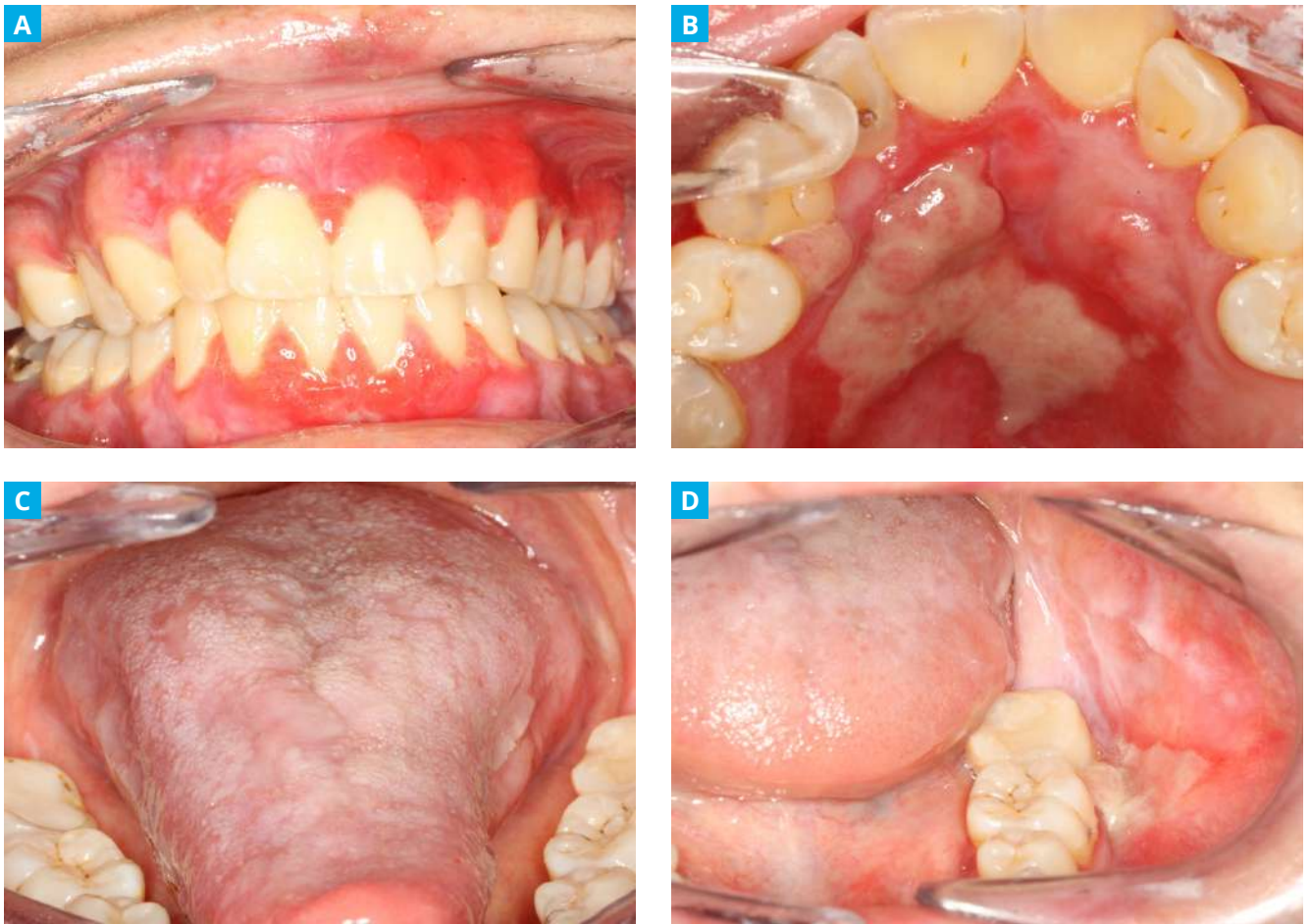


Figure 4.12. Maladie du greffon contre l'hôte chronique chez un patient ayant reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques pour traiter un lymphome de Hodgkin. A) Érythème et lésions réticulaires des gencives supérieure et inférieure ; B) érythème et ulcération du palais dur ; C) lésions blanches en plaques sur le dos de la langue ; et D) érythème, ulcération et lésions blanches sur la muqueuse jugale

Références

1. Khudhur AS, Di Zenzo G, Carrozzo M. Oral lichenoid tissue reactions: diagnosis and classification. *Expert Rev Mol Diagn.* 2014;14:169-184.
2. Carrozzo M, Porter S, Mercadante V, Fedele S. Oral lichen planus: A disease or a spectrum of tissue reactions? Types, causes, diagnostic algorithms, prognosis, management strategies. *Periodontol 2000.* 2019;80(1):105-125.
3. Warnakulasuriya S, Kujan O, Aguirre-Urizar JM, Bagan JV, González-Moles MÁ, Kerr AR, et al. Oral potentially malignant disorders: A consensus report from an international seminar on nomenclature and classification, convened by the WHO Collaborating Centre for Oral Cancer. *Oral Dis.* 2021;27(8):1862-1880.
4. McCartan BE, Healy CM. The reported prevalence of oral lichen planus: a review and critique. *J Oral Pathol Med* 2008;37(8):447-53.
5. González-Moles MA, Warnakulasuriya S, González-Ruiz I, González-Ruiz L, Ayén Á, Lenouvel D, Ruiz-Ávila I, Ramos-García P. Worldwide prevalence of oral lichen planus: A systematic review and meta-analysis. *Oral Dis* 2021;27(4):813-828.
6. Warnakulasuriya S. White, red, and mixed lesions of oral mucosa: A clinicopathologic approach to diagnosis. *Periodontol 2000* 2019;80(1):89-104.
7. 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(8):742-748.
8. Fitzpatrick SG, Hirsch SA, Gordon SC. The malignant transformation of oral lichen planus and oral lichenoid lesions: a systematic review. *J Am Dent Assoc.* 2014;145(1):45-56.
9. Aghbari SMH, Abushouk AI, Attia A, Elmaraezy A, Menshawy A, Ahmed MS, Elsaadany BA, Ahmed EM. Malignant transformation of oral lichen planus and oral lichenoid lesions: A meta-analysis of 20095 patient data. *Oral Oncol.* 2017;68:92-102
10. González-Moles MÁ, Ruiz-Ávila I, González-Ruiz L, Ayén Á, Gil-Montoya JA, Ramos-García P. Malignant transformation risk of oral lichen planus: A systematic review and comprehensive meta-analysis. *Oral Oncol.* 2019;96:121-130
11. González-Moles MÁ, Warnakulasuriya S, González-Ruiz I, González-Ruiz L, Ayén Á, Lenouvel D, et al. Clinical interpretation of findings from a systematic review and a comprehensive meta-analysis on clinicopathological and prognostic characteristics of oral squamous cell carcinomas (OSCC) arising in patients with oral lichen planus (OLP): Author's reply. *Oral Oncol.* 2021;113:105036.
12. González-Moles MÁ, Ramos-García P, Warnakulasuriya S. An appraisal of highest quality studies reporting malignant transformation of oral lichen planus based on a systematic review. *Oral Dis.* 27(8):1908-1918.
13. Idrees M, Kujan O, Shearston K, Farah CS. Oral lichen planus has a very low malignant transformation rate: A systematic review and meta-analysis using strict diagnostic and inclusion criteria. *J Oral Pathol Med.* 50(3):287-298.
14. Speight PM, Khurram SA, Kujan O. Oral potentially malignant disorders: risk of progression to malignancy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2018;125(6):612-627.

15. Gonzalez-Moles MA, Scully C, Gil-Montoya JA. Oral lichen planus: controversies surrounding malignant transformation. *Oral Dis* 2008;14:229-243.
16. 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(3):383-389.
17. González-Moles MÁ, Warnakulasuriya S, González-Ruiz I, González-Ruiz L, Ayén Á, Lenouvel D, Ruiz-Ávila I, Ramos-García P. Clinicopathological and prognostic characteristics of oral squamous cell carcinomas arising in patients with oral lichen planus: A systematic review and a comprehensive meta-analysis. *Oral Oncol* 2020;106:104688.
18. Andreassen JO. Oral lichen planus. 1. A clinical evaluation of 115 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1968;25(1):31-42.
19. Alrashdan MS, Cirillo N, McCullough M. Oral lichen planus: a literature review and update. *Arch Dermatol Res*. 2016;308(8):539-561.
20. 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(1):30-34.
21. Au J, Patel D, Campbell JH. Oral lichen planus. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*. 2013 Feb;25(1):93-100, vii.
22. De Rossi SS, Ciarrocca K. Oral lichen planus and lichenoid mucositis. *Dent Clin North Am* 2014;58: 299-313.
23. Leao JC, Ingafou M, Khan A, Scully C, Porter S. Desquamative gingivitis: retrospective analysis of disease associations of a large cohort. *Oral Dis*. 2008;14(6):556-560.
24. Müller S. Oral lichenoid lesions: distinguishing the benign from the deadly. *Mod Pathol*. 2017 Jan;30(s1):S54-S67.
25. Scully C, Carrozzo M Oral mucosal disease: lichen planus. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2008;46:15-21.
26. Robledo-Sierra J, van der Waal I. How general dentists could manage a patient with oral lichen planus. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2018;23(2):e198-e202
27. Tziotziou C, Lee JYW, Brier T, Saito R, Hsu CK, Bhargava K, Stefanato CM, Fenton DA, McGrath JA. Lichen planus and lichenoid dermatoses: Clinical overview and molecular basis. *J Am Acad Dermatol*. 2018;79(5):789-804.
28. Parashar P. Oral lichen planus. *Otolaryngol Clin North Am* 2011;44:89-107.
29. Fox LP, Lightdale CJ, Grossman ME. Lichen planus of the esophagus: what dermatologists need to know. *J Am Acad Dermatol*. 2011;65(1):175-183.
30. 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;88:431-436.
31. Cassol-Spanemberg J, Rodríguez-de Rivera-Campillo ME, Otero-Rey EM, Estrugo-Devesa A, Jané-Salas E, López-López J. Oral lichen planus and its relationship with systemic diseases. A review of evidence. *J Clin Exp Dent*. 2018;10(9):e938-e944.
32. Baccagliani L, Thongprasom K, Carrozzo M, Bigby M. Urban legends series: lichen planus. *Oral Dis*. 2013;19(2):128-43
33. Bigby M. The relationship between lichen planus and hepatitis C clarified. *Arch Dermatol* 2009;145: 1048-1050.
34. Kuten-Shorrer M, Menon RS, Lerman MA. Mucocutaneous Diseases. *Dent Clin North Am*. 2020 Jan;64(1):139-162.
35. Lopes MA, Feio P, Santos-Silva AR, Vargas PA. Proliferative verrucous leukoplakia may initially mimic lichenoid reactions. *World J Clin Cases*. 2015 Oct 16;3(10):861-3
36. McParland H, Warnakulasuriya S. Lichenoid morphology could be an early feature of oral proliferative verrucous leukoplakia. *J Oral Pathol Med*. 2020 (In press)
37. Gilligan G, Garola F, Piemonte E, Leonardi N, Panico R, Warnakulasuriya S. Lichenoid proliferative leukoplakia, lichenoid lesions with evolution to proliferative leukoplakia or a continuum of the same precancerous condition? A revised hypothesis. *J Oral Pathol Med*. 2021;50(2):129-135.
38. Van der Meij EH, Van der Waal I. Lack of clinicopathologic correlation in the diagnosis of oral lichen planus based on the presently available diagnostic criteria and suggestions for modifications. *J Oral Pathol Med*. 2003;32:507-512.
39. Eisenberg E. Clinical controversies in oral and maxillofacial surgery: part one. Oral lichen planus: a benign lesion. *J Oral Maxillofac Surg* 2000;58:1278-1285.
40. Al-Hashimi I, Schifter M, Lockhart PB, Wray D, Brennan M, Migliorati CA, et al. Oral lichen planus and oral lichenoid lesions: diagnostic and therapeutic considerations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007;103 (suppl):1-12.
41. Yamanaka Y, Yamashita M, Innocentini LMA, Macedo LD, Chahud F, Ribeiro-Silva A, Roselino AM, Rocha MJA, Motta AC. Direct Immunofluorescence as a Helpful Tool for the Differential Diagnosis of Oral Lichen Planus and Oral Lichenoid Lesions. *Am J Dermatopathol*. 2018;40(7):491-497.
42. Salgado DS, Jeremias F, Capela MV, et al. Plaque control improves the painful symptoms of oral lichen planus gingival lesions. A short-term study. *J Oral Pathol Med*. 2013;42: 728-732.
43. Holmstrup P, Schiøtz AW, Westergaard J. Effect of dental plaque control on gingival lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1990;69:585-590.
44. Adamo D, Calabria E, Coppola N, Lo Muzio L, Giuliani M, Bizzoca ME, et al. Psychological profile and unexpected pain in oral lichen planus: a case-control multicenter SIPMO study. *Oral Dis*. 2021 (In press)
45. González-García A, Diniz-Freitas M, Gándara-Vila P, Blanco-Carrión A, García-García A, Gándara-Rey J. Triamcinolone acetonide mouth rinses for treatment of erosive oral lichen planus: efficacy and risk of fungal over-infection. *Oral Dis*. 2006;12(6):559-565.
46. Lodi G, Pellicano R, Carrozzo M. Hepatitis C virus infection and lichen planus: a systematic review with meta-analysis. *Oral Diseases*. 2010;16:601-612.
47. Gonzalez-Moles MA, Ruiz-Avila I, Rodriguez-Archilla A, Morales-Garcia P, Mesa-Aguado F, Bascones-Martinez A, Bravo M. Treatment of severe erosive gingival lesions by topical application of clobetasol propionate in custom trays. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2003;95(6):688-692.
48. Gonçalves S., Dionne R.A., Moses G., Carrozzo M. Pharmacotherapeutic Approaches in Oral Medicine. In: Farah C., Balasubramaniam R., McCullough M, (eds). *Contemporary Oral Medicine. A comprehensive approach to clinical practice*. Springer, Switzerland, 2019.
49. Carbone M, Goss E, Carrozzo M, et al. Systemic and topical corticosteroid treatment of oral lichen planus: a comparative study with long-term follow-up. *J Oral Pathol Med*. 2003;32:323-329.
50. Eisen D. Hydroxychloroquine sulfate (Plaquenil) improves oral lichen planus: An open trial. *J Am Acad Dermatol* 1993;28:609-12.
51. Ho JK, Hantash BM. Systematic review of current systemic treatment options for erosive lichen planus. *Expert Rev Dermatol* 2012;7:269-282.
52. Wee JS, Shirlaw PJ, Challacombe SJ, Setterfield JF. Efficacy of mycophenolate mofetil in severe mucocutaneous lichen planus: a retrospective review of 10 patients. *Br J Dermatol* 2012;167:36-43.
53. Torti DC, Jorizzo JL, McCarty MA. Oral lichen planus: a case series with emphasis on therapy. *Arch Dermatol* 2007;143:511-515.
54. Bruch JM, Treister NS. Immune-Mediated and Allergic Conditions. In: Bruch JM, Treister NS, (eds). *Clinical Oral Medicine and Pathology*. Humana Press, 2009.
55. Mignogna MD, Fedele S, Lo Russo L. Dysplasia/neoplasia surveillance in oral lichen planus patients: a description of clinical criteria adopted at a single centre and their impact on prognosis. *Oral Oncol*. 2006;8:19-24.
56. Ismail SB, Kumar SK, Zain RB. Oral lichen planus and lichenoid reactions: etiopathogenesis, diagnosis, management and malignant transformation. *J Oral Sci* 2007;49:32-37.

4. Lichen plan oral et lésions lichénoïdes orales

57. 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 (1):32-7.
58. Elhadad MA, Gaweesh Y. Hawley retainer and lichenoid reaction: a rare case report. *BMC Oral Health.* 2019;19(1):250.
59. Larsson A, Warfvinge G. Oral lichenoid contact reactions may occasionally transform into malignancy. *Eur J Cancer Prevention* 2005;14:525-529.
60. McCartan BE, McCreary CE. Oral lichenoid drug eruptions. *Oral Dis* 1997;3:58-63.
61. Den Haute VV, Antoine JL, Lachapelle JM. Histopathological discriminant criteria between lichenoid drug eruption and idiopathic lichen planus: retrospective study on selected samples. *Dermatology.* 1989;179:10-13.
62. Schmidt-Westhausen AM. Oral lichen planus and lichenoid lesions: what's new? *Quintessence Int.* 2020;51(2):156-161.
63. Fortuna G, Aria M, Schiavo JH. Drug-induced oral lichenoid reactions: a real clinical entity? A systematic review. *Eur J Clin Pharmacol.* 2017;73(12):1523-1537.
64. Warnakulasuriya S. Clinical features and presentation of oral potentially malignant disorders. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2018 ;125(6):582-590.
65. Kuten-Shorrer M, Woo SB, Treister NS. Oral graft-versus-host disease. *Dent Clin North Am.* 2014;58(2):351-368.

5

Kératose actinique

Lucía Lago Méndez¹

Lucía García Caballero²

Márcio Diniz Freitas³

1. Unité de la santé orale, Service de santé de Galice (SERGAS), Saint-Jacques-de-Compostelle, Espagne.
2. Département des sciences morphologiques, École de médecine et de dentisterie, Université de Saint-Jacques-de-Compostelle, Espagne
3. Unité des soins spéciaux en dentisterie, École de médecine et de dentisterie, Université de Saint-Jacques-de-Compostelle, Espagne

5.1. Définition

La kératose actinique (KA), aussi appelée chéilite actinique des lèvres [1], est une affection potentiellement maligne due à une exposition prolongée aux rayons ultraviolets (UV) [2].

5.2. Épidémiologie

La KA est une affection potentiellement maligne des lèvres due à une exposition prolongée aux radiations solaires. Elle est plus fréquente dans les zones géographiques à fort taux de radiation UV, chez les travailleurs en extérieur ou chez les personnes avec une peau claire. La prévalence la plus élevée se trouve au Brésil, avec 28,4 %, dont 39,6 % touchent des agriculteurs [3, 4]. Les données quant à l'Europe sont assez rares et confuses. Tortorici et coll. (2016) ont rapporté une prévalence de 0,8 % parmi la population sicilienne [5] ; Ntomouchtsis et coll. (2010) ont quant à eux rapporté 17 % en Grèce [6]. En comparaison, une étude récente a trouvé une prévalence de 31,3 % parmi les plus de 45 ans du nord-ouest de l'Espagne [7].

Bien qu'elle puisse survenir à n'importe quel âge, la kératose actinique touche plus généralement les individus de plus de 50 ans exposés de manière prolongée aux rayons du soleil [8, 9]. D'autres facteurs ont été associés à une prévalence plus élevée de la KA, parmi lesquels un niveau d'éducation bas, la précarité socio-économique, une prédisposition génétique et une mauvaise hygiène de vie (tabac, régime alimentaire, etc.) [10, 11].

De nombreuses études se sont penchées sur le lien entre la kératose actinique et le carcinome épidermoïde (CE), mais elles n'ont pas permis d'établir un taux de transformation maligne. Nombre d'entre elles ont toutefois indiqué un taux d'environ 17 % [12]. Un rapport systématique récent a analysé les signes de transformation maligne, et seul un article a su satisfaire les critères d'inclusion, pour déterminer un taux de transformation maligne de la KA à 3,07 % [13].

Jusqu'à 95 % des cas de carcinome épidermoïde sont précédés par une KA [14]. Il est donc primordial de diagnostiquer et traiter la KA rapidement, afin de prévenir le développement d'un CE.

5.3. Tableau clinique

La chéilite actinique touche majoritairement la lèvre inférieure. Elle présente de nombreuses caractéristiques cliniques : au départ, elle provoque un érythème, une desquamation de la peau, une induration, une érosion et/ou des craquelures ou des ulcères au niveau du vermillon. Des expositions répétées aux rayons UV provoquent des changements chroniques des tissus, notamment une hyperkératose, une perte d'élasticité et l'effacement de la limite muqueuse/peau labiale (Figure 5.1) [16]. Ces manifestations peuvent rester localisées ou se diffuser [12].

Les premiers signes cliniques de la présence d'une KA peuvent être subtils, les patients peuvent donc les considérer comme des signes normaux de l'âge ; généralement, ils consultent donc leur médecin plus tard, lorsque les changements sont plus avancés ou qu'un carcinome épidermoïde est déjà présent [11].



Figure 5.1. Carcinome épidermoïde avec chéilite actinique de fond au niveau de la lèvre inférieure. Les lèvres apparaissent sèches et craquelées, le vermillon a disparu. On observe un ulcère à bords retournés sur la lèvre inférieure gauche

5.4. Diagnostics différentiels

Les diagnostics différentiels incluent : une infection à l'herpès simplex, un lichen plan, une lésion lichénoïde orale, un érythème polymorphe, un pemphigus vulgaire, une leucoplasie, un carcinome épidermoïde, un carcinome des cellules basales, un mélanome malin et d'autres formes de chéilite comme la chéilite exfoliatrice ou la chéilite de contact [17, 18]. On peut s'appuyer sur les antécédents médicaux du patient, son historique professionnel et social et les manifestations intra-orales pour différencier la KA de ces autres affections (voir Tableau 5.1).

Affection	Symptômes
Herpès labial	Érythème suivi de vésicules autour de la jonction mucocutanée de la lèvre. Guérison spontanée en 7 à 10 jours.
Lichen plan oral	Stries blanches (de Wickham), érythème, érosion, ulcères. Les lésions intra-orales sont généralement sur la muqueuse buccale ou la langue et sont habituellement symétriques.
Lupus érythémateux discoïde	Macules et papules rouge intense qui progressent, généralement en provoquant cicatrices, atrophie et hyperpigmentation. L'apparence clinique des lésions varie en fonction de l'exposition solaire. Il peut présenter des signes et symptômes systémiques.
Pemphigus vulgaire	Se caractérise par des pustules, une érosion et des ulcères au niveau des lèvres et de la muqueuse buccale. Plus de 85 % des cas de pemphigus vulgaire oral sont précédés par une lésion cutanée.
Chéilite angulaire	Érythème et desquamation au niveau de la commissure des lèvres. Associée à une perte de la dimensionnalité verticale, une infection à un <i>Candida</i> , une déficience en vitamine B12 ou une infection au HIV.
Chéilite exfoliatrice/factice	Croûtes épaisses hémorragiques, induration, ulcération, associée à une anxiété ou une dépression.
Chéilite de contact/atopique	Antécédents de réactions allergiques ou d'exposition à des antigènes connus (par ex. dentifrice, produits cosmétiques et exposition à un climat extrême). Se caractérise par une desquamation et un érythème le long du vermillon avec détachement de l'épithélium superficiel.
Chéilite granulomateuse	Élargissement épisodique et indolore d'une ou des deux lèvres. Ferme et nodulaire à la palpation. Généralement associée à des maladies systémiques comme la maladie de Crohn, la sarcoïdose ou le syndrome de Melkersson-Rosenthal.
Chéilite glandulaire	Maladie inflammatoire chronique qui se manifeste par une sécrétion excessive des glandes salivaires mineures, avec ectasie des canaux, gonflement de la lèvre, développement de nodules, retournement de la muqueuse labiale et ulcération.
Carcinome épidermoïde	Papule rouge ou blanche, ou ulcère dur persistant. Généralement précédé d'une KA. Peut être accompagné d'une métastase du nœud lymphatique au niveau sous-mandibulaire et/ou cervical.

Tableau 5.1 Diagnostics différentiels de la chéilite actinique (modifié de Jadotte and Schwartz, 2012 [19]).

5.5. Diagnostic

Le diagnostic de la KA se base sur le contexte démographique du patient, les signes cliniques et les résultats histopathologiques [12]. L'effacement du vermillon est une caractéristique clinique typique, mais il peut être difficile à déceler, notamment chez les personnes âgées en raison de la perte de soutien par les structures labiales [20]. On peut préciser le diagnostic clinique avec des techniques d'imagerie non invasives, comme la dermatoscopie ou la microscopie confocale [7, 21].

À la palpation, si vous passez le doigt (équipé d'un gant) sur la surface de la lèvre, la KA donne généralement la sensation de toucher du papier de verre. Cela permet également d'éliminer le diagnostic d'un CE de la lèvre [8]. Il faut également penser à vérifier la présence d'une lymphadénopathie au niveau du cou (unilatérale ou bilatérale, mobile ou fixe) [20].

Bien que les signes cliniques suffisent généralement à établir le diagnostic, il est préférable de réaliser une biopsie, pour confirmation, et plus particulièrement des lésions qui subissent des changements substantiels, tels qu'une induration ou une ulcération, ou qui pourraient être le signe d'un CE [22–24].

Il faut alors prélever un échantillon d'une zone représentative et des lésions atrophiques, ulcératives ou dures [19].

Sur le plan histologique, la KA provoque des changements de l'épithélium et des tissus conjonctifs sous-jacents. L'épithélium peut présenter une hyperkératose, une hyperparakératose, une atrophie, une acanthose ou une perte de polarité au niveau des kératinocytes basaux. On rencontre également assez fréquemment une dysplasie, de niveau variable. On peut observer une élastose (dégénérescence de la matrice extracellulaire, qui est remplacée par des fibres élastiques amorphes) au niveau des tissus conjonctifs. On peut également trouver un infiltrat inflammatoire d'intensité distincte et des vaisseaux sanguins télangiectasiques [8].

La plupart des KA présentent une dysplasie épithéliale de niveau variable et, parfois, un carcinome *in situ* [24]. Toutefois, des études ont montré une corrélation peu probable entre les signes cliniques et le niveau de la dysplasie épithéliale [8, 25].

Les changements histologiques ne sont pas les mêmes tout au long du vermillon, même dans les cas où les signes cliniques sont homogènes. Il peut être nécessaire de réaliser plusieurs biopsies, surtout chez les patients avec dont la KA évolue de manière diffuse [26].

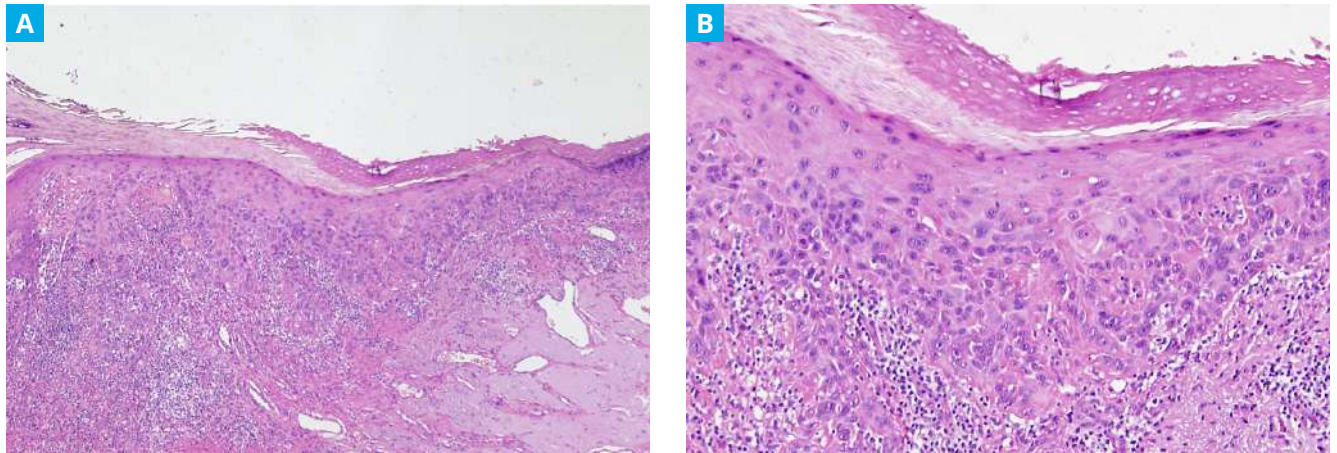


Figure 5.2. A) Hyperplasie épithéliale avec dysplasie, infiltrat inflammatoire chronique modéré et une élastose solaire proéminente et une télangiectasie vasculaire au niveau de la sous-muqueuse (en bas à droite) (HE, x4) ; B) grossissement plus fort : on observe une alternance de zones de parakératose et d'orthokératose, ainsi qu'une dysplasie épithéliale, un infiltrat lymphocytaire et une élastose (HE, x10)

5.6. Prise en charge

Prévention

La meilleure façon de prévenir l'apparition d'une KA est de se protéger correctement des rayons du soleil. Des recommandations spéciales doivent être communiquées aux populations à haut risque [24, 27]. Pour se protéger du soleil efficacement, il faut : 1) limiter son exposition entre 10 heures et 14 heures (ou entre 11 heures et 15 heures en été) ; 2) porter un chapeau à bords larges ; et 3) appliquer une dose généreuse de baume à lèvres imperméable, avec un spectre de protection des rayons UVA et UVB large (SPF30+), et en remettre au moins toutes les deux heures. Ces conseils sont valables pour tous les patients souffrant d'une KA, et en prévention pour toutes les personnes avec une peau claire et qui passent de longues heures au soleil (par ex., pêcheurs, agriculteurs, athlètes, etc.) [16].

Traitement

L'objectif du traitement est de réduire le risque de transformation maligne, tout en maintenant les fonctions et en préservant l'esthétique du visage du patient. On a déjà éprouvé de nombreuses options thérapeutiques, chirurgicales ou non, pour éliminer l'épithélium dysplasique. Cependant, le choix de la meilleure thérapie fait encore débat au sein de la communauté scientifique [28] (voir Tableau 5.2).

Le type de traitement doit être choisi au cas par cas, en se basant sur les signes cliniques (taille, emplacement) et pathologiques (degré de sévérité de la dysplasie épithéliale) et en prenant en compte les éventuels effets secondaires, les conséquences esthétiques et les données scientifiques déjà connues [12,29].

Les thérapies non chirurgicales les plus communément prescrites sont les topiques à base de fluorouracile (5-FU), d'imiquimod 5 %, de diclofénac 3 % à 2,5 % d'acide hyaluronique, ou encore de mébutate d'ingénol 0,015 % [15].

La thérapie photodynamique est une méthode qui consiste à combiner une source de lumière (400 à 700 nm) avec un produit photosensibilisant (acide 5-aminolévulinique 5–20 % ou aminolévulinate de méthyle) pour produire des radicaux d'oxygène libres qui vont déstabiliser les membranes et les organites cellulaires, résultant ainsi en la mort des cellules cancéreuses [19, 28].

Les thérapies non chirurgicales sont moins invasives et présentent moins de risques d'effets secondaires que les chirurgies [31]. Elles sont toutefois moins efficaces en termes de contrôle clinique et histologique des lésions, et présentent un plus grand taux de récurrence [29, 31]. Les thérapies par topique présentent de meilleurs résultats lorsqu'elles sont combinées à une intervention chirurgicale [29].

Parmi les options chirurgicales, on retrouve la vermillonectomie par excision, l'ablation au laser, la cryothérapie et l'électrocautérisation [10]. La méthode la plus couramment employée est la vermillonectomie. Elle consiste à retirer complètement la lèvre affectée, bien que la quantité retirée dépend de l'épaisseur du tissu à ablater.

La vermillonectomie au scalpel à lame froide est la seule technique qui permette une analyse histopathologique de la totalité du tissu excisé [30]. C'est important, car on a observé des incohérences entre le diagnostic histologique de la biopsie incisionnelle et celui du prélèvement final obtenu grâce à la vermillonectomie totale [26].

C'est une approche agressive, qui peut être à l'origine de complications telles qu'une douleur, un œdème, une guérison plus longue, des infections, une paresthésie et des cicatrices [28].

Les données scientifiques actuelles tendent à montrer que les traitements les plus indiqués sont la vermillonectomie avec scalpel à lame froide ou l'ablation au laser avec dioxyde de carbone, surtout pour les patients à haut risque [32].

Approche de traitement	Indications	Effets indésirables	Avantages	Inconvénients
Thérapies chirurgicales				
Vermillonectomie/ Excision chirurgicale au scalpel à lame froide	Traitement préféré pour les lésions circonscrites ou diffuses avec dysplasie modérée à sévère.	Douleurs, œdème, guérison plus longue, infections, paresthésie, cicatrices, limitation de la fonction orale.	<ul style="list-style-type: none"> Taux de guérison élevé (presque 100 %) avec peu de récurrences. Permet une analyse histologique complète de la lésion. 	<ul style="list-style-type: none"> Impact esthétique visible, comparé à d'autres options de traitement.
Vaporisation par laser CO ₂	Lésions diffuses ou multicentriques avec dysplasie légère.	Douleurs, cicatrices hypertrophiques.	<ul style="list-style-type: none"> Bon taux de guérison. Impact esthétique moindre, comparé à la vermillonectomie au scalpel à lame froide. 	<ul style="list-style-type: none"> Ne permet pas une analyse histologique.
Thérapies non chirurgicales				
5-fluorouracile (5-FU) <ul style="list-style-type: none"> Solution à 5 % – 3 fois par jour pendant 9 à 15 jours Crème à 0,5% – 2 fois par jour pendant 2 à 4 semaines 	Traitement préféré pour les patients présentant des lésions diffuses, sans dysplasie ou avec dysplasie légère, et pour ceux pour qui la chirurgie n'est pas indiquée ou qui préfèrent un traitement médicamenteux. Peut être administrée en plus d'une opération chirurgicale.	Douleurs, formation de croûtes, inflammation, mal tolérée par certains patients.	<ul style="list-style-type: none"> Facile à appliquer. Guérison complète après 2 à 3 semaines de traitement. 	<ul style="list-style-type: none"> Ne permet pas une analyse histologique de la lésion. Dépend de l'application du patient ou de son soignant. Taux de guérison variable.
Imiquimod 5 %	Alternative au 5-FU	Irritations, érythème, érosion, induration et ulcération superficielle.	<ul style="list-style-type: none"> Facile à appliquer. Moins d'effets secondaires que le 5-FU. 	<ul style="list-style-type: none"> Ne permet pas une analyse histologique de la lésion. Dépend de l'application du patient ou de son soignant. Taux de guérison variable.
Thérapie photodynamique	Pas encore établi.	Douleurs, érythème, gonflement.	<ul style="list-style-type: none"> Peu de séquelles esthétiques. Guérison plus rapide qu'avec les autres thérapies non chirurgicales. 	<ul style="list-style-type: none"> Ne permet pas une analyse histologique de la lésion. Taux de guérison moins élevé qu'avec la vermillonectomie, mais plus élevé si utilisée combinée à d'autres thérapies (par ex. laser Er:YAG). Onéreux.
Photoprotection	En complément des autres traitements.		<ul style="list-style-type: none"> Ralentit la progression des lésions. 	<ul style="list-style-type: none"> Dépend de l'application du patient.

Tableau 5.2 Options de traitement principales pour la chéilite actinique

5. Kératose actinique

Pour résumer, les lésions localisées suspectes doivent être excisées ou vaporisées si elles présentent une dysplasie modérée à sévère. En cas de carcinome épidermoïde, une excision chirurgicale totale est indiquée (Figure 3). Les techniques de vermillonectomie sont réservées aux KA diffuses avec dysplasie modérée à sévère, tandis que la vaporisation au laser doit être préférée pour les lésions diffuses ou multicentriques avec dysplasie légère [29].

Suivi

Quelle que soit l'approche thérapeutique choisie, tout traitement d'une KA doit être complété par l'utilisation de crèmes solaires et un suivi clinique régulier [10]. Les rendez-vous doivent avoir lieu au moins tous les six mois pendant les deux premières années, puis au moins une fois par an [31]. Si des changements sont observés d'une visite à l'autre, il faut alors réaliser une nouvelle biopsie et diminuer l'intervalle entre chaque suivi.

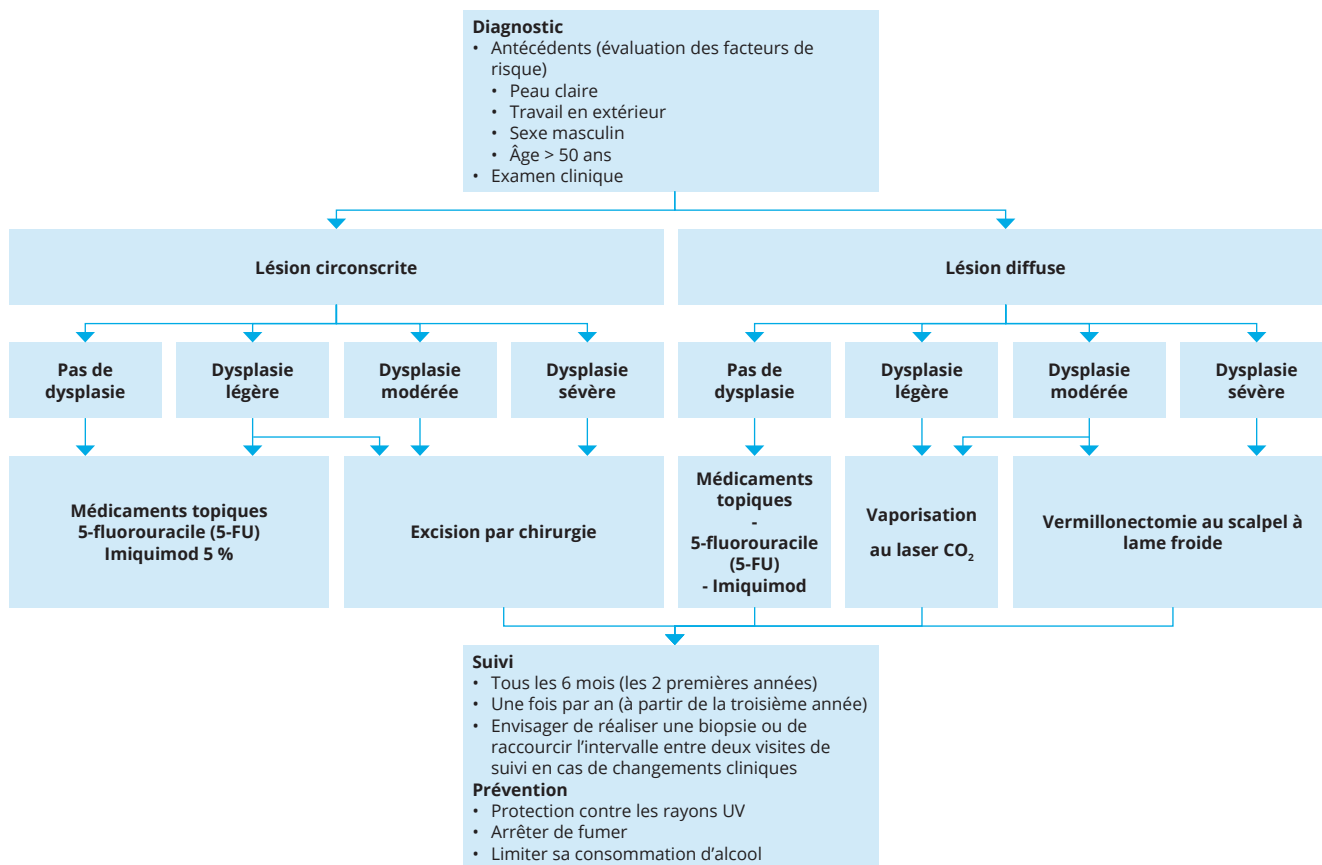


Figure 5.3. Organigramme décisionnel pour la prise en charge des patients souffrant de chéilite actinique

Références

- Cataldo E, Doku HC. Solar cheilitis. J Dermatol Surg Oncol. 1981 Dec;7(12):989-895.
- Warnakulasuriya S, Kujan O, Aguirre-Urizar JM, Bagan JV, González-Moles MÁ, Kerr AR, Lodi G, Mello FW, Monteiro L, Ogden GR, Sloan P, Johnson NW. Oral potentially malignant disorders: A consensus report from an international seminar on nomenclature and classification, convened by the WHO Collaborating Centre for Oral Cancer. Oral Dis. 2021;27(8):1862-1880.
- Junqueira JL, Bönecker M, Furuse C, Morais Pde C, Flório FM, Cury PR, Araújo VC. Actinic cheilitis among agricultural workers in Campinas, Brazil. Community Dent Health. 2011;28(1):60-63.
- Ferreira AM, de Souza Lucena EE, de Oliveira TC, da Silveira É, de Oliveira PT, de Lima KC. Prevalence and factors associated with oral potentially malignant disorders in Brazil's rural workers. Oral Dis. 2016;22(6):536-542.
- Tortorici S, Corrao S, Natoli G, Difalco P. Prevalence and distribution of oral mucosal non-malignant lesions in the western Sicilian population. Minerva Stomatol. 2016; 65(4):191-206.
- Ntomouchtsis A, Karakinaris G, Poulolpoulos A, Kechagias N, Kittikidou K, Tsompanidou G, Vahtsevanos K, Antoniadis K. Benign lip lesions. A 10-year retrospective study. Oral Maxillofac Surg. 2010;14(2):115-118.

7. Rodríguez-Blanco I, Flórez Á, Paredes-Suárez C, Rodríguez-Lojo R, González-Vilas D, Ramírez-Santos A, Paradela S, Suárez Conde I, Pereiro-Ferreirós M. Actinic Cheilitis Prevalence and Risk Factors: A Cross-sectional, Multicentre Study in a Population Aged 45 Years and Over in North-west Spain. *Acta DermVenereol*. 2018;98(10):970-974.
8. Kaugars GE, Pillion T, Svirsky JA, Page DG, Burns JC, Abbey LM. Actinic cheilitis: a review of 152 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1999;88(2):181-186.
9. de Souza Lucena EE, Costa DC, da Silveira EJ, Lima KC. Prevalence and factors associated to actinic cheilitis in beach workers. *Oral Dis*. 2012;18(6):575-579.
10. Vieira R, Minicucci EM, Marques ME, Marques SA. Actinic cheilitis and squamous cell carcinoma of the lip: clinical, histopathological and immunogenetic aspects. *An Bras Dermatol*. 2012;87:105-114.
11. Jadotte YT, Schwartz RA. Solar cheilosis: an ominous precursor: part I. Diagnostic insights. *J Am Acad Dermatol*. 2012;66(2):173-184.
12. Markopoulos A, Albanidou-Farmaki E, Kayavis I. Actinic cheilitis: clinical and pathologic characteristics in 65 cases. *Oral Dis*. 2004;10(4):212-216.
13. Dancyger A, Heard V, Huang B, Suley C, Tang D, Ariyawardana A. Malignant transformation of actinic cheilitis: A systematic review of observational studies. *J InvestigClinDent*. 2018;9(4):e12343.
14. Gomes JO, de Vasconcelos Carvalho M, Fonseca FP, Gondak RO, Lopes MA, Vargas PA. CD1a+ and CD83+ Langerhans cells are reduced in lower lip squamous cell carcinoma. *J Oral Pathol Med*. 2016;45(6):433-439.
15. Lai M, Pampena R, Cornacchia L, Pellacani G, Peris K, Longo C. Treatments of actinic cheilitis: A systematic review of the literature. *J Am Acad Dermatol*. 2020 Sep;83(3):876-887.
16. Savage NW, McKay C, Faulkner C. Actinic cheilitis in dental practice. *Aust Dent J*. 2010;55 Suppl 1:78-84.
17. Van der Waal. Queilitis Actínica. In: Bascones A, Seoane JM, Aguado A, Suárez-Quintanilla JM. *Cáncer y precáncer oral: Bases clínico-quirúrgicas y moleculares*. Ediciones Avances Médico-Dentales S.L., Madrid, 2003.
18. Muse ME, Crane JS. Actinic Cheilitis. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020.
19. Jadotte YT, Schwartz RA. Solar cheilosis: an ominous precursor part II. Therapeutic perspectives. *J Am Acad Dermatol*. 2012;66(2):187-189.
20. Greenberg SA, Schlosser BJ, Mirowski GW. Diseases of the lips. *Clin Dermatol*. 2017 Sep-Oct;35(5):e1-e14.
21. Ulrich M, González S, Lange-Asschenfeldt B, Roewert-Huber J, Sterry W, Stockfleth E, Astner S. Non-invasive diagnosis and monitoring of actinic cheilitis with reflectance confocal microscopy. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011;25(3):276-284.
22. Kahn MA, Hall JM. *The ADA practical guide to soft tissue oral disease*. 2nd edition. Wiley, 2018.
23. Warnakulasuriya S (2000). Lack of molecular markers topredict malignant potential of oral precancer. *J Pathol* 190:407-409.
24. Mello FW, Miguel AFP, Dutra KL, Porporatti AL, Warnakulasuriya S, Guerra ENS, Rivero ERC. Prevalence of oral potentially malignant disorders: A systematic review and meta-analysis. *J Oral Pathol Med*. 2018;47(7):633-640.
25. Onofre MA, Sposto MR, Navarro CM, Motta ME, Turatti E, Almeida RT. Potentially malignant epithelial oral lesions: discrepancies between clinical and histological diagnosis. *Oral Dis* 1997; 3: 148-152.
26. Menta Simonsen Nico M, Rivitti EA, Lourenço SV. Actinic cheilitis: histologic study of the entire vermilion and comparison with previous biopsy. *J Cutan Pathol*. 2007;34(4):309-314.
27. Rodriguez-Blanco I, Florez Á, Paredes-Suárez C, Rodríguez-Lojo R, González-Vilas D, Ramírez-Santos A, Paradela S, Suárez Conde I, Pereiro-Ferreirós M. Use of lip photoprotection in patients suffering from actinic cheilitis. *Eur J Dermatol*. 2019;29(4):383-386.
28. Salgueiro AP, de Jesus LH, de Souza IF, Rados PV, Visioli F. Treatment of actinic cheilitis: a systematic review. *Clin Oral Investig*. 2019;23(5):2041-2053.
29. Varela-Centelles P, Seoane-Romero J, García-Pola MJ, Leira-Feijoo Y, Seoane-Romero JM. Therapeutic approaches for actinic cheilitis: therapeutic efficacy and malignant transformation after treatment. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2020;49(10):1343-1350.
30. Calcaianu N, Popescu SA, Diveica D, Lascar I. Surgical attitude in premalignant lesions and malignant tumors of the lower lip. *J Med Life*. 2015;8(1):109-111.
31. Carvalho MV, de Moraes SLD, Lemos CAA, Santiago Júnior JF, Vasconcelos BCDE, Pellizzer EP. Surgical versus non-surgical treatment of actinic cheilitis: A systematic review and meta-analysis. *Oral Dis*. 2019;25(4):972-981.
32. Trager MH, Farmer K, Ulrich C, Basset-Seguín N, Herms F, Geskin LJ, Bouaziz JD, Lebbé C, de Masson A, Bagot M, Dobos G. Actinic cheilitis: a systematic review of treatment options. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021;35(4):815-823.

6

Dyskératose congénitale

Emma Fribourg¹

Franck Boralevi²

Sandeep Joshi³

Jean-Christophe Fricain¹

1. Service de chirurgie orale, Hôpital universitaire de Bordeaux, France

2. Dermatologie pédiatrique, Hôpital universitaire de Bordeaux, France

3. Service de médecine orale, Guy's & St Thomas' NHS Foundation Trust, Londres, Royaume-Uni

6.1. Définition

La dyskératose congénitale (DC) est une génodermatose multisystémique héréditaire rare. Elle provoque une diminution de la fonction de la télomérase, ce qui nuit à la stabilité des chromosomes [1]. Elle a été décrite pour la première fois en 1906 par F. Zinsser, d'où son autre nom : syndrome de Zinsser-Cole-Engman [2]. Les télomères sont ce qui forme l'extrémité des chromosomes, et la télomérase est l'enzyme responsable de la synthétisation des télomères [3]. Une fonction réduite ou perturbée de la télomérase conduit à la réduction du matériel génétique, ce qui active les « réponses aux dommages de l'ADN », qui provoquent la mort cellulaire [4].

On observe donc une insuffisance médullaire, la moelle osseuse dépendant de la fonction des télomères de par son grand renouvellement cellulaire. La DC se manifeste également couramment par des signes mucocutanés et une fibrose pulmonaire et/ou hépatique [1].

6.2. Étiologie

La dyskératose congénitale est l'un des rares syndromes d'insuffisance médullaire qui présentent un schéma héréditaire à transmission liée à l'X, autosomique dominante ou autosomique récessive. La mutation spécifique du gène DKC1, associée à une DC liée à l'X (la forme la plus grave), empêche la fonction de la dyskérine, ce qui affecte grandement la fonction de la télomérase [5]. On a pu identifier de nombreuses mutations qui provoquaient différentes manifestations cliniques de la DC, notamment la mutation des gènes RTEL1 et TINF2, dont les caractéristiques principales sont respectivement une hypoplasie cérébelleuse ou des maladies de la rétine [6, 7]. Les mutations récessives sur les gènes NOP10, CTC1, NHP2, PARN et WRAP53 sont plus rares et présentent des tableaux cliniques différents [8].

6.3. Épidémiologie

La dyskératose congénitale est rare à prédominance masculine. Les signes cliniques apparaissent typiquement entre 5 et 12 ans [9]. On estime une incidence de 1 personne sur 1 000 000 [10].

6.4. Tableau clinique

La DC apparaît typiquement chez les patients jeunes, contrairement aux formes acquises d'anémie aplasique, et est directement liée à des mutations génétiques [11]. C'est F. Zinsser qui a décrit le premier les trois caractéristiques de la DC en 1906 [2], à savoir :

- atrophie réticulaire et hyperpigmentation cutanée (Figure 6.1) ;
- dystrophie des ongles (Figure 6.2) ;
- leucoplasie orale.

À celles-ci s'ajoutent les caractéristiques de l'insuffisance médullaire, à savoir fatigue, dyspnée, tachycardie, pâleur et contusions et infections rapides, qui peuvent apparaître à mesure que la pancytopénie progresse. Environ 80 % de patients présentant une DC développent une insuffisance médullaire avant 30 ans [1]. Les changements cutanés et ongulaires, quant à eux, apparaissent plus tôt, typiquement avant 10 ans. On observe toutefois des variations temporelles dans l'apparition des signes et symptômes [1].

La progression de la maladie peut également affecter d'autres organes, comme les poumons, provoquant des maladies interstitielles pulmonaires qui peuvent conduire à une dégradation de la fonction respiratoire, ou le foie, provoquant une stéatose, une cirrhose ou encore une hypertension portale [12,13]. Dans certains cas, le patient peut également présenter une microcéphalie, une petite taille, un hypogonadisme, des entéropathies, des maladies du foie, une sténose de l'œsophage ou de l'urètre, une ostéoporose ou une nécrose avasculaire de la hanche ou des épaules [14].

Les patients souffrant d'une DC consécutive à une instabilité chromosomique présentent un risque plus important de développer des cancers de différents systèmes. On a observé que les enfants souffrant d'une DC avaient 100 fois plus de risque de présenter une leucémie myéloïde aiguë (LAM) [15]. Le risque est également augmenté de développer un carcinome épidermoïde de la tête et du cou, du col de l'utérus ou de la région ano-génitale [15]. On a également observé des cancers de la peau, des voies aéro-digestives et du pancréas. La majorité des cancers survient au cours de la troisième décennie du patient [16].

Manifestations orales

On a observé plusieurs changements intra-oraux chez les patients présentant une DC, et notamment une leucoplasie orale, qui est la caractéristique la plus fréquemment retrouvée (jusqu'à 80 % des patients) [1, 17].

6. Dyskératose congénitale

On a réalisé une étude transversale sur 17 patients atteints de DC. Parmi eux, 11 présentaient une leucoplasie orale, affectant le plus souvent la langue, la muqueuse buccale, le palais ou les gencives [18]. Atkinson et coll. [18] ont également décrit des changements dans les tissus mous, comme des érythèmes (plus particulièrement au niveau de la muqueuse buccale et de la langue), une pigmentation brune et une dépapillation de la langue. Certains patients ont également présenté une altération dans leurs sensations, qu'ils décrivent comme une sensation de brûlure au niveau de la langue [19].

D'après la littérature, le taux de transformation maligne de la leucoplasie orale se situe entre 0,13 et 34 %, selon plusieurs facteurs de risque (âge, sexe, homogénéité et taille de la lésion) [20]. Pour ce qui est de la DC, il est d'environ 30 % entre 10 et 30 ans [21]. En outre, dans les cas de DC consécutives à un raccourcissement précoce des télomères, on a rapporté des cas de cancers chez des patients âgés de à partir de 5 ans [22]. Une surveillance de près est donc de mise, avec des biopsies fréquentes. On a également rapporté des cas de carcinome épidermoïde intra-oral [19, 23].

En 1971, Cannell et coll. [24] ont décrit les stades successifs en fonction de l'âge et du développement de la leucoplasie orale.

- 5–14 ans : plaques blanches d'épithélium nécrotique ou infection possible au *Candida*. Plaques toujours précédées de vésicules et d'une ulcération.
- 14–20 ans : ulcération récurrente et érythroplasie.
- 20–30 ans : leucoplasie érosive et carcinome.

On rencontre régulièrement des inflammations de la gencive et des maladies parodontales chez les patients atteints de DC en raison de la combinaison de la destruction précoce des tissus parodontaux, à la suite d'anomalies dans les structures dérivées ectodermiques, et une réponse insuffisante à celle-ci en raison d'une neutropénie [25]. Une étude portant sur 79 patients atteints d'anémie aplasique a montré que, parmi les caractéristiques intra-orales les plus fréquentes, on retrouvait des pétéchies dans la muqueuse buccale et labiale, une hyperplasie gingivale, des saignements gingivaux spontanés et des ulcérations herpétiques [26]. Bien qu'on a régulièrement observé des maladies parodontiques, à différents degrés de sévérité, chez les patients présentant une DC [27], ce n'est pas systématiquement une caractéristique identifiée [18,28]. Il est important de rechercher l'origine des gingivites chez les jeunes patients si les causes locales ont déjà été exclues, car elles peuvent provenir d'un processus causal sous-jacent, comme une anémie aplasique [29].

On a également observé des lichens plans et des réactions lichénoïdes que l'on a pu associer à une DC, mais cela reste des signes rares [30] (Figure 6.3).

Les patients souffrant de DC présentent également fréquemment des caries dentaires : une étude portant sur 73 patients a rapporté des « caries étendues » chez 13 patients [31]. Ce chiffre a été confirmé dans d'autres études [32, 33]. D'autres anomalies dentaires ont pu être décelées, comme de l'hypodontie, des racines courtes et émoussées, l'affinement de l'émail [25,33], du taurodontisme, un ratio couronne/racine amoindri, de l'hypocalcification et de la récession gingivale [18,32].

6.5. Diagnostics différentiels

L'anémie aplasique peut être classée en deux catégories : héréditaire ou acquise. La forme acquise peut être d'origine idiopathique (la plus fréquente), induite par les médicaments, virale ou gestationnelle ou provenir d'une maladie des tissus conjonctifs. La forme héréditaire peut être due à la maladie de Fanconi, au syndrome de Shwachman-Diamond ou encore au syndrome GATA2 [11], mais c'est la maladie de Fanconi qui constitue le diagnostic différentiel le plus fréquent.

Les diagnostics différentiels des lésions buccales blanches peuvent inclure des infections telles qu'une candidose ou des origines non infectieuses comme le lichen plan oral, des lésions lichénoïdes, le *nævus* éponge blanc, la kératose frictionnelle ou la maladie du greffon contre l'hôte (GVHD) [34].

6.6. Diagnostic

Les critères de diagnostic de la DC tels que décrits par Dokal 2011 [1] prévoient qu'au moins deux des quatre caractéristiques principales (insuffisance médullaire, pigmentation anormale de la peau, dystrophie des ongles et leucoplasie) soient présentes, ainsi qu'au moins deux autres caractéristiques somatiques identifiées, décrites dans le Tableau 6.1 [1].

Un diagnostic de DC peut être confirmé par des tests sanguins, dont une numération formule sanguine (NFS) complète ou une numération des réticulocytes, pour établir la présence d'une pancytopenie. En outre, une biopsie de la moelle osseuse peut révéler une insuffisance. Pour aller plus loin, on peut réaliser des tests spécifiques, tels qu'un séquençage génétique, une mesure de la longueur des télomères par cytométrie en flux, une hybridation *in situ* en fluorescence (FISH) et des scans CT pour déterminer si les poumons et/ou le foie sont touchés [11].

Si toutefois les antécédents familiaux contiennent des cas positifs, un diagnostic génétique prénatal par choriocentèse ou préimplantatoire (dans le cas de FIV) peuvent avoir déjà été réalisés.

Ogden et coll. ont étudié les profils des cytokératines de la kératose linguale par immunocytochimie : ils ont découvert un comportement immature, voire perturbé [35]. Des études au microscope électronique ont montré que les cellules d'une DC étaient dotées d'un noyau embryonnaire immature, qui présente un plus grand risque de subir une transformation maligne [36].

6.7. Prise en charge

La DC demande une approche pluridisciplinaire. La prise en charge doit être adaptée aux parties du corps touchées. Dans tous les cas, l'hématologue aura un rôle prépondérant, l'insuffisance médullaire étant la première cause de morbidité et de mortalité précoces [37]. On a découvert que la thérapie par androgènes était efficace pour améliorer l'état du patient sur le plan hématologique (70 % des patients) [38]. Cependant, la greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques est la seule option de traitement définitif, bien qu'elle présente des risques, comme une GVHD [37].

La leucoplasie orale présente un potentiel de transformation maligne, surtout chez les patients atteints de DC, une surveillance de près est donc de rigueur. Les chirurgiens oraux et maxillo-faciaux peuvent décider d'intervenir si un carcinome épidermoïde est décelé [23]. Les résections des tissus buccaux mous et durs requièrent généralement une reconstruction à l'aide d'une prothèse, nécessitant alors une planification détaillée avec un prosthodontiste pour obtenir un résultat satisfaisant sur les plans fonctionnel et esthétique [23].

Une prise en charge non chirurgicale d'une leucoplasie orale avec un topique à base de trétinoïne à 0,1 % s'est conclue par une amélioration partielle chez deux adélphes âgés de 10 et 15 ans [39]. On a également observé que les agents chimiothérapeutiques, tels que la bléomycine et le cyclophosphamide, pouvaient être efficaces, mais les résultats n'étaient pas assez constants dans le traitement de la leucoplasie orale [40]. Une autre étude a montré que l'étrétinate, un dérivé de la vitamine A, était efficace pour traiter la leucoplasie orale dans le cadre d'une DC [41].

Il est également essentiel d'optimiser les conseils et les interventions, dans le cadre d'une approche holistique pour prévenir et traiter les maladies dentaires, pour améliorer la qualité de vie des patients atteints de DC.

Caractéristiques cliniques/anormalité
Caractéristiques principales/fréquentes
Caractéristiques cliniques/anormalité
Pigmentation anormale de la peau
Dystrophie des ongles
Insuffisance médullaire
Leucoplasie
Autres caractéristiques somatiques connues
Épiphora
Difficultés d'apprentissage/retards de développement
Maladie pulmonaire
Petite taille
Caries/pertes dentaires étendues
Sténose œsophagienne
Perte/grisonnement prématurés des cheveux, cils peu denses
Hyperhidrose
Cancer
Retard du développement intra-utérin
Maladie du foie/ulcération peptique/entéropathie
Ataxie/hypoplasie cérébelleuse
Hypogonadisme/testicules non descendus
Microcéphalie
Sténose urétrale/phimosi
Ostéoporose/nécrose aseptique/scoliose
Surdité

Tableau 6.1. Caractéristiques cliniques utilisées comme critères de diagnostic de la DC tels que décrits par Dokal (2001) [1].

6. Dyskératose congénitale



Figure 6.1. Hyperpigmentation de la peau du cou



Figure 6.2. Dystrophie des ongles chez un patient atteint de dyskératose congénitale (DC)



Figure 6.3. Ulcération et kératose légère sur le dos de la langue

Références

- Dokal I. Dyskeratosis Congenita. *Hematology. Am Soc Hematol Educ Program*;2011(1):480-486.
- Zinsser F. Atrophia cutis reticularis cum pigmentatione, dystrophia ungiomet leukoplakia oris. *Ikonogr Dermatol (Hyoto)* 1906 (5):219-23.
- Szostak J, Blackburn E. Cloning yeast telomeres on linear plasmid vectors. *Cell*. 1982;29(1):245-255.
- Townsley D, Dumitriu B, Young N. Bone marrow failure and the telomeropathies. *Blood*. 2014;124(18):2775-2783.
- Angrisani A, Vicidomini R, Turano M, Furià M. Human dyskerin: beyond telomeres. *Biological Chemistry*. 2014;395(6):593-610.
- Walne A, Vulliamy T, Kirwan M, Plagnol V, Dokal I. Constitutional Mutations in RTEL1 Cause Severe Dyskeratosis Congenita. *The American Journal of Human Genetics*. 2013;92(3):448-453.
- Savage S, Giri N, Baerlocher G, Orr N, Lansdorp P, Alter B. TINF2, a Component of the Shelterin Telomere Protection Complex, Is Mutated in Dyskeratosis Congenita. *The American Journal of Human Genetics*. 2008;82(2):501-509.
- Walne A, Vulliamy T, Marrone A, Beswick R, Kirwan M, Masunari Y et al. Genetic heterogeneity in autosomal recessive dyskeratosis congenita with one subtype due to mutations in the telomerase-associated protein NOP10. *Human Molecular Genetics*. 2007;16(13):1619-1629.
- Sinha S, Trivedi V, Krishna A, Rao N. Dyskeratosis Congenita- Management and Review of Complications: A Case Report. *Oman Medical Journal*. 2013;28(4):281-284.
- Mitre C, Corda D, Dunca F, Iancu C. Anesthesia in a patient with dyskeratosis congenita presenting for urgent subtotal gastrectomy. *Journal of Clinical Anesthesia*. 2015;27(7):612-615.
- Marsh J, Kulasekararaj A. Aplastic anaemia in adults [Internet]. 1st ed. England: British Medical Journal; 2021 [cited 10 July 2021].
- Parry E, Alder J, Qi X, Chen J, Armanios M. Syndrome complex of bone marrow failure and pulmonary fibrosis predicts germline defects in telomerase. *Blood*. 2011;117(21):5607-5611.
- Calado R, Regal J, Kleiner D, Schrupp D, Peterson N, Pons V et al. A Spectrum of Severe Familial Liver Disorders Associate with Telomerase Mutations. *PLoS One*. 2009;4(11):e7926.
- Nelson N, Bertuch A. Dyskeratosis congenita as a disorder of telomere maintenance. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*. 2012;730(1-2):43-51.
- Alter B, Giri N, Savage S, Peters J, Loud J, Leathwood L et al. Malignancies and survival patterns in the National Cancer Institute inherited bone marrow failure syndromes cohort study. *British Journal of Haematology*. 2010:179-188.
- Hoareau-Aveilla C, Henry Y, Leblanc T. La dyskératose congénitale. *médecine/sciences*. 2008;24(4):390-398.
- Calado R, Young N. Telomere Diseases. *New England Journal of Medicine*. 2009;361(24):2353-2365.
- Atkinson J, Harvey K, Domingo D, Trujillo M, Guadagnini J, Gollins S et al. Oral and dental phenotype of dyskeratosis congenita. *Oral Diseases*. 2008;14(5):419-427.
- Bongiorno M, Rivard S, Hammer D, Kentosh J. Malignant transformation of oral leukoplakia in a patient with dyskeratosis congenita. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*. 2017;124(4):e239-e242.
- Warnakulasuriya S, Ariyawardana A. Malignant transformation of oral leukoplakia: a systematic review of observational studies. *Journal of Oral Pathology & Medicine*. 2015;45(3):155-166.
- Karunakaran A, Ravindran R, Arshad M, Ram M, Laxmi M. Dyskeratosis Congenita: A Report of Two Cases. *Case Reports in Dentistry*. 2013;2013:1-3.
- JH K, CS K. Squamous cell carcinoma of the tongue in 5-year-old girl with dyskeratosis congenita. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2021:1013-1023
- Le J, Kase M, Morlandt A. A case of dyskeratosis congenita with squamous cell carcinoma of the maxilla: A case report and review of the literature. *Oral and Maxillofacial Surgery Cases*. 2020;6(1):100140.
- Cannell H. Dyskeratosis congenita. *British Journal of Oral Surgery*. 1971;9(1):8-20.
- Yavuzilmaz E, Yamalik N, Yetgirr S, Kansu O. Oral-dental findings in dyskeratosis congenita. *Journal of Oral Pathology and Medicine*. 1992;21(6):280-284.
- Brennan M, Sankar V, Baccaglini L, Pillemer S, Kingman A, Nunez O et al. Oral manifestations in patients with aplastic anemia. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. 2001;92(5):503-508.
- Davidovich E, Aker M, Shapira J, Peretz B. Dyskeratosis congenita: dental management of a medically complex child. *Paediatric dental*. 2005;27(3):244-248.
- Koruyucu M, Barlak P, Seymen F. Oral and Dental Findings of Dyskeratosis Congenita. *Case Reports in Dentistry*. 2014;2014:1-5.
- Luker J, Scully C, Oakhill A. Gingival swelling as a manifestation of aplastic anemia. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*. 1991;71(1):55-56.
- Loh H, Koh M, Giamj Y. Dyskeratosis congenita in two male cousins. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 1987;25(6):492-499.
- Knight S, Vulliamy T, Coppstone A, Gluckman E, Mason P, Dokal I. Dyskeratosis Congenita (DC) Registry: identification of new features of DC. *British Journal of Haematology*. 1998;103(4):990-996.
- Wald C, Diner H. Dyskeratosis congenita with associated periodontal disease. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*. 1974;37(5):736-744.
- Boeck K, Degreef H, Verwilghen R, Corbeel L, Casteels-Van Daele M. Thrombocytopenia: first symptom in a patient with dyskeratosis congenita. *Paediatrics*. 1981;67(6):898-903.
- Scully C, Porter S. Orofacial Disease: Update For The Dental Clinical Team: 3. White Lesions. *Dental Update*. 1999;26(3):123-129.
- Ogden G, Chisholm D, Leigh I, Lane E. Cytokeratin profiles in dyskeratosis congenita: an immunocytochemical investigation of lingual hyperkeratosis. *Journal of Oral Pathology and Medicine*. 1992;21(8):353-357.
- McKay G, Ogden G, Chisholm D. Lingual hyperkeratosis in dyskeratosis congenita: ultrastructural findings. *Journal of Oral Pathology and Medicine*. 1991;20(4):196-199.
- Feldstein J, Fernandez Garcia S. The diagnosis and treatment of dyskeratosis congenita: a review. *Journal of Blood Medicine*. 2014:157.
- Khincha P, Wentzensen I, Giri N, Alter B, Savage S. Response to androgen therapy in patients with dyskeratosis congenita. *British Journal of Haematology*. 2014;165(3):349-357.
- Coelho J, Lestre S, Kay T, Lopes M, Fiadeiro T, Apetato M. Dyskeratosis Congenita-Two Siblings with a New Missense Mutation in the DKC1 Gene. *Pediatric Dermatology*. 2011;28(4):464-466.
- Matsui T, Itho K. Cole-Engman syndrome. *Acta Derm Kyoto*. 1974;1(1):69-99. Tanaka A, Kumagai S, Nakagawa K, Yamamoto E. Cole-Engman syndrome associated with leukoplakia of the tongue: A case report. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 1999;57(9):1138-1141.

7

Leucoplasie orale

Niccolò Lombardi¹

Elena Varoni¹

Barbara Carey²

Giovanni Lodi¹

1. Dipartimento di Scienze Biomediche, Chirurgiche e Odontoiatriche, Università degli Studi di Milano, Italy
2. Service de médecine orale, Guy's & St Thomas' NHS Foundation Trust, Londres, Royaume-Uni

7.1. Définition

Plusieurs définitions ont déjà été proposées pour la leucoplasie orale (LO). Elles n'ont cessé d'évoluer ces 40 dernières années (voir Tableau 7.1). La définition la plus récente, très largement acceptée, est celle proposée en 2007 par le Centre collaborateur de l'OMS pour les cancers de la cavité buccale, qui a été reconfirmée en 2020. La leucoplasie est définie comme « une lésion à prédominance blanche présentant un risque discutable de transformation maligne après exclusion de toutes les affections ne présentant pas de risque de cancérisation » [1]. I. van der Waal a suggéré une autre définition en 2015 : « une tache ou plaque à prédominance blanche qui ne saurait être caractérisée, tant cliniquement que pathologiquement, comme une autre affection. La leucoplasie orale fait augmenter le risque de développement d'un cancer, soit à l'endroit de la lésion, soit dans une zone proche, soit ailleurs dans la cavité buccale » [2].

Rencontre	Définition
Danemark 1978	La leucoplasie est définie comme une tache ou une plaque blanche qui ne peut être caractérisée cliniquement ou histologiquement par aucune autre maladie. Il convient d'insister sur le fait que l'utilisation de ce terme n'est aucunement liée à l'absence ou la présence d'une dysplasie
Malmo, Suède 1983	La leucoplasie est une tache ou une plaque blanche qui ne peut être caractérisée cliniquement ou histologiquement par aucune autre maladie et qui n'est associée à aucun agent causal physique ou chimique à l'exception du tabac
Uppsala, Suède 1994	La leucoplasie orale est une lésion à prédominance blanche de la muqueuse orale qui ne peut être caractérisée par aucune autre maladie définissable. Certaines peuvent évoluer en cancer.
Londres, R.-U.* 2005	On utilise le terme leucoplasie pour définir les lésions à prédominance blanche présentant un risque discutable de transformation maligne après exclusion de toutes les affections ne présentant pas de risque de cancérisation
Glasgow, R.-U.* 2020	La leucoplasie est une lésion à prédominance blanche présentant un risque discutable de transformation maligne après exclusion de toutes les affections ne présentant pas de risque de cancérisation

Tableau 7.1 Définitions de la leucoplasie proposées lors des différentes rencontres organisées par le Centre collaborateur de l'OMS pour les cancers de la cavité buccale, R.-U.*

On utilise le terme « leucoplasie » quand toutes les autres affections de la muqueuse buccale qui peuvent présenter des lésions blanches (kératose frictionnelle, lichen plan, nævus éponge blanc, leucoplasie chevelue, etc.) ont été exclues [3]. Par définition, la leucoplasie est une entité clinique diagnostiquée par exclusion, elle n'a donc aucun composant histopathologique spécifique [4].

7.2. Épidémiologie et facteurs de risque de la leucoplasie orale

La leucoplasie orale touche principalement des patients d'âge moyen à avancé, et plus généralement de sexe masculin. Elle affecte six fois plus de personnes fumeuses que non fumeuses [5–8]. La LO survient rarement dans les 20 premières années de vie. On la diagnostique généralement après 40 ans [5, 9].

La LO peut apparaître n'importe où dans la cavité buccale. Elle peut être unifocale ou multifocale [1]. Dans les populations occidentales industrialisées, elle survient toutefois majoritairement sur un bord latéral de la langue ou le plancher buccal [5]. Dans les populations asiatiques, elle apparaît surtout sur la muqueuse buccale ou labiale, en raison de la consommation fréquente de bétel [5].

La prévalence de la leucoplasie orale varie énormément selon la localisation géographique, en raison de la variabilité des facteurs de risque, comme la mastication de noix de bétel en Asie du Sud-Est [6].

La leucoplasie orale est l'une des lésions les plus communes parmi les affections orales à potentiel malin (OPMD) [10]. Un rapport systématique a estimé la prévalence poolée mondiale de la leucoplasie orale entre 1,5 % (IC 95 % : 1,4–1,6 %) et 2,6 % (IC 95 % : 1,7–2,7 %), sans sexe de prédilection [11, 12]. Un autre portant sur la prévalence des différents types d'OPMD a trouvé une prévalence plus élevée : 4,11 % (IC 95 % : 1,98–6,97 %) [13]. En outre, des études ont estimé la prévalence à 7,77 % (IC 95 % : 2,86–14,80 %) en Asie, à 3,32 % (IC 95 % : 2,06–4,88 %) en Amérique du Sud et dans les Caraïbes, et à 1,20 % (IC 95 % : 0,57–2,06 %) en Europe [13]. Cet écart entre les deux rapports peut être dû aux différences entre les méthodes utilisées pour les critères d'inclusion. En effet, il n'est pas forcément pertinent de se baser sur les populations qui se rendent dans un centre de diagnostic, et la plupart des études comprises dans la dernière évaluation portaient sur ce type de groupes [13].

7. Leucoplasie orale

Ces données doivent donc être interprétées avec précaution, puisqu'elles peuvent différer de la prévalence réelle parmi la population générale [13].

Toutefois, la LO est associées à différents facteurs de risque similaires à ceux observés pour les cancers de la bouche, comme le tabac (fumé ou non), une consommation excessive d'alcool, la mastication de noix de bétel (notamment dans les pays d'Asie du Sud-Est) et, pour les lésions affectant les lèvres, l'exposition aux rayons UV [5, 10, 12, 14-16]. La consommation d'alcool est un facteur de risque indépendant [5]. On a établi que ces facteurs pourraient avoir un rôle causal dans le développement de plus de 75 % des LO diagnostiquées [14]. Les leucoplasies sans origine connue sont appelées « leucoplasies idiopathiques » [1]. Il existe d'autres conditions qui peuvent être considérées comme des facteurs de risque, à savoir l'immunosuppression (VIH/SIDA, après une greffe d'organe, etc.), les antécédents (personnels ou familiaux) de cancers (60-70 %) et certains syndromes (dyskératose congénitale, maladie de Fanconi, etc.) [5, 17, 18]. Si toutefois un patient atteint de leucoplasie ne présente aucun de ces facteurs de risque, on considère que la maladie est due à une prédisposition génétique [5, 6, 8, 14]. Plusieurs études ont évalué le rôle du papillomavirus humain (HPV) dans le développement de la leucoplasie orale, et une possible corrélation a été identifiée [5, 10, 19], mais cela reste tout de même très controversé, comme pour son rôle dans le développement d'un OSCC [15, 20].

7.3. Tableau clinique

La leucoplasie présente de nombreuses caractéristiques différentes sur le plan clinique en termes d'apparence (plaque/tache, blanche, rouge, les deux, granuleuse, atrophique), de texture (lisse, ondulée, granuleuse verruqueuse, molle, ferme ou dure), de taille et de forme [1, 7].

La lésion peut présenter des tailles variables, d'une relativement petite lésion bien circonscrite à une lésion étendue affectant une grande partie de la muqueuse buccale [5].

La leucoplasie peut être classée en deux sous-catégories : homogène et non homogène (Figures 7.1 et 7.2.).



Figure 7.1. Leucoplasie homogène sur le bord droit de la langue



Figure 7.2. Leucoplasie non homogène sur le bord droit et la surface ventrale de la langue

Cette distinction est purement clinique. Elle se base sur des caractéristiques telles que la surface, la couleur et la texture de la lésion [1,21,22] (voir Tableau 7.2).

Leucoplasie orale	
Leucoplasie homogène	Leucoplasie non homogène
<ul style="list-style-type: none">• Plaque/tache blanche uniforme, plane et fine, avec des marges bien définies et une surface lisse associée à des fissures superficielles.• Ne peut pas être grattée.	<ul style="list-style-type: none">• <i>Mouchetée</i> : rouge et blanche• <i>Nodulaire</i> : petites excroissances polypoïdes, nodules ronds, rouges ou blancs• <i>Verruqueuse</i> ou <i>exophytique</i> : surface ridée ou ondulée• Ne peut pas être grattée.

Tableau 7.2 Classification de la leucoplasie orale selon des caractéristiques cliniques distinctes

La leucoplasie homogène se présente sous la forme d'une plaque ou d'une tache blanche uniforme, plane et fine, avec des marges bien définies et une surface lisse qui peut être associée à des fissures superficielles à la surface de la kératine [1, 5, 7, 10, 12, 17, 23]. Voir Figure 7.3.



Figure 7.3. Leucoplasie homogène sur la muqueuse buccale droite

La leucoplasie non homogène se caractérise par une texture irrégulière, qui peut se présenter sous la forme d'une ulcération focale superficielle et des marges mal définies [10, 12, 21, 23]. Elle peut présenter différentes apparences cliniques, que l'on utilise alors pour la décrire [1, 5, 7, 10, 22]. Voir Figures 7.4 et 7.5.

- **Mouchetée** : rouge et blanche, avec une prédominance de blanc (également appelée érythroleucoplasie)
- **Nodulaire** : petites projections polypoides, excroissances rondes, rouges ou blanches
- **Verruqueuse** ou **exophytique** : surface d'apparence ridée ou ondulée



Figure 7.4. Leucoplasie non homogène à composantes verruqueuses et nodulaires sur la muqueuse buccale gauche



Figure 7.5. Leucoplasie non homogène affectant largement le côté droit de la langue, avec des zones visiblement kératosiques et non exophytiques

Le terme **érythroleucoplasie** désigne les lésions caractérisées par leur couleur rouge et blanche. Il ne doit pas être confondu avec le terme érythroplasie, qui ne désigne que des lésions exclusivement rouges [7]. Dans la classification proposée en 2007, les érythroleucoplasies étaient considérées comme une affection distincte, mais en 2020, le groupe de travail est arrivé au consensus de classer ces lésions dans la sous-catégorie des leucoplasies non homogènes [1,22].

Les leucoplasies sont généralement asymptomatiques, on les décèle lors d'un examen de routine [5]. Les leucoplasies homogènes sont typiquement asymptomatiques [1]. Elles présentent rarement des symptômes. Le cas échéant, cependant, ces symptômes sont généralement associés aux formes non homogènes, qui peuvent présenter des ulcérations focales superficielles [1, 5]. Dans ces cas-là, les symptômes les plus fréquemment rapportés sont un inconfort, des picotements et une sensibilité au toucher, aux boissons chaudes ou à la nourriture épicée [5].

La **leucoplasie verruqueuse proliférative (LVP)** orale est un sous-genre de leucoplasie non homogène. Elle peut être définie comme une forme distincte de leucoplasie multifocale qui se caractérise par une évolution clinique progressive et des changements dans l'apparence clinique et les caractéristiques histopathologiques [1, 12]. La leucoplasie verruqueuse proliférative peut n'affecter qu'une zone, mais elle est généralement multifocale et touche la gencive, la muqueuse buccale et la langue, à la fois aux endroits contigus et non contigus de la cavité buccale [12, 22, 24]. La leucoplasie verruqueuse proliférative affecte plus communément les femmes de 70 ans, en moyenne, et n'est généralement pas liée à la consommation de tabac [12, 25].

7. Leucoplasie orale

C'est dans le rapport d'Hansen et coll. (1985) que l'on rencontre le terme « leucoplasie verruqueuse proliférative » pour la première fois, avec comme définition « leucoplasies qui tendent à s'étendre et à devenir multifocales. La LVP est une affection lente à progresser, résistante et irréversible. Avec le temps, les zones affectées deviennent exophytiques, semblables à des verrues » [15, 26].

Certains ouvrages la nomment également « leucoplasie multifocale proliférative » ou encore « leucoplasie proliférative » [27,28]. La définition la plus récente, approuvée par le Centre collaborateur de l'OMS pour les cancers de la cavité buccale en 2020, décrit la leucoplasie verruqueuse proliférative comme une « affection progressive, résistance et irréversible, caractérisée par la présence de leucoplasies multiples qui prennent généralement l'aspect de verrues » [1].

Sur le plan clinique, la LVP se présente généralement sous la forme d'une ou plusieurs leucoplasies qui finissent par se déclarer à plusieurs endroits, soit par l'extension progressive d'une même lésion, soit par la fusion de plusieurs lésions adjacentes [27] (voir Figure 7.6). Le chapitre 12 s'attardera davantage sur la leucoplasie verruqueuse proliférative.



Figure 7.6. Leucoplasie verruqueuse proliférative légère au niveau de la gencive de l'incisive centrale supérieure gauche, qui s'étend et dépasse même la première molaire supérieure gauche

Risque de transformation maligne

La tumeur la plus commune qui affecte la cavité buccale est le carcinome épidermoïde oral [29,30]. Il se présente généralement chez les hommes de plus de 60 ans, mais, dernièrement, sa prévalence a augmenté chez les sujets de moins de 40 ans [30, 31]. L'OSCC peut se présenter sous la forme d'un ulcère qui ne guérit pas, d'une masse qui grossit avec une surface irrégulière ou de lésions blanches sur l'épithélium oral [29, 30].

Les leucoplasies sont classées comme des affections orales à potentiel malin ; les individus concernés présentent donc un risque accru de développer un carcinome épidermoïde oral [30]. On a calculé des taux variables de transformation maligne de la LO, entre 0 et 36,4 % [16]. Le taux annuel se trouve entre 0,3 et 6,9 %, d'après un rapport récent portant sur des études observationnelles [32].

Le Tableau 4 liste les facteurs de risque ayant démontré une certaine importance statistique dans le développement de cancer chez les patients atteints de LO [3,30,33,34]. La Figure 7.7, quant à elle, illustre une leucoplasie du plancher buccal, qui est considéré comme un site à haut risque en raison du regroupement d'agents carcinogènes.



Figure 7.7. Leucoplasie largement homogène du plancher buccal

Leucoplasie orale – Facteur de risque d'une transformation maligne

Apparence clinique non homogène

Sexe féminin

Leucoplasie longue

Leucoplasie idiopathique (patient non fumeur, ne consomme pas d'alcool, ne chique pas)

Localisation : côté de la langue et/ou plancher buccal

Taille > 200 mm²

Présence d'une dysplasie épithéliale

Présence de *Candida albicans* (candidose hyperplasique chronique ou leucoplasie candidosique) [35]

Tableau 7.3 Facteurs de risque d'une transformation maligne de la leucoplasie orale

Des leucoplasies présentant différentes caractéristiques cliniques, histologiques ou moléculaires n'ont pas le même risque de se transformer en OSCC. Il est assez difficile de comparer les données des différentes études, car elles ont été réalisées dans des régions différentes et ont employé des méthodes différentes de signalement d'une transformation maligne [7].

Les leucoplasies non homogènes présentent un plus grand risque de développer un OSCC que les leucoplasies homogènes [7,36]. Un rapport systématique a montré un taux de transformation maligne de 1,3 % par an [7, 11] ; une autre a calculé 3 % pour les lésions homogènes et 14,5 % pour les lésions non homogènes [32]. D'autres encore ont montré qu'une leucoplasie non homogène présentait un risque de transformation maligne de 20 à 25 %, contre 0,6 à 5 % pour les leucoplasies homogènes [8, 17, 37].

On a estimé qu'il y a environ sept fois plus de risque de développer un cancer lorsqu'on souffre d'une leucoplasie non homogène que dans le cas d'une leucoplasie homogène, et cinq fois plus de risque encore lorsque la lésion fait plus de 200 mm² [4, 38, 39].

Un rapport systématique a rapporté que la muqueuse buccale est le site le plus touché (18,4 % des lésions), mais il a trouvé un taux de transformation maligne plus bas (3,35 %) [7, 32]. Dans ce rapport, bien que la langue n'était pas le site le plus touché par les lésions (16,14 %), c'est celui qui présentait le plus fort taux de transformation maligne (24,22 %) [7, 32].

Les non-fumeurs souffrant d'une LO du plancher buccal présentaient un risque 38 fois plus élevé de développer un cancer que les fumeurs [40]. Il est important de bien comprendre qu'une LO idiopathique qui touche une personne non fumeuse (qui n'a jamais fumé) peut avoir une progression clinique plus agressive [1]. Le taux de transformation maligne des leucoplasies idiopathiques chez les non-fumeurs serait plus élevé [32]. Dans les populations occidentales, paradoxalement, les femmes d'âge avancé souffrant d'une leucoplasie idiopathique longue, sans facteur de risque, présentent un risque accru de transformation maligne, probablement dû à un facteur de risque endogène, plutôt qu'à des facteurs environnementaux [1].

L'apparition de rougeurs dans une lésion non homogène peut être un signe de colonisation par des bactéries *Candida*, mais également présenter un risque accru d'apparition d'une dysplasie et/ou d'un cancer [5, 41].

L'incidence des cancers de la bouche en présence d'une dysplasie orale est estimée entre 6,6 et 34,4 % des cas [42-44]. Les dysplasies épithéliales légères sont associées à moins de 5 % des cas de transformation maligne, contre 3 à 15 % et 7 à 50 % pour les dysplasies modérées et sévères [42, 45]. La dysplasie épithéliale orale est très largement évaluée via une classification en trois niveaux (légère, modérée, sévère), selon la présence et le degré de sévérité de l'atypie cellulaire et les caractéristiques architecturales [46]. On a développé une nouvelle classification, binaire (bas grade, haut grade), de la dysplasie, à des fins d'analyse histopathologique de la LO, mais cette classification n'a pas encore été validée [47].

La présence d'une dysplasie épithéliale peut être considérée comme un facteur de risque de développement d'un cancer. Ce risque peut augmenter en fonction du degré de sévérité des changements dysplasiques, et on pense que les dysplasies plus sévères présentent le plus grand risque de transformation [48]. Une dysplasie épithéliale orale chez une personne non fumeuse présente un risque plus de deux fois plus grand de se transformer en cancer [40].

Le degré de sévérité de la dysplasie est accepté comme un signe solide d'une future transformation maligne dans les cas de LO, et reste l'un des facteurs les plus pratiques pour évaluer le risque de développer un cancer de la bouche [5, 35, 43, 49]. La leucoplasie non homogène présente plus souvent une dysplasie sévère ou un OSCC invasif en surface au moment de la première biopsie [31, 50, 51]. Le risque de développement d'un cancer est étroitement lié au type de lésion et au degré de sévérité de la dysplasie [7, 17].

La LVP est associée à un fort taux de transformation maligne par rapport aux autres OPMD [17, 30, 52, 53]. Un rapport systématique récent a estimé le risque à 49,5 % (IC 26,7-72,4 %) [53]. On a également observé des carcinomes primitifs multiples au niveau des gencives chez plusieurs patients atteints de LVP [25, 30, 54].

7.4. Diagnostic

Il est nécessaire de procéder à un examen intra-oral systématique, avec palpation des ganglions lymphatiques cervicaux [5]. Comme nous l'avons déjà mentionné, la leucoplasie est un diagnostic établi après avoir exclu toutes les autres affections à lésions rouges et/ou blanches connues [15, 61].

7. Leucoplasie orale

Les critères suivants sont à prendre en compte pour établir un diagnostic clinique de leucoplasie orale [1] :

- tache/plaque blanche qui ne peut pas être grattée ;
- ne disparaît pas lorsque les tissus sont rétractés ;
- marges bien visibles (leucoplasie homogène) ;
- composants rouges ou nodulaires, marges plus diffuses (leucoplasie non homogène) ;
- pas de trace d'une irritation traumatique chronique liée ;
- ne disparaît pas à l'élimination des causes traumatiques apparentes ;
- exclusion des autres diagnostics de lésions blanches/rouges.

Carrard et van der Waal ont récemment proposé une liste de critères, dont certains sont rapportés dans le Tableau 7.4, qui peuvent être pertinents pour établir un diagnostic clinique de leucoplasie orale [9].

Caractéristique	Rôle et pertinence dans le diagnostic clinique de la leucoplasie orale
Âge	La LO ne survient que rarement dans les premières deux décennies de vie.
Antécédents médicaux	Importants pour le diagnostic de plusieurs maladies semblables à des leucoplasies, comme les manifestations buccales des génodermatoses, de la syphilis et du VIH.
Habitudes liées au tabac	Plus commune chez les consommateurs de tabac.
Symptômes	La plupart des LO sont asymptomatiques, mais le patient peut ressentir des douleurs ou des démangeaisons.
Début de la maladie	La LO se développe lentement, sur plusieurs mois voire années.
Évolution de la maladie	L'évolution clinique est stable.
Morphologie	
Taille	La taille n'a pas d'importance dans le diagnostic clinique d'une LO.
Couleur	La couleur peut varier : blanc homogène ou mélange de rouge et de blanc.
Texture	La texture peut varier : lisse, ridée ou verruqueuse. Une ulcération peut être un signe de cancérisation.
Induration	Il est primordial de palper la lésion : une induration peut être un signe de cancérisation.

Tableau 7.4 Quelques caractéristiques, modifiées de Carrard et van der Waal, qui peuvent être utiles au diagnostic et à l'évaluation cliniques de la leucoplasie

« Leucoplasie » est un terme clinique qui nécessite une corrélation clinicopathologique pour établir un diagnostic et un pronostic définitifs [6]. La LO est considérée comme un diagnostic clinique prévisionnel, que l'on ne peut établir qu'après avoir écarté toutes les autres affections possibles [1]. Bien que les caractéristiques histopathologiques de la LO ne sont pas pathognomoniques ni spécifiques, le diagnostic et le pronostic de la LO et de la LVP se basent sur une combinaison de caractéristiques cliniques et histologiques [1, 26]. On peut utiliser différentes aides au diagnostic, notamment pour évaluer l'autofluorescence des tissus, pour déceler visuellement les affections potentiellement malignes de la muqueuse buccale [59]. On peut utiliser la microscopie en fluorescence en complément à l'examen oral dans un contexte hospitalier, mais il est à noter que ce type de dispositifs ne doit être utilisé qu'en tant qu'aide, et non en tant qu'outil de diagnostic [60].

La meilleure procédure pour confirmer un diagnostic de leucoplasie orale est de pratiquer une biopsie incisionnelle d'un échantillon représentatif de la plaque/tache blanche et de demander une analyse histopathologique des tissus [1, 17]. Une biopsie est obligatoire pour confirmer ou infirmer le diagnostic d'une LO. Avec l'analyse histopathologique, elle permet d'exclure les autres pathologies qui se présentent sous la forme de taches blanches et d'évaluer la présence de *Candida* dans l'épithélium [5]. Une biopsie est également obligatoire pour exclure le diagnostic d'un carcinome épidermoïde oral (OSCC) et pour déceler et évaluer le degré de sévérité d'une éventuelle dysplasie épithéliale [5,6]. Les résultats de l'histopathologie, combinés à une leucoplasie orale, peuvent varier, d'une simple hyperplasie épithéliale avec hyperparakératose ou hyper(ortho)kératose à la présence ou absence d'une dysplasie épithéliale (et son degré de sévérité) [3, 55, 56].

Bien qu'une classification binaire de la dysplasie orale (bas grade et haut grade) ait été proposée, le système à trois grades (léger, modéré ou sévère) est encore largement utilisé dans la pratique clinique à travers le monde [15, 46, 47, 57].

Pour une meilleure cohérence de classification et de signalement, le Centre collaborateur de l'OMS pour les cancers de la bouche recommande les critères histopathologiques de diagnostic suivants pour la LO : « kératose sans dysplasie / avec dysplasie légère / modérée / sévère, cohérente avec une leucoplasie orale » [1]. Cela permet de réduire les mauvaises classifications et aide pour les décisions liées à la prise en charge et au traitement [15].

Une analyse microscopique peut également permettre d'exclure la présence de cancer, un OSCC de petite taille pouvant être difficile à identifier, cliniquement, surtout s'il se trouve sur des plaques rouges et blanches [1, 15].

Pour les lésions de LO non homogènes et de LVP étendues, il est primordial de choisir le ou les sites les plus adaptés pour réaliser la biopsie incisionnelle, pour prévenir les erreurs de diagnostic. L'analyse histopathologique peut donner des résultats variables pour une même zone d'une lésion [15].

Des erreurs peuvent également être commises lors de la biopsie, si l'échantillon fourni n'est pas assez représentatif de la lésion, ce qui peut conduire à un mauvais diagnostic [15]. Ce type d'erreur assez fréquente peut faire que la dysplasie épithéliale est sous-estimée ou bien qu'on manque la présence d'un carcinome épidermoïde [15].

C'est pourquoi il est recommandé de réaliser plusieurs biopsies incisionnelles dans les cas de plaques rouges et blanches non homogènes, afin de réaliser une cartographie complète de la lésion [1, 5, 15]. Il est également recommandé de réaliser régulièrement des biopsies de cartographie une fois le diagnostic de leucoplasie verruqueuse proliférative confirmé, pour détecter un éventuel changement de sévérité de la dysplasie ou un OSCC [12, 18]. Il est toutefois à noter que des biopsies fréquentes peuvent altérer le déroulement naturel de la maladie, et que les interventions peuvent considérablement augmenter le risque de développer un cancer. Chez les patients souffrant de LO non homogènes et de LVP, environ 10 à 17 % des OSCC peuvent être manqués en ne réalisant qu'une biopsie [12, 50, 58].

7.5. Diagnostics différentiels pour les taches blanches

Lorsque l'on examine une tache blanche, il est nécessaire de rechercher une éventuelle cause traumatique locale. Le cas échéant, la tache blanche peut être considérée comme une kératose frictionnelle [1], qui n'est pas vue comme une OPMD à proprement parler, et qui peut être guérie en supprimant la source de frictions supposée [1].

Le tableau suivant est une liste détaillée des de lésions et affections blanches les plus probables à exclure avant d'établir un diagnostic clinique de leucoplasie orale [1, 9, 15].

Diagnostics différentiels de la LO	Description
Nævus éponge blanc	Décelé à un jeune âge, généralement présence d'antécédents familiaux, présentation bilatérale, souvent étendu dans la bouche, peut affecter la muqueuse génitale.
Linea alba	Diagnostic clinique, presque toujours bilatérale, le long du plan de l'occlusion.
Leucœdème	Diagnostic clinique d'une lésion de la muqueuse buccale bilatérale, semblable à un voile, qui disparaît à l'étirement des tissus. Certains groupes ethniques sont plus disposés : personnes noires d'âge moyen.
Grains de Fordyce	Points/papules de 1 à 2 mm de diamètre, qui se distinguent bien de la muqueuse environnante, élevés, circulaires, blancs ou blanc-jaune.
Morsicatio buccarum	Se caractérise par une irritation ou des lésions chroniques de la muqueuse buccale, de la commissure de lèvres ou des joues, provoqué par un tic de mordillement. Écailles irrégulières, jaunâtre-blanchâtre, aspect déchiqueté, généralement bilatéral.
Kératose frictionnelle	Antécédents médicaux de friction ou d'autre traumatisme mécanique. Disparaît généralement après suppression de l'agent frictionnel.
Lésions kératosiques	Kératose « <i>reverse smoking</i> », kératose de la crête alvéolaire, kératose frictionnelle, kératose associée à la sanguinaria, kératose de la poche à tabac et kératose de signification inconnue. Les kératoses « <i>reverse smoking</i> » et de la poche à tabac présentent un potentiel malin.
Blessure chimique	Antécédents d'exposition prolongée à un agent chimique (par ex. comprimé d'aspirine) ou à un agent caustique (par ex. hypochlorite de sodium). La lésion est douloureuse, mais elle guérit généralement rapidement.
Stomatite nicotinique	Palais à l'aspect gris-blanc, avec des points rouges conséquents à une inflammation des glandes salivaires accessoires. Diagnostic clinique généralement associé à des antécédents de consommation de tabac.

Diagnostiques différentiels de la LO	Description
Stomatite urémique	Plaques blanches, bien démarquées et adhérentes d'exsudat fibrineux avec quelques cellules épithéliales desquamées. Diagnostic associé à des antécédents de maladies rénales.
Chéilite actinique.	Lésions blanches affectant le plus souvent la lèvre inférieure. Le tableau clinique typique est variable et des changements de type leucoplasie peuvent survenir.
Lichen plan oral	Dans les formes typiques, les papules blanches s'accompagnent de lignes qui forment un aspect réticulaire à la surface de la muqueuse, qui peut être enflammée selon un degré de sévérité variable. Présentation généralement bilatérale. Le LPO peut également provoquer une gingivite desquamative. Il existe plusieurs sous-types de lichen plan : <ul style="list-style-type: none"> • Réticulaire : lignes blanches, aspect dentelle • Linéaire, annulaire, papuleux : présentations diverses (lignes, en anneaux, points blancs) • En plaques : plaque blanche avec stries aux marges • Atrophique et ulcératif : rouge et visiblement ulcéré • Bulleux : vésiculaire <p>Il peut être assez difficile de distinguer un LPO en plaques d'une leucoplasie orale. Le LPO fait partie des affections orales à potentiel malin [1].</p>
Lésions lichénoïdes de contact	Provoquées par un contact direct prolongé entre la muqueuse buccale et un amalgame ou un autre produit de restauration dentaire. Les lésions disparaissent 2 à 3 mois après avoir éliminé le produit de restauration.
Candidose aiguë pseudomembraneuse	Infection généralement étendue de la muqueuse buccale et parfois oropharyngée. Il est possible de gratter la membrane blanche, ce qui peut parfois révéler une empreinte érythémateuse/brute. Associée à des causes sous-jacentes locales (par ex. stéroïdes en spray inhalé) ou systémiques (par ex. immunodéficience).

Diagnostiques différentiels de la LO	Description
Candidose hyperplasique chronique (leucoplasie candidosique)	Plaque blanche ou rouge et blanche adhérente, provoquée par une infection fongique chronique, généralement à <i>Candida albicans</i> . Principalement située dans la zone rétro-commissurale, souvent bilatérale. On applique un traitement antifongique pour évaluer la régression des lésions et établir un diagnostic.
Leucoplasie chevelue	Kératose avec stries verticales, provoquée par le virus opportuniste d'Epstein Barr. Généralement bilatérale et plus souvent située sur les bords latéraux de la langue. Antécédents d'immunosuppression causée par le VIH ou des médicaments (par ex. après une greffe d'organe ou la prise de stéroïdes à long terme).
Syphilis, secondaire	Le diagnostic doit prendre en compte les antécédents médicaux et démontrer la positivité de la sérologie à <i>Treponema Pallidum</i> . Le tableau clinique est variable : <ul style="list-style-type: none"> • « plaques muqueuses » multiples ; • changements blanchâtres de la muqueuse buccale de type lichénoïdes ou leucoplasiques ; • multiples lésions rouges sur le dos de la langue et le palais.
Lésions liées à un papillome et un HPV (condylome acuminé, hyperplasie épithéliale, verrue vulgaire, etc.)	Le diagnostic se base sur l'apparence clinique des lésions et sur les antécédents médicaux. On peut réaliser une biopsie et un typage du HPV.

Tableau 7.5 Liste détaillée des principales lésions, maladies ou affections blanches à exclure avant d'établir un diagnostic de leucoplasie orale (modifiée par [1, 9])

Les erreurs de diagnostic et de classification des leucoplasies rendent difficile l'établissement de données quant à la prévalence et au taux de transformation maligne de la LO [1, 62]. Classer une kératose frictionnelle comme une leucoplasie génère des erreurs et conduit à une sous-estimation du taux de transformation maligne de la LO réelle.

On utilise souvent, à tort, le terme « kératose » pour décrire une lésion blanche. De nombreuses lésions orales ont « kératose » dans leur nom [1] :

- *Kératose de la poche à tabac* : plaque blanche que l'on retrouve sur la muqueuse buccale inférieure et liée à la consommation de tabac non fumé, que l'on conserve alors au même endroit pendant de longues périodes [63]. Perdre cette habitude permet généralement de guérir la lésion. Les patients qui gardent cette habitude, cependant, peuvent être classés dans le groupe des leucoplasies orales. On recommande généralement de réaliser une biopsie incisionnelle dès la première consultation [1].
- *Kératose sublinguale* : ce terme a été utilisé par le groupe de Kramer pour décrire une plaque blanche localisée sur le plancher buccal ou sur la surface inférieure de la langue [64]. Toute plaque blanche située sur le plancher buccal doit être considérée cliniquement comme une leucoplasie. Un suivi adapté est de mise [1].
- *Kératose associée à la sanguinaria* : cette plaque blanche est associée à l'utilisation d'un dentifrice et/ou d'un bain de bouche contenant de la sanguinaria, un additif végétal aujourd'hui interdit [65]. Elle n'est pas considérée comme une leucoplasie, car son origine est bien établie, et elle disparaît une fois l'agent causal supprimé [1].
- *Kératose palatine chez les fumeurs « reverse »* : cette affection est liée à la pratique du « *reverse smoking* », qui consiste à fumer une cigarette ou un cigare en gardant le bout allumé dans la bouche. C'est une entité bien distincte, qui ne doit pas être considérée comme une leucoplasie [1]. Elle présente un risque élevé de transformation maligne. Elle a été décrite pour la première fois en 1980 par Gupta et coll. comme des plaques blanches épaisses affectant le palais et associées à des nodules muqueux, des excroissances au niveau des orifices des glandes salivaires accessoires, une pigmentation brun jaunâtre, un érythème et une ulcération. La lésion peut être rouge, blanche ou les deux sur fond de pigmentation liée au tabac [66]. Une étude plus récente sur les fumeurs « reverse » a identifié des cas de plaques rouges ou blanches sur le palais chez 32 % des sujets [67].
- *Kératose de signification inconnue* : ce terme ne se réfère pas à un contexte clinique spécifique, mais à une image histologique d'une hyperkératose sans dysplasie épithéliale ou atypie cellulaire (ou bien avec présence minime) [68, 69]. Ce terme n'est pas recommandé [1].

7.6. Prise en charge

L'objectif premier de la prise en charge de la leucoplasie orale est de surveiller et de prévenir l'apparition d'un cancer de la bouche. De nombreux traitements et protocoles ont été proposés, tous dans le but de réduire les chances de transformation maligne [3, 70]. Les approches principales pour la prise en charge de la LO peuvent être classées en trois groupes :

- traitement médicamenteux (topique ou systémique) ;
- observation clinique (laisser faire et surveiller) : pas d'intervention, mais surveillance clinique et histologique stricte ; et
- chirurgie : différentes techniques sont possibles (scalpel, chirurgie laser [excision et vaporisation, cryochirurgie]).

Il n'existe à l'heure actuelle aucun consensus quant à l'approche la plus adaptée pour traiter une LO [71, 72].

Traitement médicamenteux

Aucun des traitements médicamenteux et complémentaires étudiés (vitamine A, bêta-carotène, bléomycine) ne s'est avéré efficace pour prévenir l'apparition du cancer chez les personnes atteintes de LO [3]. Plusieurs études sur la chimio-prévention ont également démontré une toxicité considérable des médicaments utilisés [73]. Les traitements médicamenteux de la leucoplasie peuvent être efficaces pour réduire ou résoudre la leucoplasie orale à court terme, mais ils ont été associés à un risque élevé de récurrence [73, 74]. En outre, des essais cliniques contrôlés ont montré que l'efficacité des approches chimio-préventives reste à prouver dans la prévention de la transformation maligne et des récurrences [75].

Approche « laisser faire et surveiller »

Une autre approche peut consister à maintenir la leucoplasie sous surveillance clinique et histologique stricte, avec des visites (et examens) cliniques et des biopsies régulières, dans le but de détecter une éventuelle transformation maligne le plus tôt possible, offrant ainsi le meilleur pronostic possible [70].

Cette approche est basée sur le concept de « cancérisation de champ », proposé par Slaughter en 1957, selon lequel si un agent cancérigène a entraîné une modification pré-maligne ou maligne cliniquement détectable dans une partie de la cavité buccale, il existe un risque égal pour les autres parties de la cavité buccale en raison d'un effet de champ [76]. La LO peut être considérée comme un indicateur de risque pour l'ensemble de la muqueuse buccale, et pas seulement pour une zone spécifique à un site [21].

Un récent essai clinique randomisé contrôlé (ECR) a évalué l'efficacité de l'excision chirurgicale, par rapport à une prise en charge standard, pour prévenir l'apparition d'un OSCC chez 260 sujets atteints de LO sans dysplasie. Deux patients ont développé un carcinome épidermoïde oral (un dans chaque bras). Les auteurs en ont conclu qu'un suivi clinique régulier pouvait être considéré comme un standard de prise en charge fiable pour les patients atteints de LO sans dysplasie [77].

Chirurgie

Il n'existe qu'un ECR qui compare l'effet d'une excision chirurgicale par rapport à l'absence de traitement ou un traitement par placebo [3, 77]. Cela étant, la plupart des médecins préconisent cette approche pour traiter la leucoplasie orale [3]. L'excision chirurgicale est souvent pratiquée, et certaines données suggèrent qu'elle permet de mieux réduire le risque de transformation maligne qu'une approche par surveillance active [78]. Seules des études observationnelles ont comparé le taux d'incidence du cancer chez des patients atteints d'une LO qui ont subi une intervention chirurgicale et qui n'en ont pas subi, mais ces études comprenaient des critères d'inclusion et de diagnostic, des intervalles de suivi, des caractéristiques chez les participants et des techniques chirurgicales employées variables. Les résultats présentent donc des incohérences et les conclusions sont contradictoires [79].

L'étude longitudinale la plus importante portant sur la dysplasie sévère a montré qu'une ablation chirurgicale de la dysplasie réduisait considérablement le taux de transformation maligne [80].

Le besoin d'une intervention chirurgicale dans le cas de lésions dysplasiques de haut grade n'est pas vraiment sujet à controverse, mais les opinions quant à la prise en charge des dysplasies de grade bas ou moyen [81] diffèrent toujours.

Certaines zones dysplasiques sont étendues ou affectent plusieurs sites, voire la totalité de la muqueuse buccale, auquel cas une excision chirurgicale est difficile à réaliser [25, 82]. Une excision sans reconstruction peut être néfaste pour le patient, et c'est sans doute pourquoi de nombreux médecins optent pour une approche d'observation avec biopsie ou d'ablation laser, en alternative [82].

L'ablation laser consiste à vaporiser la zone dysplasique. Cela a comme avantage de laisser moins de cicatrices qu'une excision, mais elle ne permet pas de prélever du tissu pour procéder à une analyse histologique [82].

Dans les cas de leucoplasie non homogène ou d'érythroplasie associées à une dysplasie modérée à sévère, on procède généralement à une excision chirurgicale avec un scalpel à lame froide et/ou un laser CO₂ [3, 83, 84].

Conclusion

La chirurgie reste l'approche préférée de la plupart des praticiens, bien que son efficacité pour prévenir l'apparition de cancer n'ait jamais vraiment été comparée à celle d'une observation clinique standard lors d'ECR [3]. À l'heure actuelle, seul un ECR a comparé la prise en charge chirurgicale à l'absence de prise en charge. En l'absence d'ECR fiable, les pratiques cliniques restent très variables [3, 18, 21, 36, 82].

Références

1. Warnakulasuriya, S.; Kujan, O.; Aguirre-Urizar, J.M.; Bagan, J. V.; González-Moles, M.Á.; Kerr, A.R.; Lodi, G.; Mello, F.W.; Monteiro, L.; Ogden, G.R.; et al. Oral potentially malignant disorders: A consensus report from an international seminar on nomenclature and classification, convened by the WHO Collaborating Centre for Oral Cancer. *Oral Dis.* 2020, *odi.13704*,.
2. van der Waal, I. Oral leukoplakia, the ongoing discussion on definition and terminology. *Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal* 2015, *20*, e685–e692, .
3. Lodi, G.; Franchini, R.; Warnakulasuriya, S.; Varoni, E.M.; Sardella, A.; Kerr, A.R.; Carrassi, A.; Macdonald, L.C.I.; Worthington, H. V. Interventions for treating oral leukoplakia to prevent oral cancer. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2016.
4. Amagasa, T.; Yamashiro, M.; Uzawa, N. Oral premalignant lesions: From a clinical perspective. *Int. J. Clin. Oncol.* 2011, *16*, 5–14.
5. Warnakulasuriya, S. Clinical features and presentation of oral potentially malignant disorders. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol.* 2018, *125*, 582–590.
6. Staines, K.; Rogers, H. Oral leukoplakia and proliferative verrucous leukoplakia: A review for dental practitioners. *Br. Dent. J.* 2017.
7. Speight, P.M.; Khurram, S.A.; Kujan, O. Oral potentially malignant disorders: risk of progression to malignancy. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol.* 2018, *25(6)*:612-627.
8. Napier, S.S.; Speight, P.M. Natural history of potentially malignant oral lesions and conditions: An overview of the literature. *J. Oral Pathol. Med.* 2008, *37*, 1–10.
9. Carrard, V.; van der Waal, I. A Clinical Diagnosis of Oral Leukoplakia. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2018, *23(1)*:e59-e64
10. Sundberg, J.; Korytowska, M.; Holmberg, E.; Bratel, J.; Wallström, M.; Kjellström, E.; Blomgren, J.; Kovács, A.; Öhman, J.; Sand, L.; et al. Recurrence rates after surgical removal of oral leukoplakia-A prospective longitudinal multicentre study. *PLoS One* 2019, *14*.
11. Petti, S. Pooled estimate of world leukoplakia prevalence: A systematic review. *Oral Oncol.* 2003, *39*, 770–780.
12. Villa, A.; Sonis, S. Oral leukoplakia remains a challenging condition. *Oral Dis.* 2018, *24*, 179–183.

13. Mello, F.W.; Miguel, A.F.P.; Dutra, K.L.; Porporatti, A.L.; Warnakulasuriya, S.; Guerra, E.N.S.; Rivero, E.R.C. Prevalence of oral potentially malignant disorders: A systematic review and meta-analysis. *J. Oral Pathol. Med.* 2018, 47, 633–640.
14. Jayasooriya, P.R.; Dayaratne, K.; Dissanayake, U.B.; Warnakulasuriya, S. Malignant transformation of oral leukoplakia: a follow-up study. *Clin. Oral Investig.* 2020, 24(12):4563-4569.
15. Warnakulasuriya, S. Oral potentially malignant disorders: A comprehensive review on clinical aspects and management. *Oral Oncol.* 2020, 102.
16. Arduino, P.; Bagan, J.; El-Naggar, A.; Carrozzo, M. Urban legends series: Oral leukoplakia. *Oral Dis.* 2013, 19, 642–659.
17. Villa, A.; Celentano, A.; Glurich, I.; Borgnakke, W.S.; Jensen, S.B.; Peterson, D.E.; Delli, K.; Ojeda, D.; Vissink, A.; Farah, C.S. World Workshop on Oral Medicine VII: Prognostic biomarkers in oral leukoplakia: A systematic review of longitudinal studies. *Oral Dis.* 2019, 25, 64–78.
18. Villa, A.; Woo, S. Bin Leukoplakia—A Diagnostic and Management Algorithm. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 2017, 75, 723–734.
19. Syrjänen, S.; Lodi, G.; von Bültzingslöwen, I.; Aliko, A.; Arduino, P.; Campisi, G.; Challacombe, S.; Ficarra, G.; Flaitz, C.; Zhou, H.; et al. Human papillomaviruses in oral carcinoma and oral potentially malignant disorders: A systematic review. *Oral Dis.* 2011, 17, 58–72.
20. Varoni, E.M.; Lombardi, N.; Franchini, R.; D'Amore, F.; Noviello, V.; Cassani, B.; Moneghini, L.; Sardella, A.; Lodi, G. Oral Human Papillomavirus (HPV) and sexual behaviors in a young cohort of oral cancer survivors. *Oral Dis.* 2020, 27(4):919-923.
21. Awadallah, M.; Idle, M.; Patel, K.; Kademani, D. Management update of potentially premalignant oral epithelial lesions. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol.* 2018, 125, 628–636.
22. Warnakulasuriya, S.; Johnson, N.W.; Van Der Waal, I. Nomenclature and classification of potentially malignant disorders of the oral mucosa. *J. Oral Pathol. Med.* 2007, 36, 575–580.
23. van der Waal, I. Potentially malignant disorders of the oral and oropharyngeal mucosa; present concepts of management. *Oral Oncol.* 2010, 46, 423–425.
24. Pentenero, M.; Meleti, M.; Vescovi, P.; Gandolfo, S. Oral proliferative verrucous leukoplakia: Are there particular features for such an ambiguous entity? A systematic review. *Br. J. Dermatol.* 2014, 170, 1039–1047.
25. Lombardi, N.; D'Amore, F.; Elli, C.; Pispero, A.; Moneghini, L.; Franchini, R. Gingival lesion in proliferative verrucous leukoplakia. *Dent. Cadmos* 2020, 88, 647–648.
26. Hansen, L.S.; Olson, J.A.; Silverman, S. Proliferative verrucous leukoplakia. A long-term study of thirty patients. *Oral Surgery, Oral Med. Oral Pathol.* 1985, 60(3):285-98.
27. Villa, A.; Menon, R.S.; Kerr, A.R.; De Abreu Alves, F.; Guollo, A.; Ojeda, D.; Woo, S.B. Proliferative leukoplakia: Proposed new clinical diagnostic criteria. *Oral Dis.* 2018, 24, 749–760.
28. Aguirre-Urizar, J.M. Proliferative multifocal leukoplakia better name than proliferative verrucous leukoplakia. *World J. Surg. Oncol.* 2011, 9.
29. Lombardi, N.; Varoni, E.M.; Moneghini, L.; Lodi, G. Submucosal oral squamous cell carcinoma of the tongue. *Oral Oncol.* 2020, 105121.
30. Lodi, G.; Tarozzi, M.; Baruzzi, E.; Costa, D.; Franchini, R.; D'Amore, F.; Carassi, A.; Lombardi, N. Odontoiatria e cancro della bocca: dai fattori di rischio alla riabilitazione - Modulo 1: Epidemiologia e fattori di rischio. *Dent. Cadmos* 2021, 89, 01.
31. Lombardi, N.; Sorrentino, D.; D'Amore, F.; Moneghini, L.; Franchini, R.; Sardella, A. Oral erythroleukoplakia on the lateral border of the tongue in a young patient. *Dent. Cadmos* 2020, 88, 277–278.
32. Warnakulasuriya, S.; Ariyawardana, A. Malignant transformation of oral leukoplakia: A systematic review of observational studies. *J. Oral Pathol. Med.* 2016, 45, 155–166.
33. Ho, M.W.; Risk, J.M.; Woolgar, J.A.; Field, E.A.; Field, J.K.; Steele, J.C.; Rajlawat, B.P.; Triantafyllou, A.; Rogers, S.N.; Lowe, D.; et al. The clinical determinants of malignant transformation in oral epithelial dysplasia. *Oral Oncol.* 2012, 48, 969–976.
34. Field, E.A.; McCarthy, C.E.; Ho, M.W.; Rajlawat, B.P.; Holt, D.; Rogers, S.N.; Triantafyllou, A.; Field, J.K.; Shaw, R.J. The management of oral epithelial dysplasia: The Liverpool algorithm. *Oral Oncol.* 2015, 51, 883–887.
35. van der Waal, I. Potentially malignant disorders of the oral and oropharyngeal mucosa; terminology, classification and present concepts of management. *Oral Oncol.* 2009.
36. Diz P, Gorsky M, Johnson NW, Kragelund C, Manfredi M, Odell E, et al. Oral leukoplakia and erythroplakia: a protocol for diagnosis and management. *EAOM – Diagnostic Ther. Protoc.* 2011, 1, 1–8.
37. Van der Waal, I.; Axéll, T. Oral leukoplakia: A proposal for uniform reporting. *Oral Oncol.* 2002, 38, 521–526.
38. Reddi, S.P.; Shafer, A.T. Oral Premalignant Lesions: Management Considerations. *Oral Maxillofac. Surg. Clin. North Am.* 2006, 18, 425–433.
39. Pereira, J.D.S.; Carvalho, M.D.V.; Henriques, Á.C.G.; De Queiroz Camara, T.H.; Miguel, M.C.D.C.; Freitas, R.D.A. Epidemiology and correlation of the clinicopathological features in oral epithelial dysplasia: Analysis of 173 cases. *Ann. Diagn. Pathol.* 2011, 15, 98–102.
40. Rock, L.D.; Rosin, M.P.; Zhang, L.; Chan, B.; Shariati, B.; Laronde, D.M. Characterization of epithelial oral dysplasia in non-smokers: First steps towards precision medicine. *Oral Oncol.* 2018, 78, 119–125.
41. Dilhari, A.; Weerasekera, M.M.; Siriwardhana, A.; Maheshika, O.; Gunasekara, C.; Karunathilaka, S.; Nagahawatte, A.; Fernando, N. Candida infection in oral leukoplakia: an unperceived public health problem. *Acta Odontol. Scand.* 2016, 74, 565–569.
42. Speight, P.M. Update on oral epithelial dysplasia and progression to cancer. *Head Neck Pathol.* 2007, 1, 61–66.
43. Warnakulasuriya, S.; Kovacevic, T.; Madden, P.; Coupland, V.H.; Sperandio, M.; Odell, E.; Möller, H. Factors predicting malignant transformation in oral potentially malignant disorders among patients accrued over a 10-year period in South East England. *J. Oral Pathol. Med.* 2011, 40, 677–683.
44. Arduino, P.G.; Surace, A.; Carbone, M.; Elia, A.; Massolini, G.; Gandolfo, S.; Broccoletti, R. Outcome of oral dysplasia: A retrospective hospital-based study of 207 patients with a long follow-up. *J. Oral Pathol. Med.* 2009, 38, 540–544.
45. Watabe, Y.; Nomura, T.; Onda, T.; Yakushiji, T.; Yamamoto, N.; Ohata, H.; Takano, N.; Shibahara, T. Malignant transformation of oral leukoplakia with a focus on low-grade dysplasia. *J. Oral Maxillofac. Surgery, Med. Pathol.* 2016, 28, 26–29.
46. Kujan, O.; Oliver, R.J.; Khattab, A.; Roberts, S.A.; Thakker, N.; Sloan, P. Evaluation of a new binary system of grading oral epithelial dysplasia for prediction of malignant transformation. *Oral Oncol.* 2006, 42(10):987-93.
47. El-Naggar A.K., Chan J.K.C., Grandis J.R., Takata T., S.P.J. WHO classification of Head and Neck tumors; 4th ed.; IARC Press: Lyon, 2017; ISBN 9789283224372.
48. Thomson, P. Oral Precancer; Thomson, P., Ed.; John Wiley & Sons, Ltd.: West Sussex, UK, 2012; ISBN 9781118702840.
49. Warnakulasuriya, S.; Reibel, J.; Bouquet, J.; Dabelsteen, E. Oral epithelial dysplasia classification systems: Predictive value, utility, weaknesses and scope for improvement. *J. Oral Pathol. Med.* 2008, 37, 127–133.
50. Pentenero, M.; Carrozzo, M.; Pagano, M.; Galliano, D.; Broccoletti, R.; Scully, C.; Gandolfo, S. Oral mucosal dysplastic lesions and early squamous cell carcinomas: Underdiagnosis from incisional biopsy. *Oral Dis.* 2003, 9, 68–72.
51. Lee, J.J.; Hung, H.C.; Cheng, S.J.; Chen, Y.J.; Chiang, C.P.; Liu, B.Y.; Jeng, J.H.; Chang, H.H.; Kuo, Y.S.; Lan, W.H.; et al. Carcinoma and dysplasia in oral leukoplakias in Taiwan: Prevalence and risk factors. *Oral Surgery, Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endodontology* 2006, 101, 472–480.
52. Cabay, R.J.; Morton, T.H.; Epstein, J.B. Proliferative verrucous leukoplakia and its progression to oral carcinoma: A review of the literature. *J. Oral Pathol. Med.* 2007, 36, 255–261.
53. Iocca, O.; Sollecito, T.P.; Alawi, F.; Weinstein, G.S.; Newman, J.G.; De Virgilio, A.; Di Maio, P.; Spriano, G.; Pardiñas López, S.; Shanti, R.M. Potentially malignant disorders of the oral cavity and oral dysplasia: A systematic review and meta-analysis of malignant transformation rate by subtype. *Head Neck* 2020, 42, 539–555.
54. Bagan, J.; Murillo-Cortes, J.; Poveda-Roda, R.; Leopoldo-Rodado, M.; Bagan, L. Second primary tumors in proliferative verrucous leukoplakia: a series of 33 cases. *Clin. Oral Investig.* 2020, 24, 1963–1969.

55. Reibel, J.; Gale, N.; Hille, J.; Hunt, J.; Lingen, M.; Muller, S.; Sloan, P.; Tilakaratne, W.; Westra, W.; Williams, M.; et al. Oral potentially malignant disorders and oral epithelial dysplasia. In WHO classification of head and neck tumours; IARC, Ed.; Lyon France, 2017; pp. 112–115 ISBN 9789283224389.
56. Ranganathan, K.; Kavitha, L. Oral epithelial dysplasia: Classifications and clinical relevance in risk assessment of oral potentially malignant disorders. *J. Oral Maxillofac. Pathol.* 2019, 23, 19–27.
57. Barnes, L.; Eveson, J.W.; Reichart, P.; Sidransky, D. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology & Genetics. Head and Neck Tumours. International Agency for Research on Cancer (IARC). WHO Classif. Tumours (3rd Ed. 2005, 177–80.
58. Lee, J.J.; Hung, H.C.; Cheng, S.J.; Chiang, C.P.; Liu, B.Y.; Yu, C.H.; Jeng, J.H.; Chang, H.H.; Kok, S.H. Factors associated with underdiagnosis from incisional biopsy of oral leukoplakic lesions. *Oral Surgery, Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endodontology* 2007, 104, 217–225.
59. Meleti, M.; Giovannacci, I.; Vescovi, P.; Pedrazzi, G.; Govoni, P.; Magnoni, C. Histopathological determinants of autofluorescence patterns in oral carcinoma. *Oral Dis.* 2020, (in press).
60. Tiwari, L.; Kujan, O.; Farah, C.S. Optical fluorescence imaging in oral cancer and potentially malignant disorders: A systematic review. *Oral Dis.* 2020.
61. Warnakulasuriya, S. White, red, and mixed lesions of oral mucosa: A clinicopathologic approach to diagnosis. *Periodontol.* 2000 2019, 80, 89–104.
62. Auluck, A.; Pai, K.M. (Mis)interpretations of leukoplakia. *J. Can. Dent. Assoc. (Tor).* 2005, 71(4):237-8.
63. Müller, S. Frictional Keratosis, Contact Keratosis and Smokeless Tobacco Keratosis: Features of Reactive White Lesions of the Oral Mucosa. *Head Neck Pathol.* 2019, 13, 16–24.
64. Kramer, I.R.; El, L.; Lee, K.W. The clinical features and risk of malignant transformation in sublingual keratosis. *Br. Dent. J.* 1978, 144, 171–180.
65. Eversole, L.R.; Eversole, G.M.; Kopcik, J. Sanguinaria-associated oral leukoplakia: Comparison with other benign and dysplastic leukoplakic lesions. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.* 2000, 89, 455–464.
66. Gupta, P.C.; Mehta, F.S.; Daftary, D.K. Incidence rates of oral cancer and natural history of oral precancerous lesions in a 10-year follow-up study of Indian villagers. *Community Dent. Oral Epidemiol.* 1980, 8, 287–333.
67. Sreenivasa Bharath, T.; Govind Raj Kumar, N.; Nagaraja, A.; Saraswathi, T.R.; Suresh Babu, G.; Ramanjaneya Raju, P. Palatal changes of reverse smokers in a rural coastal Andhra population with review of literature. *J. Oral Maxillofac. Pathol.* 2015, 19, 182–187.
68. Woo, S. Bin; Grammer, R.L.; Lerman, M.A. Keratosis of unknown significance and leukoplakia: A preliminary study. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol.* 2014, 118, 713–724.
69. Villa, A.; Hanna, G.J.; Kacew, A.; Frustino, J.; Hammerman, P.S.; Woo, S. Bin Oral keratosis of unknown significance shares genomic overlap with oral dysplasia. *Oral Dis.* 2019, 25, 1707–1714.
70. Lodi, G.; Porter, S. Management of potentially malignant disorders: Evidence and critique. *J. Oral Pathol. Med.* 2008, 37, 63–69.
71. Kanatas, A.N.; Fisher, S.E.; Lowe, D.; Ong, T.K.; Mitchell, D.A.; Rogers, S.N. The configuration of clinics and the use of biopsy and photography in oral premalignancy: A survey of consultants of the British Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. *Br. J. Oral Maxillofac. Surg.* 2011, 49, 99–105.
72. Kumar, A.; Cascarini, L.; McCaul, J.A.; Kerawala, C.J.; Coombes, D.; Godden, D.; Brennan, P.A. How should we manage oral leukoplakia? *Br. J. Oral Maxillofac. Surg.* 2013, 51, 377–383.
73. Dionne, K.R.; Warnakulasuriya, S.; Zain, R.B.; Cheong, S.C. Potentially malignant disorders of the oral cavity: Current practice and future directions in the clinic and laboratory. *Int. J. Cancer* 2015, 136, 503–515.
74. Djajil, A.; Robinson, C.M.; Sloan, P.; Thomson, P.J. Clinical Outcome Following Oral Potentially Malignant Disorder Treatment: A 100 Patient Cohort Study. *Int. J. Dent.* 2013, 2013, 1–8.
75. Ribeiro, A.S.; Salles, P.R.; da Silva, T.A.; Mesquita, R.A. A Review of the Nonsurgical Treatment of Oral Leukoplakia. *Int. J. Dent.* 2010, 2010, 1–10.
76. Jaiswal, G.; Jaiswal, S.; Kumar, R.; Sharma, A. Field cancerization: concept and clinical implications in head and neck squamous cell carcinoma. *J. Exp. Ther. Oncol.* 2013, 10(3):209-14.
77. Arduino, P.G.; Lodi, G.; Cabras, M.; Macciotta, A.; Gambino, A.; Conrotto, D.; Karimi, D.; El Haddad, G.; Carbone, M.; Broccoletti, R. A Randomised Controlled Trial on Efficacy of Surgical Excision of non-dysplastic Leukoplakia to Prevent Oral Cancer. *Cancer Prev. Res.* 2020, canprevres.0234.2020, 14(2):275-284.
78. Mehanna, H.M.; Rattay, T.; Smith, J.; McConkey, C.C. Treatment and follow-up of oral dysplasia - A systematic review and meta-analysis. *Head Neck* 2009, 31(12):1600-9.
79. Saito, T.; Sugiura, C.; Hirai, A.; Notani, K.I.; Totsuka, Y.; Shindoh, M.; Fukuda, H. Development of squamous cell carcinoma from pre-existent oral leukoplakia: With respect to treatment modality. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* 2001, 30, 49–53.
80. Zhang, L.; Lubpairee, T.; Laronde, D.M.; Rosin, M.P. Should severe epithelial dysplasia be treated? *Oral Oncol.* 2016, 60, 125–129.
81. Balasundaram, I.; Payne, K.F.B.; Al-Hadad, I.; Alibhai, M.; Thomas, S.; Bhandari, R. Is there any benefit in surgery for potentially malignant disorders of the oral cavity? *J. Oral Pathol. Med.* 2014.
82. Thomson, P.J.; McCaul, J.A.; Ridout, F.; Hutchison, I.L. To treat...or not to treat? Clinicians' views on the management of oral potentially malignant disorders. *Br. J. Oral Maxillofac. Surg.* 2015, 53, 1027–1031.
83. Kuribayashi, Y.; Tsushima, F.; Morita, K.; Matsumoto, K.; Sakurai, J.; Uesugi, A.; Sato, K.; Oda, S.; Sakamoto, K.; Harada, H. Long-term outcome of non-surgical treatment in patients with oral leukoplakia. *Oral Oncol.* 2015, 51, 1020–1025.
84. Mogedas-Vegara, A.; Hueto-Madrid, J.A.; Chimenos-Küstner, E.; Bescós-Atín, C. Oral leukoplakia treatment with the carbon dioxide laser: A systematic review of the literature. *J. Cranio-Maxillofacial Surg.* 2016, 44(4):331-6.

8

Érythroplasie orale

Vignesh Eswara Murthy¹

Barbara Carey¹

Rui Albuquerque^{1,2}

1. Service de médecine orale. Guy's & St Thomas' NHS Foundation Trust, Londres, Royaume-Uni.

2. Faculté de dentisterie et des sciences orales et cranio-faciales, King's College, Londres, Royaume-Uni

8.1. Définition

L'Organisation mondiale de la Santé (OMS) a défini à l'origine l'érythroplasie comme « une lésion de la muqueuse buccale qui se présente sous forme de plaques rouge vif, semblables à du velours, et qui ne peut être classée, ni cliniquement ni pathologiquement, comme une autre maladie connue » [1]. Il n'existe pas de définition universelle de l'érythroplasie orale, mais la majorité des définitions actuelles sont plus ou moins réductrice de cette définition d'origine. La définition de l'érythroplasie orale la plus utilisée dans la littérature la décrit comme « une tache rouge vif qui ne peut être caractérisée, cliniquement ou pathologiquement, comme une autre lésion connue » (Pindborg et coll., 1977). La plupart des définitions ont en commun que le diagnostic de l'érythroplasie se fait par exclusion, comme pour la leucoplasie orale (LO) [2]. Cependant, définir l'érythroplasie sur ce principe, comme la LO, n'est pas considéré comme acceptable, car les définitions ci-dessus ne font jamais mention de l'origine ou de l'histopathologie ni n'abordent un éventuel potentiel malin.

On utilise également d'autres termes comme érythroleucoplasie, leuco-érythroplasie ou érythroplasie mouchetée pour décrire un mélange de taches rouges et blanches [2]. Certains auteurs ont décrit l'érythroplasie comme une maladie indescriptible, puisque, cliniquement, elle ne se présente pas sous forme de plaques mais provoque souvent une dépression dans la muqueuse qui l'entoure, contrairement à la leucoplasie. On a également utilisé le terme « leucoplasie érosive » [2]. Reichart et Philipsen ont été les premiers à décrire la « vraie » érythroplasie, en 2005, comme des lésions homogènes, ce qui a rajouté un nouveau terme à la liste croissante des qualificatifs de l'affection, sans qu'un consensus global n'ait été atteint en ce qui concerne la terminologie [2].

La littérature contient de nombreux débats quant à l'adéquation des définitions et termes existants au sujet de l'érythroplasie. Il convient toutefois de noter que la définition la plus largement utilisée est celle de Pindborg et coll. [4].

La première description de l'érythroplasie n'est pas bien documentée. Aucune corrélation entre l'érythroplasie et les cancers de la bouche n'a été documentée avant les années 1960 [3, 4].

8.2. Étiopathogénie

Plusieurs études ont mentionné nombre des principaux facteurs étiologiques des cancers de la bouche comme des facteurs contributifs ou étiologiques de l'érythroplasie. On a observé que ces facteurs peuvent contribuer à la transformation maligne de l'érythroplasie, mais leur rôle dans l'étiopathogénie de l'érythroplasie n'est pas vraiment clair. Les facteurs de risque de l'érythroplasie sont la mastication de racine de bétel, la consommation de tabac (fumé ou chiqué) et la consommation d'alcool [2]. L'IMC et l'état nutritionnel peuvent également s'avérer des facteurs étiologiques [2, 3, 5].

Le papillomavirus humain (HPV) est également un facteur contributif ou un co-facteur étiologique possible. Les recherches ne sont cependant pas suffisantes sur cette question, et les associations faites sont basées sur des études observationnelles transversales [6, 7].

On a également observé des infections à *Candida* chez les patients souffrant d'érythroplasie, son implication a donc été évaluée, mais les recherches manquent pour déterminer le rôle de *Candida* ou d'autres micro-organismes dans le développement de l'affection [2, 8].

L'analyse histopathologique révèle une dysplasie (légère à sévère), un carcinome *in situ* ou encore un carcinome épidermoïde dans 60 à 90 % des cas. Ces descriptions microscopiques pourraient expliquer la couleur rouge des lésions. Un certain manque de kératine de surface devrait cependant disperser et atténuer l'intensité de la couleur rouge, normalement.

On peut également observer une réduction de l'épaisseur de la couche épithéliale, ce qui rend les vaisseaux présents dans le tissu conjonctif plus visibles en surface. Pour finir, le nombre de structures vasculaires semble augmenter en réponse à l'inflammation.

Les marqueurs moléculaires tels que le p53 peuvent être un signe avant-coureur d'une transformation maligne [2]. Au cours d'une étude, on a réalisé une analyse immunohistochimique pour évaluer le rôle de l'HPV dans l'érythroplasie [6].

8.3. Épidémiologie

À l'heure actuelle, nous manquons d'études épidémiologiques à grande échelle pour déterminer la prévalence de l'érythroplasie orale [2]. Cette dernière pourrait varier entre 0,02 et 2 %. Une étude à grande échelle (500 sujets) réalisée auprès de patients hospitalisés en Inde a montré une prévalence de 0,6 % [9]. Une étude à échelle équivalente (559) a montré 0,7 % en Arabie Saoudite [10]. En Irlande, une étude sur 210 patients d'un centre de traitement des addictions a trouvé une prévalence de 1,9 % [11]. Des études sur des échantillons de population ont montré des taux de prévalence considérablement plus bas. Des études avec plus de participants et une meilleure distribution des sexes ont été réalisées au Brésil et en Inde et ont trouvé respectivement des taux de 0,3 et de 0,24 % [12].

Entre 1971 et 2000, des études épidémiologiques à plus grande échelle (parfois plus de 60 000 sujets) ont montré des taux d'incidence bien plus bas (entre 0,02 et 0,2 %) [13–15]. Un rapport systématique réalisée en 2018 a montré une prévalence mondiale de 0,17 %, ce qui était considérablement moins élevé que les autres OPMD [16].

Il est largement admis que la prévalence de l'érythroplasie est inférieure à celle des autres OPMD et de la leucoplasie orale [2].

Il ne semble pas y avoir de prédominance dans un sexe en particulier, mais des études antérieures avaient signalé une prédominance masculine [2].

L'érythroplasie semble affecter principalement les personnes d'âge moyen à avancé [2]. Un rapport systématique récent portant sur la présence de leucoplasie orale ou d'érythroplasie chez les patients plus jeunes a montré qu'on ne disposait pas de suffisamment de données pour affirmer quoi que ce soit, mais que les personnes plus jeunes (moins de 40 ans) semblaient moins sujettes à la leucoplasie orale [17].

La distribution géographique de l'érythroplasie n'a pas été précisément établie, mais on a observé que la prévalence est plus élevée dans les populations qui ont l'habitude de fumer et de chiquer des noix de bétel [2].

8.4. Tableau clinique

L'érythroplasie se présente sous la forme d'une macule ou d'une tache rouge vif à la texture veloutée. Elle est typiquement tendre à la palpation, une induration pouvant être observée dans les cas de cancérisation. Les lésions sont généralement délimitées de manière irrégulière, mais bien définies. La surface peut sembler granuleuse, parfois [18].

L'érythroplasie est généralement asymptomatique, mais certains patients ont rapporté des douleurs non spécifiques et des sensations de brûlure sur la zone concernée. Certains ont également rapporté avoir un goût de métal dans la bouche [5].

Dans le cas d'érythroleucoplasie, les zones rouges montrent une atrophie ou un amincissement de l'épithélium et, contrairement à l'érythroplasie ou à la leucoplasie, elles peuvent présenter une marge irrégulière. L'érythroleucoplasie est plus fréquemment symptomatique [18].

Les sites les plus souvent affectés sont le plancher buccal, la face ventrale de la langue, le palais mou, les amygdales et la muqueuse buccale. La zone la plus citée varie d'une étude à l'autre, la langue étant celle la moins signalée. Typiquement, les lésions sont petites (moins de 1,5 cm), mais on a déjà observé des lésions plus grandes (> 4 cm). L'érythroplasie affecte rarement plusieurs sites [2].

En cas de transformation maligne, les patients peuvent présenter des signes et des symptômes de carcinome épidermoïde oral (OSCC).

Aucune classification de l'érythroplasie n'a été acceptée à grande échelle.



Figure 8.1. Érythroplasie généralisée affectant de manière homogène le bord latéral gauche de la langue et érythroplasie homogène affectant la muqueuse buccale droite postérieure

8.5. Diagnostics différentiels

La liste des diagnostics différentiels comprend toutes les lésions présentant une muqueuse buccale érythémateuse. La candidose érythémateuse et le lichen plan atrophique sont les plus fréquents. La candidose érythémateuse et la stomatite sous prothétique peuvent être différenciées de l'érythroplasie, car elles disparaissent généralement avec des consignes d'hygiène buccale/de prothèse dentaire et un traitement par antifongiques (systémiques ou topiques). La candidose érythémateuse peut se présenter de manière asymptomatique, avec des zones érythémateuses centrales affectant le dos de la langue et avec une lésion en calque affectant le palais [2]. D'autres infections microbiennes, comme l'histoplasmosse ou la tuberculose, peuvent se manifester dans la bouche par exemple par des plaques rouges affectant la muqueuse buccale [2, 3].

Le lichen plan atrophique présente généralement des symptômes, avec d'autres caractéristiques du LPO telles que des stries blanches affectant d'autres zones de la muqueuse buccale. Les manifestations buccales du lupus érythémateux systémique (LES) sont fréquentes et peuvent inclure un érythème non spécifique.

Les lésions érythémateuses affectant la muqueuse buccale peuvent également apparaître après un traumatisme ou une irritation locale (par ex. une brûlure), auquel cas les zones touchées sont généralement douloureuses et guérissent en quelques semaines après avoir éliminé l'agent irritant. On peut également observer un sarcome de Kaposi oral, avec des plaques érythémateuses affectant la muqueuse buccale ; toutefois, il peut se présenter sous la forme d'une macule non pigmentée à brunâtre-rouge-violet, par opposition à une lésion plane ou dépressive [19]. Les différentes maladies bulleuses auto-immunes telles que le pemphigus ou la pemphigoïde peuvent présenter des zones érythémateuses sur la muqueuse buccale après une rupture vésiculaire. Ces maladies se distinguent toutefois de l'érythroplasie de par leur historique ou grâce à des tests spéciaux, notamment des études de l'immunofluorescence [2]. Les malformations artério-veineuses, telles que des capillaires dilatés ou des hémangiomes, peuvent également présenter des zones érythémateuses. Et pour finir sur l'affection probablement la plus importante à prendre en compte dans le diagnostic différentiel : le carcinome épidermoïde peut également présenter certains signes cliniques similaires.

8.6. Diagnostic

Le praticien peut distinguer cliniquement l'érythroplasie d'autres affections grâce à son caractère isolé, aux marges bien définies. Il peut être découvert par hasard par un dentiste de famille, mais nécessite ensuite l'avis d'un spécialiste. Une biopsie doit être réalisée en urgence pour exclure l'éventualité d'une transformation néoplasique. Les caractéristiques histopathologiques que l'on peut trouver ont été décrites ci-dessus : épithélium mince et atrophié, absence de kératine et hyperplasie. Habituellement, les histopathologistes utilisent l'hématoxyline et l'éosine pour le diagnostic de l'érythroplasie [2].

Le taux de transformation maligne varie entre 14 et 50 %. De nombreuses lésions rouges peuvent présenter un carcinome *in situ* ou invasif au moment du diagnostic. La présence d'une dysplasie modérée à sévère indique un risque considérablement plus élevé de transformation maligne [2, 3, 5, 20].

Un rapport systématique récent a rapporté que le risque global de transformation maligne était de 33,1 % et que le taux de transformation maligne par an était de 2,7 % ; toutefois, les études incluses présentaient des résultats très variables [21].

Le taux de transformation maligne est visiblement plus élevé dans les groupes avec d'autres facteurs de risque connus des cancers de la bouche tels que la mastication de racine de bétel, la consommation de tabac ou d'alcool ou les mauvaises habitudes alimentaires. À l'heure actuelle, il n'existe aucun outil de diagnostic fiable qui permette d'identifier quelles lésions vont se transformer en cancer. Les sites qui subiraient hypothétiquement le plus de transformations malignes seraient le plancher buccal et la face ventrale de la langue. Le mécanisme exact à l'origine de la transformation maligne reste inconnu à ce jour [2]. L'analyse de ploïdie de l'ADN par cytométrie, combinée au degré de sévérité de la dysplasie, s'est avérée être la valeur la plus précise pour prédire la transformation maligne et les OPMD [22].

Des comportements destructifs ou nuisibles des capillaires papillaires intra-épithéliaux, décelés par NBI, se sont révélés être des indicateurs d'une dysplasie de haut grade, de carcinome *in situ* et de carcinome invasif chez les patients souffrant d'érythroplasie. La NBI n'est pas systématiquement pratiquée, et les applications de cette technique optique doivent encore être évaluées [23].

Dernièrement, les techniques optiques basées sur la lumière, telles que l'autofluorescence et la chimiluminescence des tissus, se sont développées pour faciliter la détection précoce des changements muqueux, signes d'une potentielle transformation maligne. Il existe d'autres aides au diagnostic, telle que la cytologie exfoliative orale (biopsie par brossage) et l'utilisation d'agents de contraste/de colorants vitaux. Toutefois, leur efficacité reste à prouver pour purement différencier une affection bénigne d'une affection potentiellement maligne/cancéreuse. Un examen buccal conventionnel avec biopsie reste la meilleure approche [24].

8.7. Prise en charge

La rapidité de la prise en charge est cruciale, compte tenu de risque élevé de transformation maligne. Le meilleur traitement est l'excision chirurgicale. Les études manquent sur le suivi de l'opération et les résultats du traitement. Il n'existe aucune recommandation quant à la marge d'excision, celle-ci est souvent basée sur le degré d'atypie cellulaire identifié. Depuis peu, on procède également à l'excision par laser CO₂ en alternative à l'excision au scalpel.

Cette technique permet une meilleure guérison de la zone excisée et un meilleur confort post-opératoire. Le taux de récurrence après excision est inconnu, mais la taille de la lésion excisée s'est avérée être un facteur de prédiction important [25]. Il existe d'autres approches, comme la vitamine A, les rétinoïdes, la bléomycine ou encore le thé mixte, mais jusqu'ici les résultats ne sont pas assez favorables pour les préconiser. Le praticien doit recommander au patient de mettre fin à toutes ses habitudes qui font augmenter le risque de transformation maligne [2].

Aucun intervalle de suivi n'a été suggéré pour l'érythroplasie. Il est recommandé de procéder à une nouvelle biopsie en cas d'augmentation de la taille de la lésion, de la fréquence des habitudes nocives à haut risque (tabac/alcool) ou du nombre de localisations à haut risque (face ventrale de la langue et plancher buccal), de changement de l'aspect clinique de la lésion ou de développement de symptômes. Il peut être utile de prendre une photographie clinique prise lors des rendez-vous suivants pour évaluer objectivement tout changement d'aspect de la lésion.

Conclusion

La définition la plus largement acceptée de l'érythroplasie est « une lésion de la muqueuse buccale qui se présente sous forme de plaques rouge vif, semblables à du velours, et qui ne peut être classée, ni cliniquement ni pathologiquement, comme une autre maladie connue ». Le tabagisme, l'alcool, la mastication de noix de bétel et les mutations génétiques peuvent tous jouer un rôle dans l'apparition de l'érythroplasie. Cette affection est l'affection bucco-dentaire potentiellement maligne avec la prévalence la moins élevée, mais c'est celle qui a le taux de transformation maligne le plus important. En tenant compte de ce taux élevé, il est recommandé de procéder à une biopsie incisionnelle au plus tôt pour identifier les éventuels changements néoplasiques. Le meilleur traitement pour les lésions à haut risque (dysplasie sévère et carcinome *in situ*) est l'excision chirurgicale. Il est nécessaire d'instaurer un suivi régulier et de définir un seuil bas pour la réalisation d'une nouvelle biopsie.

L'érythroplasie présente un taux de transformation maligne élevé par rapport aux autres OPMD, mais c'est l'affection la moins comprise de toutes. Le manque de recherche laisse de nombreuses questions sans réponse, notamment en termes d'étiologie, de diagnostic et de prise en charge.

Références

- Kramer IR, Lucas RB, Pindborg JJ, Sobin LH. Definition of leukoplakia and related lesions: an aid to studies on oral precancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1978;46(4):518-39.
- Reichart PA, Philipsen HP. Oral erythroplakia--a review. *Oral Oncol.* 2005;41(6):551-61.
- Holmstrup P. Oral erythroplakia-What is it? *Oral Dis.* 2018;24(1-2):138-43.
- Pindborg JJ, Renstrup G, Poulsen HE, Silverman S Jr. Studies in oral leukoplakias. V. Clinical and histologic signs of Malignancy. *Acta Odontol Scand.* 1963;21:407-14.
- Villa A, Villa C, Abati S. Oral cancer and oral erythroplakia: an update and implication for clinicians. *Aust Dent J.* 2011;56(3):253-6.
- Nielsen H, Norrild B, Vedtofte P, Praetorius F, Reibel J, Holmstrup P. Human papillomavirus in oral premalignant lesions. *Eur J Cancer B Oral Oncol.* 1996;32B(4):264-70.
- Holmstrup P, Pindborg JJ. Erythroplakic lesions in relation to oral lichen planus. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh).* 1979;59(85):77-84.
- Bouquot JE, Ephros H. Erythroplakia: the dangerous red mucosa. *Pract Periodontics Aesthet Dent.* 1995;7(6):59-67; quiz 8.
- Thavarajah R, Rao A, Raman U, Rajasekaran ST, Joshua E, R H, et al. Oral lesions of 500 habitual psychoactive substance users in Chennai, India. *Arch Oral Biol.* 2006;51(6):512-9.
- Al-Attas SA, Ibrahim SS, Amer HA, Darwish ZI-S, Hassan MH. Prevalence of potentially malignant oral mucosal lesions among tobacco users in Jeddah, Saudi Arabia. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014;15(2):757-62.
- O'Sullivan EM. Prevalence of oral mucosal abnormalities in addiction treatment centre residents in Southern Ireland. *Oral Oncol.* 2011;47(5):395-9.
- Ferreira AM, de Souza Lucena EE, de Oliveira TC, da Silveira É, de Oliveira PT, de Lima KC. Prevalence and factors associated with oral potentially malignant disorders in Brazil's rural workers. *Oral Dis.* 2016;22(6):536-42.
- Shafer WG, Waldron CA. Erythroplakia of the oral cavity. *Cancer.* 1975;36(3):1021-8.
- Lumerman H, Freedman P, Kerpel S. Oral epithelial dysplasia and the development of invasive squamous cell carcinoma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1995;79(3):321-9.
- Hashibe M, Mathew B, Kuruville B, Thomas G, Sankaranarayanan R, Parkin DM, et al. Chewing tobacco, alcohol, and the risk of erythroplakia. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2000;9(7):639-45.
- Mello FW, Miguel AFP, Dutra KL, Porporatti AL, Warnakulasuriya S, Guerra ENS, et al. Prevalence of oral potentially malignant disorders: A systematic review and meta-analysis. *J Oral Pathol Med.* 2018;47(7):633-40.
- Roza ALOC, Kowalski LP, William WN, de Castro G, Chaves ALF, Araújo ALD, et al. Oral leukoplakia and erythroplakia in young patients: a systematic review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2021;131(1):73-84.
- Warnakulasuriya S. Clinical features and presentation of oral potentially malignant disorders. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2018;125(6):582-90.
- Fatahzadeh M, Schwartz RA. Oral Kaposi's sarcoma: a review and update. *Int J Dermatol.* 2013;52(6):666-72.
- Abati S, Bramati C, Bondi S, Lissoni A, Trimarchi M. Oral Cancer and Precancer: A Narrative Review on the Relevance of Early Diagnosis. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(24):9160.
- Iocca O, Sollecito TP, Alawi F, Weinstein GS, Newman JG, De Virgilio A, et al. Potentially malignant disorders of the oral cavity and oral dysplasia: A systematic review and meta-analysis of malignant transformation rate by subtype. *Head Neck.* 2020;42(3):539-55.
- Zaini ZM, McParland H, Møller H, Husband K, Odell EW. Predicting malignant progression in clinically high-risk lesions by DNA ploidy analysis and dysplasia grading. *Sci Rep.* 2018;8(1):15874.
- Yang SW, Lee YS, Chang LC, Hwang CC, Luo CM, Chen TA. Clinical characteristics of narrow-band imaging of oral erythroplakia and its correlation with pathology. *BMC Cancer.* 2015;15:406.
- Kim DH, Lee J, Lee MH, Kim SW, Hwang SH. Efficacy of chemiluminescence in the diagnosis and screening of oral cancer and precancer: a systematic review and meta-analysis. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2020;29:S1808-8694(20)30110-5.
- Yang SW, Lee YS, Chang LC, Hsieh TY, Chen TA. Outcome of excision of oral erythroplakia. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2015;53(2):142-7.

9

Maladie du greffon contre l'hôte

Božana Lončar Brzak¹

Barbara Carey²

Vlaho Brailo¹

1. Service de médecine orale, École de médecine dentaire,
Université de Zagreb, Zagreb, Croatie

2. Service de médecine orale, Guy's & St Thomas' NHS
Foundation Trust, Londres, Royaume-Uni

9.1. Définition

La maladie du greffon contre l'hôte (GVHD) est une affection immunologique qui peut se développer après une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques (HSCT) [1, 2]. C'est la principale cause de morbidité sans récurrence et de mortalité dans ce groupe de patients [3, 4]. L'incidence et la prévalence de la GVHD sont en augmentation en raison des indications cliniques toujours plus nombreuses pour un traitement par HSCT et des temps de survie et de suivi des patients plus longs [2]. La GVHD est un indicateur de succès du traitement, car l'« effet du greffon contre la tumeur » (GVT) réduit le risque de récurrence maligne [5-8]. Ainsi, le GVT et la GVHD chronique s'équilibrent, permettant des résultats optimaux [7, 8]. L'objectif de ce chapitre est de présenter l'épidémiologie, les caractéristiques cliniques, le diagnostic et la prise en charge de la maladie du greffon contre l'hôte orale.

9.2. Épidémiologie

La GVHD se développe chez 40 à 60 % des patients ayant subi une HSCT allogénique [1, 2]. Les enfants sont les plus touchés. C'est une cause majeure de morbidité [3,4]. Elle est fatale dans environ 15 % de cas [3]. Les deux formes, aiguë (aGVHD) et chronique (cGVHD) peuvent présenter des signes oraux (25 à 80 % des cas de GVHD chronique [5],

incidence inconnue pour la GVHD aiguë, en raison de la rareté des cas). Plus de 70 % des patients souffrant de cGVHD voient leur cavité buccale affectée [9, 10].

9.3. Tableau clinique

La GVHD est une maladie multisystémique avec une forme aiguë et une forme chronique. Elle requiert une prise en charge pluridisciplinaire [5]. Une classification antérieure de la GVHD définissait le type selon le temps écoulé avant la présentation des symptômes. Dans le cas de GVHD aiguë, ils se présentaient dans les 100 jours suivant la HSCT. L'Institut national de la Santé américain (NIH) a suggéré en 2005 que le diagnostic de la GVHD chronique ou aiguë repose sur les signes cliniques et les caractéristiques pathologiques [11, 12]. La GVHD aiguë peut être considérée comme classique (si elle survient dans les 100 jours suivant la HSCT), tardive, récurrente ou persistante (si elle survient après cette période), ce qui peut arriver chez les patients qui suivent un traitement non myélo-ablatif [5, 13].

De la même façon, la GVHD chronique peut être considérée comme classique (sans chevauchement, mais avec quelques caractéristiques de l'aGVHD) ou comme un syndrome de chevauchement (si elle présente des caractéristiques des GVHD chronique et aiguë en même temps, par exemple chez les patients qui reçoivent des perfusions de lymphocytes de donneurs) [5, 12].

La GVHD aiguë affecte principalement la peau, le foie et le tractus gastro-intestinal. Les lésions cutanées sont généralement les premiers signes visibles de la maladie [14]. L'aGVHD touche rarement la muqueuse buccale. Le cas échéant, les lésions ne sont pas spécifiques [15]. Elles se présentent sur la muqueuse buccale ou sur les lèvres, sous la forme de gingivites, mucosites, érythème ou ulcération [12]. Dans les cas de syndrome de chevauchement, les lésions buccales peuvent se présenter sous la forme de changements hyperkératosiques semblables à un lichen plan.

La sévérité d'une aGVHD est classée de I à IV, selon les différents degrés d'affections cutanées, hépatiques et gastro-intestinales. L'aGVHD de grade I présente le meilleur pronostic de survie [16, 17].

La GVHD chronique peut se manifester selon l'un des trois modèles suivants : 1) apparition *de novo* chez un patient qui n'avait pas de lésions antérieures dues à une GVHD aiguë ; 2) apparition *quiescente* après la disparition complète des lésions dues à une GVHD aiguë ; et 3) apparition progressive lorsque la GVHD chronique suit immédiatement une GVHD aiguë [18, 19]. Elle peut affecter un ou plusieurs organes, mais les plus touchés sont la peau, les yeux, la cavité buccale, le tractus gastro-intestinal, le foie et les poumons [5].

Si elle affecte la cavité buccale, la cGVHD peut se classer comme une cGVHD de la muqueuse buccale, une maladie des glandes salivaires et une maladie scléreuse [2, 10, 20].

La maladie de la muqueuse buccale présente des stries blanches, un érythème et des ulcères, le plus souvent sur la muqueuse buccale ou les côtés de la langue (Figure 9.1). Ce sont des lésions douloureuses qui affectent l'alimentation (nourriture et boisson). Dans la gencive, les lésions se manifestent sous la forme d'érythèmes et de desquamation, avec ou sans stries blanches (Figure 9.2). Ces lésions sont également douloureuses et peuvent nuire à l'hygiène bucco-dentaire [10, 20].



Figure 9.1. Lésion ulcérate de la muqueuse buccale chez un patient atteint de GVHD chronique



Figure 9.2. Atteinte gingivale se manifestant par un érythème et des stries chez un patient atteint de cGVHD.

Un cGVHD des glandes salivaires peut toucher les glandes principales comme les accessoires. On peut également retrouver des mucocèles, généralement assez petits, en groupe et non induits par un traumatisme, typiquement sur le palais mou, mais ils peuvent aussi apparaître à d'autres endroits de la muqueuse buccale. Après rupture, ils peuvent laisser des résidus qui peuvent être sensibles. La GVHD chronique des glandes salivaires principales provoque des changements qualitatifs et quantitatifs de la salive, conduisant généralement à une hyposalivation remarquable [10, 21]. Les glandes peuvent également gonfler ou être douloureuses [15].

La forme scléreuse de la GVH chronique peut affecter la peau du visage et la cavité buccale. Elle peut se manifester par une restriction de l'ouverture buccale, une perte d'élasticité des lèvres et une limitation des mouvements de la langue.

Une fibrose sévère peut entraîner une diminution de la profondeur du vestibule et des atteintes parodontales qui nuisent considérablement à la fonction orale. L'hygiène et les soins bucco-dentaires peuvent être gravement compromis [2, 10, 20].

Il est important d'évaluer la GVHD orale chronique pour la pratique et la recherche cliniques. Le groupe de travail du NIH dédié à la cGVHD a proposé en 2005 un système de notation [21], qui a été révisé en 2014 [22]. Il inclut trois types de manifestations orales (érythème, lésions lichénoïdes et ulcères) qui peuvent être classées en trois niveaux d'activité (léger, modéré, sévère) (voir Tableau 9.1).

Érythème	Absence	0	Léger ou modéré (< 25 %)	1	Modéré (≥ 25 %) à sévère (≤ 25 %)	2	Sévère (≥ 25 %)	3
Lésions lichénoïdes	Absence	0	Changements semblables à un lichen (< 25 %)	1	Changements semblables à un lichen (25–50 %)	2	Changements semblables à un lichen (> 50 %)	3
Ulcères	Absence	0			Présence d'ulcères (≤ 20 %)	3	Ulcérations sévères (> 20 %)	6
Score total des changements de la muqueuse								

Tableau 9.1 Notation des lésions liées à la cGVHD orale (adaptée de Lee et coll., 2015 [22]).

9.4. Diagnostic

Le diagnostic de GVHD aiguë est établi sur la base des antécédents et de l'examen clinique du patient présentant une atteinte de la peau, du foie et du tractus gastro-intestinal dans les 100 jours suivant une HSCT et ne répondant pas aux critères de diagnostic de la GVHD chronique. Le diagnostic repose sur l'exclusion des autres pathologies et sur la coexistence d'une GVHD aiguë touchant d'autres organes (peau, foie, intestins) [15]. Ce dernier cas échéant, les patients sont classés dans la catégorie de la GVHD aiguë classique. Certains patients peuvent développer des signes de GVHD aiguë au-delà de 100 jours après la HSCT, sans signes cliniques de GVHD chronique. Ces patients-là sont classés dans la catégorie des aGVHD persistantes, récurrentes ou tardives.

Les patients présentant au moins un signe distinctif de la cGVHD sans signe d'aGVHD sont classés comme GVHD chronique classique. Les patients présentant à la fois des signes d'aGVHD et de cGVHD sont classés dans le syndrome de chevauchement [23]. Le Tableau 9.2 présente les différences de diagnostic entre l'aGVHD et la cGVHD.

Si les lésions de la cGVHD orale ont une présentation lichénoïde typique, le diagnostic peut être établi cliniquement. Dans les cas se présentant sous forme d'érythème, d'ulcération ou de plaque blanche et en l'absence de stries blanches typiques, une biopsie est nécessaire pour établir le diagnostic [11, 22] et exclure les autres pathologies. Le diagnostic différentiel de la GVHD orale inclut les infections virales et fongiques (généralement herpès, candidose), l'érythème polymorphe [10], le lichen plan, les réactions lichénoïdes et le lupus discoïde. Les résultats histopathologiques de la cGVHD de la muqueuse orale comprennent une inflammation de type lichénoïde, une exocytose leucocytaire et une apoptose des kératinocytes.

Les résultats histopathologiques de la cGVHD des glandes salivaires montrent une infiltration lymphocytaire périductale intralobulaire (souvent accompagnée d'une fibrose) et une exocytose de lymphocytes dans les canaux intralobulaires et les acini [24].

9.5. Prise en charge

L'objectif du traitement de la GVHD orale est de soulager les symptômes pour permettre le bon fonctionnement de la fonction buccale. Les topiques sont les mêmes pour la GVHD chronique ou aiguë. La thérapie par topiques est le meilleur traitement pour la cGVHD affectant la cavité buccale. Elle peut également être utilisée en combinaison avec une thérapie systémique. La meilleure thérapie systémique est celle par corticostéroïdes, avec ou sans utilisation de cyclosporine [25]. De nouvelles options de traitement ont vu le jour, dont notamment le traitement avec ibrutinib, ruxolitinib, imatinib, rituximab ou sirolimus [15, 26].

9.6. cGVHD de la muqueuse buccale

Le traitement de première ligne de la cGVHD de la muqueuse buccale comprend des corticostéroïdes en topiques et des inhibiteurs de la calcineurine, tels que le tacrolimus. Les corticostéroïdes topiques, de puissance variable, peuvent être appliqués plusieurs fois par jour sous forme de solution, de gel, de crème ou de pommade. Les injections intralésionnelles de corticostéroïdes (par ex. l'acétonide de triamcinolone) sont utiles pour les ulcérations locales persistantes qui résistent au traitement. Le tacrolimus en topique peut être utilisé en thérapie complémentaire. En pommade (0,03 et 0,1 %), il est recommandé pour les lésions affectant les lèvres, tandis que sa forme en solution est plus adaptée pour les zones intra-orales [5].

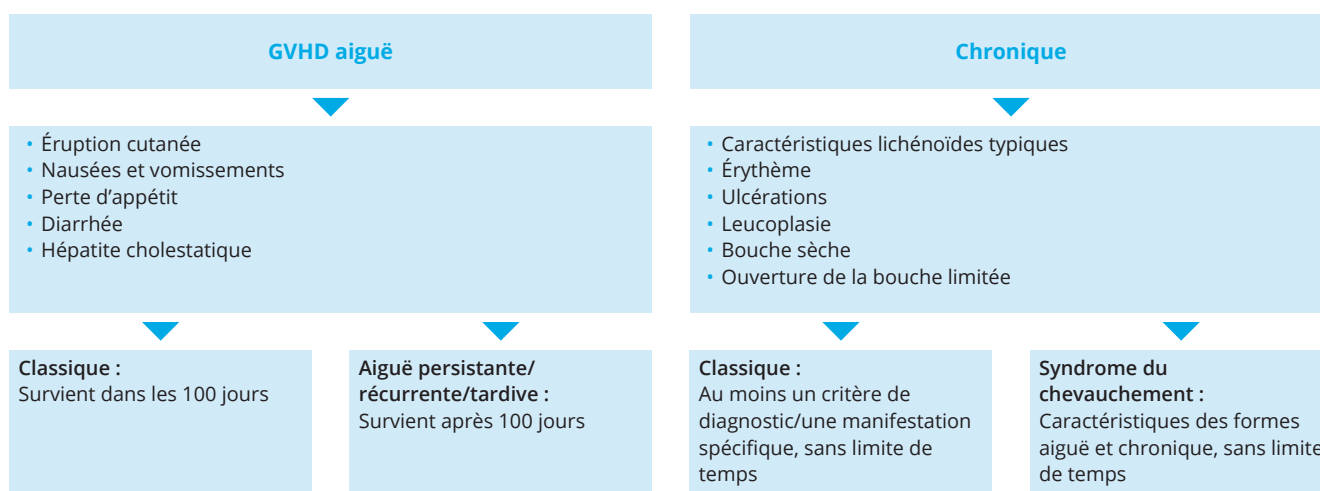


Tableau 9.2 GVHD chronique et aiguë [15]

Les douleurs dans la bouche peuvent être contrôlées par des agents anesthésiques topiques, comme la lidocaïne sous forme visqueuse, ou par des analgésiques systémiques, notamment des opioïdes [27]. L'hygiène bucco-dentaire est difficile à maintenir ; vous devez conseiller aux patients d'utiliser un dentifrice pH neutre et d'éviter ceux parfumés à la menthe, qui peuvent favoriser l'irritation. Si les lésions sont douloureuses, conseillez-leur également d'utiliser une brosse à dents aux poils ultra souples [15].

Les quelques données dont nous disposons ont montré que la thérapie laser de faible niveau, la thérapie par laser CO2 et la photothérapie intra-orale par UVA ou UVB permettaient de soulager les douleurs liées aux lésions dues à une cGVHD orale [5, 15, 28]. D'autres études sont nécessaires pour déterminer l'efficacité de ces thérapies en tant que traitement.

9.7. cGVHD des glandes salivaires

Le traitement consiste en une stimulation gustative et mécanique des glandes salivaires et en l'utilisation de lubrifiants oraux pour remplacer la salive. Un traitement systémique aux agonistes cholinergiques (par ex. pilocarpine 5–10 mg, trois à quatre fois par jour, ou céviméline 15–30 mg, deux à trois fois par jour) peut aider [29]. Vous devez en outre préconiser l'application de fluorure en topique pour prévenir la déminéralisation des dents. Le patient doit être mis au courant de l'importance de consommer de la nourriture non cariogène et de se rincer la bouche après chaque repas [10, 15].

9.8. cGVHD orale scléreuse

Les changements scléreux sont généralement progressifs et irréversibles. Le patient doit réaliser des exercices de physiothérapie tous les jours, pour améliorer la souplesse des tissus périoraux. On peut opter pour un traitement systémique, mais, dans certains cas, un traitement chirurgical peut s'avérer nécessaire.

Les différents traitements de la cGVHD orale sont résumés dans le Tableau 9.3.

cGVHD de la muqueuse buccale		
Corticostéroïdes topiques		
<ul style="list-style-type: none"> • Clobetasol propionate 0,05 % • Acétonide de fluocinolone 0,01–0,05 % • Acétonide de triamcinolone 0,1–0,5 % • Tacrolimus 0,1 % solution • Tacrolimus 0,1 % pommade, 2 fois/jour 2–3 fois/jour 	<ul style="list-style-type: none"> • 2–3 fois/jour • Suivi tous les 15 jours pour évaluer la réponse au traitement 	<ul style="list-style-type: none"> • Il est préférable d'utiliser des crèmes ou pommades pour traiter les lésions intra-orales localisées • On peut utiliser des bains de bouches pour les lésions étendues ou multiples, ou celles qui sont difficiles d'accès pour une application en gel • Les lésions gingivales peuvent être traitées à l'aide de gouttières personnalisées
Corticostéroïdes intralésionnels		
<ul style="list-style-type: none"> • Acétonide de triamcinolone 10–40 mg/ml 	<ul style="list-style-type: none"> • Injecter directement dans le tissu conjonctif sous-épithélial, juste sous la lésion, depuis la muqueuse saine adjacente • Envisager le recours à une anesthésie locale (0,5 ml de lidocaïne à 2 %) dans la solution • Répéter toutes les 1 à 4 semaines 	<ul style="list-style-type: none"> • Pour les lésions ulcératives localisées réfractaires et symptomatiques
Corticostéroïdes systémiques		
<ul style="list-style-type: none"> • Prednisone 0,5–1,0 mg/kg/jour 	<ul style="list-style-type: none"> • Jusqu'à obtention d'une réponse thérapeutique* 	<ul style="list-style-type: none"> • Tableau clinique initial sévère et/ou ulcère ou érythème généralisé • Pour le traitement des lésions résistantes/récalcitrantes ou des maladies résistantes/récalcitrantes qui affectent plusieurs endroits, dont la cavité buccale

cGVHD des glandes salivaires		
<ul style="list-style-type: none"> • Xérostomie • Caries dentaires • Candidose 	<ul style="list-style-type: none"> • Stimulants salivaires (chewing gum/ bonbons), agents humectant pour la bouche, thérapie par sialogogues <ul style="list-style-type: none"> • Pilocarpine 5 mg 3 fois par jour • Céviméline 30 mg 3 fois par jour • Bonne hygiène bucco-dentaire • Éviter la nourriture et les boissons sucrées • Traitement par fluorure en topique, thérapie de reminéralisation • Visites régulières chez un dentiste • Fluconazole • Prothèse désinfectante amovible à mettre la nuit 	<ul style="list-style-type: none"> • Chewing gum/bonbon sans sucre ou au xylitol • Sialogogues (jusqu'à 8 à 12 semaines avant d'être efficaces) • Éviter les sialogogues chez les patients souffrant de maladies pulmonaires • La thérapie par corticostéroïdes topiques augmente le risque de candidose • Prophylaxie antifongique pour la candidose récurrente
cGVHD orale scléreuse		
	<ul style="list-style-type: none"> • Exercices de physiothérapie • Thérapie par injection intralésionnelle de stéroïdes • Chirurgie pour supprimer les bandes muqueuses 	<ul style="list-style-type: none"> • La maladie est généralement progressive, elle nécessite une thérapie à vie

Tableau 9.3 Résumé des options de traitement de la GVHD

9.9. Complications

Les patients développent souvent une candidose en raison de la sécheresse de la bouche, de l'immunosuppression et de la prophylaxie antimicrobienne. Un traitement antifongique prophylactique doit être administré aux patients présentant des facteurs de risque. Dans les cas où une candidose buccale se développe, elle doit être traitée par antifongiques systémiques, (généralement le fluconazole) [10].

Il est également possible que les patients présentent des récurrences des infections au HSV, souvent avec des présentations atypiques. Les antiviraux systémiques (acyclovir) sont le traitement le plus indiqué.

Après une HSCT, les patients présentent un plus grand risque de développer un second cancer primaire. Le risque de cancer de la bouche est six fois plus élevé chez les patients atteints de cGVHD que dans la population générale. Le risque d'apparition du cancer augmente à mesure que le temps s'écoule depuis la greffe.

Le délai moyen de développement d'un cancer de la bouche après une HSCT est de 6 à 8 ans. Le NIH recommande que les patients réalisent un dépistage deux fois par an [30]. Dans les cas où un cancer de la bouche s'est développé, le suivi doit être prolongé en raison du risque de récurrence [31].

Conclusion

La plupart du temps, la cGVHD présente des signes oraux. Le traitement sert à soulager les symptômes, à préserver la fonction orale et à améliorer la qualité de vie. En raison du risque accru de développement de caries dentaires et de cancers de la bouche, il est recommandé d'instaurer un suivi sur le long terme, avec un dépistage de la muqueuse buccale tous les six mois.

Références

- Treister N, Schubert MS, Fall-Dickson JM. Oral chronic graft vs host disease. In: Vogelsang GB, Pavletic SZ, eds. *Chronic Graft-Versus-Host Disease: Interdisciplinary Management*. New York: Cambridge University; 2009:182-198.
- Mays JW, Fassil H, Edwards DA, Pavletic SZ, Bassim CW. Oral chronic graft-versus-host disease: current pathogenesis, therapy, and research. *Oral Dis*. 2013;19(4):327-346.
- Jagasia M, Arora M, Flowers ME, et al. Risk factors for acute GVHD and survival after hematopoietic cell transplantation. *Blood* 2012;119(1):296-307.
- Atkinson K, Horowitz MM, Gale RP, et al. Risk factors for chronic graft-versus-host disease after HLA-identical sibling bone marrow transplantation. *Blood* 1990;75(12):2459-64.
- Kuten-Shorrer M, Woo SB, Treister NS. Oral graft-versus-host disease. *Dent Clin North Am*. 2014;58(2):351-68.
- Blazar BR, Murphy WJ, Abedi M. Advances in graft-versus-host disease biology and therapy. *Nat Rev Immunol* 2012;12(6):443-58.
- Weiden PL, Sullivan KM, Flournoy N, et al. Antileukemic effect of chronic graft-versus-host disease: contribution to improved survival after allogeneic marrow transplantation. *N Engl J Med* 1981;304(25):1529-33.
- Schubert MM, Correa ME. Oral graft-versus-host disease. *Dent Clin North Am* 2008;52(1):79-109 viii-ix.
- Treister NS, Cook EF Jr, Antin J, et al. Clinical evaluation of oral chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008;14(1):110-5.
- Treister N, Duncan C, Cutler C, et al. How we treat oral chronic graft-versus-host disease. *Blood* 2012;120(17):3407-18.
- Jagasia MH, Greinix HT, Arora M, et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus host disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group report. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21(3):389-401.e1.
- Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, et al. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report. *Biol Blood Marrow Transplant* 2005;11(12):945-56.
- Mielcarek M, Martin PJ, Leisenring W, et al. Graft-versus-host disease after nonmyeloablative versus conventional hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2003;102(2):756-62.
- Elad S, Aljotawi O, Zadik Y. Oral graft-versus-host disease: a pictorial review and a guide for dental practitioners. *Int Dent J*. 2020 Jun 28. doi: 10.1111/idj.12584.
- Przepiorka D, Weisdorf D, Martin P, et al. 1994 Consensus Conference on Acute GVHD Grading. *Bone Marrow Transplant* 1995;15(6):825-8.
- Dignan FL, Clark A, Amrolia P, et al. Diagnosis and management of acute graft-versus-host disease. *Br J Haematol* 2012;158(1):30-45.
- Shulman HM, Sale GE, Lerner KG, et al. Chronic cutaneous graft-versus-host disease in man. *Am J Pathol* 1978;91(3):545-70.
- Lee SJ, Vogelsang G, Flowers ME. Chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2003;9(4):215-33.
- Imanguli MM, Alevizos I, Brown R, et al. Oral graft-versus-host disease. *Oral Dis* 2008;14(5):396-412.
- Meier JK, Wolff D, Pavletic S, et al. Oral chronic graft-versus-host disease: report from the International Consensus Conference on Clinical Practice in cGVHD. *Clin Oral Investig* 2011;15(2):127-39.
- Pavletic SZ, Martin P, Lee SJ, et al. Measuring therapeutic response in chronic graft-versus-host disease: National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: IV. Response Criteria Working Group report. *Biology of blood and marrow transplantation: journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* 2006;12(3):252-66.
- Lee SJ, Wolff D, Kitko C, et al. Measuring therapeutic response in chronic graft-versus-host disease. national institutes of health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: IV. The 2014 Response Criteria Working Group Report. *Biol Blood Marrow Transpl* 2015;21(6):984-99.
- Margaix-Muñoz M, Bagán JV, Jiménez Y, Sarrión MG, Poveda-Roda R. Graft-versus-host disease affecting oral cavity. A review. *J Clin Exp Dent*. 2015;7(1):e138-45.
- Shulman HM, Kleiner D, Lee SJ, et al. Histopathologic diagnosis of chronic graft-versus-host disease: National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: II. Pathology working group report. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006;12(1):31-47.
- Fall-Dickson JM, Cordes S, Berger AM. Oral complications. In: DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, eds. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 11th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2019:2094-2108.
- Jaglowski SM, Blazar BR. How ibrutinib, a B-cell malignancy drug, became an FDA-approved second-line therapy for steroid-resistant chronic GVHD. *Blood Adv*. 2018;2(15):2012-2019.
- Fall-Dickson JM, Pavletic SZ, Mays JW, Schubert MM. Oral Complications of Chronic Graft-Versus-Host Disease. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2019;2019(53):lgz007.
- Treister N, Li S, Lerman MA, et al. Narrow-band UVB phototherapy for management of oral chronic graft-versus-host disease. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2015;31(2):75-82.
- Elad S, Jensen SB, Raber-Durlacher JE, et al. Clinical approach in the management of oral chronic graft-versus-host disease (cGVHD) in a series of specialised medical centers. *Support Care Cancer* 2015;23(6):1615-22.
- Carpenter PA, Kitko CL, Elad S, et al. National institutes of health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: V. The 2014 Ancillary Therapy and Supportive Care Working Group Report. *Biol Blood Marrow Transpl* 2015;21(7):1167-87.
- Elad S, Zadik Y, Zeevi I, et al. Oral cancer in patients after hematopoietic stem-cell transplantation: long-term follow-up suggests an increased risk for recurrence. *Transplantation* 2010;90(11):1243-4.

10

Fibrose orale sous-muqueuse (FOSM)

Vignesh Eswara Murthy¹

Barbara Carey¹

Richard Cook²

Michael Escudier²

Rui Albuquerque^{1,2}

1. Service de médecine orale, Guy's & St Thomas' NHS Foundation Trust, Londres, Royaume-Uni

2. Faculté de dentisterie et des sciences orales et cranio-faciales, King's College, Londres, Royaume-Uni

La fibrose orale sous-muqueuse (FOSM) est une maladie chronique, progressive et cicatricielle qui touche la muqueuse buccale et, souvent, la partie supérieure de l'œsophage. Elle a été décrite pour la première fois en 1952 par Schwartz, qui l'a alors nommée « mucosa oris atrophique idiopathique ». Le terme de « fibrose orale sous-muqueuse » a été utilisé pour la première fois par Joshi, en 1953. Les premiers cas ont été détectés sur le sous-continent indien à partir du milieu du XX^e siècle [1]. L'objectif de ce chapitre est de présenter la FOSM de la manière la plus exhaustive possible, en abordant notamment l'épidémiologie, les caractéristiques cliniques, le diagnostic et la prise en charge de la maladie.

10.1. Définition

Il n'existe pas de définition acceptée au niveau global de la FOSM. Les définitions plus récentes visent à fournir des informations sur l'étiologie, l'épidémiologie et les caractéristiques cliniques de la maladie. EN 1966, Pindborg a décrit la FOSM comme une « maladie chronique insidieuse qui peut affecter n'importe quelle partie de la cavité buccale, voire parfois le pharynx » [2]. En 2019, Brad l'a quant à lui définie comme une « maladie chronique, précancéreuse et souvent invalidante qui se caractérise par une fibrose progressive lente de la cavité buccale et de l'oropharynx ». En 2007, Langdon l'avait définie comme une « maladie progressive par laquelle des bandes fibreuses se forme sous la muqueuse buccale » (Brad, 2019) (Langdon, 2007). Toutes ces définitions sont similaires sur certains points. Elles mettent toutes en avant certains aspects omniprésents des caractéristiques cliniques et de l'étiologie de la maladie, et notamment sa nature chronique et progressive. Une définition plus complète décrit la FOSM comme une « maladie chronique et progressive qui altère la fibroélasticité de la sous-muqueuse buccale. Elle est très présente en Inde et en Asie du Sud-Est, mais plutôt rare ailleurs dans le monde. Elle se caractérise par une sensation de brûlure et une douleur dans la cavité buccale, une perte du goût, la présence de bandes fibreuses blanchâtres et un raidissement de la muqueuse buccale et de l'oropharynx, conduisant à un trismus et à une réduction progressive de la capacité à ouvrir la bouche. Elle présente un risque accru de développer un carcinome épidermoïde (3-19 %) » [2]. Elle est généralement associée à la mastication de noix d'arec (une partie du bétel), mais l'étiologie exacte reste inconnue, et il n'existe à l'heure actuelle aucun traitement réellement efficace.

10.2. Étiopathogénie

La fibrose orale sous-muqueuse est majoritairement associée à la mastication de noix d'arec. La noix d'arec, ou de bétel, est une noix qui provient de l'areca. On a observé que le développement d'une FOSM dépendait de la quantité, de la fréquence et de la durée de la mastication [4]. La mastication de la noix d'arec (ou bétel ou paan, également) est une habitude très répandue sur le sous-continent indien et en raison des mouvements de population, elle est également de plus en plus fréquente dans les pays occidentaux. Certaines façons de préparer la noix d'arec incluent d'y ajouter du tabac ou d'autres carcinogènes connus. La noix d'arec seule est déjà reconnue comme un carcinogène, car elle contient certains tanins et alcaloïdes cytotoxiques et génotoxiques. La chaux éteinte, qui est un ingrédient que l'on retrouve assez souvent dans les préparations de noix d'arec, contient une dose élevée d'arsenic. Les hindouistes croient que la noix d'arec est un ingrédient divin. Elle est consommée pour ses propriétés pensées comme médicales. On dit également qu'elle a des propriétés aphrodisiaques, qu'elle a un effet bénéfique sur l'hygiène bucco-dentaire, qu'elle réduit l'halitose et que c'est un stimulant salivaire qui favorise la digestion. On croit également qu'elle permet de stabiliser la glycémie chez les patients diabétiques. L'arécoline est un alcaloïde qui traverse facilement la barrière hémato-encéphalique et qui pourrait être responsable de l'addiction à la mastication de noix d'arec dont elle est extraite. Ses effets physiologiques les plus communs sont une euphorie, une plus grande conscience et une meilleure productivité. Le Centre international de Recherche sur le Cancer a classé la noix d'arec comme un carcinogène de groupe 1 [5, 6].

On pense également qu'il existe une prédisposition génétique associée à certains sous-types et haplotypes de HLA (A10/DR3). La malnutrition, l'anémie et les carences hématologiques sont associées à une atrophie de la muqueuse buccale et à un potentiel accru de synthèse du collagène [3]. La capsaïcine, un composant actif de certains piments, peut provoquer une réaction allergique ou hypersensible qui peut favoriser l'apparition d'une fibrose [3].

La fibrose orale sous-muqueuse se caractérise par une accumulation anormale de collagène. Les alcaloïdes présents dans la noix d'arec, et notamment l'arécoline, provoquent une prolifération des fibroblastes. Les arômes ajoutés aux préparations de la noix d'arec, comme les tanins, peuvent en plus inhiber l'activité des collagénases. En progressant, la maladie remplace le collagène de type 1, facilement dégradable, par du collagène de type 3 plus résistant, et inhibe l'action des phagocytes du collagène. L'arécoline est le facteur étiologique le plus fréquent de cette inhibition, car il empêche l'activité des lymphocytes T. En outre, le cuivre libéré lors de la mastication de noix d'arec provoque la régulation positive de l'enzyme lysyl oxydase, ce qui favorise la réticulation du collagène et des molécules d'élastine. On observe alors une expression accrue de la cytokine fibrogénique, et de nombreux scientifiques considèrent l'activation de la TGF- β comme l'événement principal au niveau moléculaire, qui a pour effet d'augmenter la production et la fibrose du collagène [7]. Parfois, la FOSM est associée à la formation de vésicules, mais les changements caractéristiques sont une réaction inflammatoire juxta-épithéliale suivie de changements fibroélastiques et d'une atrophie de l'épithélium buccal, ce qui provoque les séquelles cliniques classiques [5, 7, 8].

Certains prélèvements histopathologiques présentent quelques caractéristiques de la FOSM, comme une atrophie ou un affinement de l'épithélium, une hyalinisation juxta-épithéliale et du collagène de densité variable, ainsi qu'une fibrose de la lamina propria et des fibrilles d'ancrage [9].

10.3. Épidémiologie

La fibrose orale sous-muqueuse est surtout présente sur le sous-continent indien et en Asie du Sud-Est (Taiwan, Chine, Bangladesh, Malaisie, Singapour, Thaïlande et Sri Lanka). Des cas ont également été signalés en Afrique du Sud et en Arabie Saoudite. Elle affecte également les populations asiatiques des États-Unis, du Royaume-Uni et d'autres pays développés. On peut donc dire que c'est un problème de santé global. En 1996, le nombre de cas dans le monde était estimé à 2,5 millions. Les symptômes de la FOSM ont tendance à se développer entre 30 et 50 ans, mais on en a déjà observé chez des patients de onze ans [10, 11]. Pour des raisons qu'on ignore à l'heure actuelle, la maladie présente une prédominance féminine.

10.4. Tableau clinique

En 2012, More a classé la FOSM en quatre stades qui comprennent une phase éruptive, puis fibrotique. La phase éruptive peut être associée à la formation de vésicules, avec assez souvent une sensation de brûlure et un inconfort dans la cavité buccale. La texture de la muqueuse buccale commence à changer, elle perd de sa souplesse. La dépigmentation de la muqueuse progresse, elle commence à blanchir. Une pétéchie de la muqueuse peut se développer, ainsi qu'une pigmentation mélanotique, une ulcération et des zones érythémateuses [3, 12].

Au deuxième stade, une fibrose se développe au niveau des vésicules et des ulcérations lorsqu'ils guérissent. Des bandes fibreuses verticales et circulaires, palpables dans la muqueuse buccale et/ou l'oropharynx, se développent, avec ou sans stomatite. Des bandes plus fines par rapport à ces bandes palpables peuvent déjà apparaître dans les stades précédents [4].

Au stade trois, des bandes fibreuses palpables peuvent se développer dans n'importe quelle partie de la cavité buccale, avec ou sans stomatite [3]. Le stade quatre regroupe tous les signes cliniques précédents ainsi que le développement d'une affection potentiellement maligne ou d'un carcinome épidermoïde oral [3].

Les signes spécifiques des stades deux à quatre sont le trismus, la dépigmentation de la gencive, l'atrophie de la lèvre et la dépapillation de la langue. On peut également observer des changements dans l'esthétique du visage, notamment un affaissement des joues qui n'est pas corrélé à l'âge ou à l'état nutritionnel. Les cas sévères peuvent développer des troubles de la parole et de l'audition. À un stade avancé, la FOSM a un impact important sur la qualité de vie.

Certains scientifiques ont également décrit une classification fonctionnelle de la FOSM basée sur l'ouverture buccale inter-incisive : stade 1 égale ou supérieure à 35 mm, stade 2 entre 25 et 33 mm, stade 3 entre 15 et 25 mm et stade 4 moins de 15 mm.

Il existe d'autres classifications, mais celle de 2012 a déjà été adaptée en Inde et est un outil de communication efficace entre les médecins [13].



Figure 10.1. Blanchiment de la muqueuse buccale gauche et droite avec leucoplasie et signes de présence de bandes fibreuses, plus prononcées sur la muqueuse buccale droite. La dépigmentation est très visible au niveau de la muqueuse labiale supérieure et inférieure.

Le potentiel malin de la maladie a été découvert en 1956 par Paymaster [14]. Les taux de transformation maligne sont très variables d'une région géographique à l'autre, mais de manière générale, il est plus élevé en Inde que dans les autres pays. Cela peut peut-être s'expliquer par la composition des préparations à base de noix d'arec. Des études réalisées à Taiwan ont montré qu'on n'ajoutait pas de produits à base de tabac à la noix d'arec, ce qui pourrait expliquer le faible taux de transformation maligne dans ce pays. Le taux de transformation maligne moyen est estimé entre 1 et 9 %. On observe un taux de transformation maligne plus élevé chez les patients souffrant d'une leucoplasie orale concomitante. Les cancers de la bouche découlant d'une FOSM peuvent être plus comme moins agressifs que ceux découlant d'une autre lésion de la cavité buccale [15, 16]. De nombreuses études ont tenté de lier des éventuels marqueurs moléculaires au développement d'un cancer de la bouche, afin de mieux comprendre le mécanisme de la transformation maligne [16].

10.5. Diagnostics différentiels

À un stade précoce, la fibrose orale sous-muqueuse peut être mal diagnostiquée. Les patients peuvent se plaindre d'une sensation de brûlure accompagnée d'une atrophie de la muqueuse, ce qui peut être confondu avec une dysesthésie orale, avec ou sans facteur contributif sous-jacent (carence en hématiniques ou anémie). Il est crucial de déterminer ses antécédents médicaux et ses habitudes récréatives. La FOSM peut présenter des caractéristiques similaires à d'autres affections orales à potentiel malin, comme le lichen plan oral [3].

La sclérodémie est une maladie auto-immune qui affecte la peau, les organes internes et les vaisseaux sanguins. Elle se caractérise par une sclérose diffuse de la peau et des autres tissus conjonctifs. Elle peut également présenter des bandes fibreuses dans la muqueuse buccale et un trismus progressif. Cependant, les patients souffrant de sclérodémie présenteront également des symptômes extra-oraux. Le diagnostic de la sclérodémie peut être appuyé par imagerie microvasculaire ou un test pour détecter la présence d'anticorps [17].

10. Fibrose orale sous-muqueuse (FOSM)

Les amyloses se caractérisent par un dépôt de protéines amyloïdes (fibreuses) dans les tissus. La forme systémique peut présenter une macroglossie ou un trismus progressif. Il faut donc réaliser une anamnèse précise du patient, une prise de sang et une biopsie pour appuyer le diagnostic d'une amylose [18]. Aux stades avancés, la FOSM peut ressembler à un carcinome épidermoïde orale, une leucoplasie ou une érythroplasie.

10.6. Diagnostic

Il convient de connaître le plus précisément possible les habitudes récréatives du patient pour appuyer le diagnostic de la fibrose orale sous-muqueuse. La maladie étant potentiellement maligne, il faut obligatoirement réaliser des biopsies incisionnelles ; en effet, une analyse histopathologique peut aider à déterminer l'avancement de la maladie. Toutefois, le traumatisme consécutif à la procédure peut faire empirer la fibrose, et donc par extension le trismus. Certains biomarqueurs, comme l'ARNm, peuvent aider à déterminer le stade de la maladie, et l'analyse génétique des prélèvements peut permettre de prédire une future transformation maligne. L'hématoxyline et l'éosine sont les colorations les plus communément utilisées pour diagnostiquer la FOSM, mais on peut également utiliser des colorations spéciales, comme la coloration de Van Gieson, pour prouver la présence de collagène dans la lamina propria et sous la muqueuse [19].

Les techniques biochimiques et biomoléculaires ne sont généralement pas recommandées. On a établi un lien entre le taux de cuivre dans le sang et le degré de sévérité de la FOSM. Il peut être pertinent de demander une analyse sérologique pour exclure certains diagnostics différentiels, comme l'anémie ou la sclérodermie [19].

La procédure standard recommandée pour le diagnostic reste de réaliser un examen oral conventionnel et une biopsie [20].

10.7. Prise en charge

Les patients doivent être sensibilisés aux risques liés à la mastication de la noix d'arec, à son rôle dans l'étiopathogénie et au risque de transformation maligne. Il faut également les encourager à cesser cette habitude. La FOSM est très présente de par le monde, et la prévention à cette maladie est l'une des stratégies clés des gouvernements du sous-continent indien.

Des approches telles que l'interdiction des produits dérivés de l'areca et de leurs préparations ou encore l'éducation sur les effets nocifs de la mastication de la noix d'arec se sont avérées utiles pour la prévention primaire, tant au niveau individuel que des populations plus générales [3]. La FOSM se manifeste généralement tardivement, ce qui provoque un dilemme quant à la meilleure prise en charge.

10.7.1. Prise en charge conservatrice

Aux stades modérés à sévères, la fibrose orale sous-muqueuse est irréversible. Le traitement sert donc surtout à soulager les symptômes. La prise en charge conservatrice pour la réduction progressive de l'ouverture de la bouche inclut des séances de kinésithérapie. Le patient devra réaliser différents exercices pour étirer les tissus et renforcer les muscles de la mastication. On peut également fabriquer des dispositifs personnalisés pour réduire le trismus. Il faut également montrer au patient comment se masser les muscles de la mastication. L'hygiène bucco-dentaire doit également être renforcée, car les patients souffrant de FOSM ont plus tendance à présenter des maladies des dents telles que des maladies parodontales, des caries dentaires ou encore une halitose [21, 22].

On peut prescrire des produits anesthésiants aux patients qui se plaignent d'un inconfort buccal général. On a observé que les perfusions intralésionnelles de corticostéroïdes aident à réduire le trismus, mais de manière limitée [21].

D'autres traitements topiques, notamment à base d'hyaluronidase, peuvent s'avérer efficaces, et avoir un effet synergique si utilisés en combinaison avec d'autres traitements topiques. La hyaluronidase est une enzyme qui catalyse la dégradation de l'acide hyaluronique (composant du collagène). Il existe d'autres thérapies aux fibrinolytiques, notamment à base de chymotrypsine et de collagénase. L'interféron gamma est une cytokine antifibrotique reconnue. La perfusion en intralésionnelle a démontré son effet thérapeutique. L'application intralésionnelle d'extraits placentaires s'est également avérée efficace [21].

D'autres thérapies ont pour objectif de favoriser l'afflux sanguin dans la muqueuse buccale. La pentoxifylline est un médicament qui altère la physiologie des fibroblastes et favorise l'oxygénation des tissus en augmentant le flux sanguin périphérique. Elle s'est montrée efficace pour soulager les symptômes des patients souffrant de FOSM. Les bêta-adrénergiques ont un effet vasodilatateur et se sont avérés efficaces pour soulager les symptômes, également [21].

La nutrithérapie (thérapie par nutriments et micronutriments) vise à améliorer l'état nutritionnel du patient, utilisée en combinaison avec des compléments alimentaires (vitamines et minéraux). Les agents tels que le bêta-carotène et le lycopène servent à promouvoir la santé cellulaire et ont un effet protecteur contre la carcinogenèse [21].

À l'heure actuelle, aucune approche conservatrice n'est approuvée à l'échelle globale contre la FOSM. Kerr et coll. [23] ont découvert peu de preuves pour appuyer quelque recommandation pour la prise en charge de la FOSM.

10.7.2. Prise en charge chirurgicale

Une chirurgie peut être indiquée dans les cas sévères de trismus pour améliorer l'ouverture de la bouche, la fonction de mastication et la santé bucco-dentaire [21]. L'approche chirurgicale consiste généralement à retirer les tissus fibrosés. Les soins post-opératoires visent à maintenir la fonction d'ouverture de la bouche et à détendre les muscles [21].

La simple excision des bandes fibrosées risque d'exacerber la maladie, car le traumatisme iatrogène provoqué par la procédure peut entraîner une fibrose [21]. Le trismus chronique résultant de la FOSM peut entraîner des changements physiologiques dans le tendon temporal ; une greffe de peau peut aider à résoudre ce problème, par exemple une greffe de peau d'épaisseur variable après une myotomie temporale bilatérale ou une coronoïdectomie [21]. Il s'agit d'interventions chirurgicales lourdes, qui ne doivent être entreprises qu'en cas d'extrême nécessité, mais qui peuvent soulager les symptômes du trismus [21]. On peut également envisager la myotomie d'autres muscles masticateurs [21].

On peut utiliser les lambeaux naso-labiaux pour la reconstruction buccale après ces interventions [21]. Ces procédures laissent des cicatrices sur le visage, mais elle est très utilisée sur le sous-continent indien, car elle est très simple et très fiable [21].

Les chirurgies à lambeaux sont lourdes et principalement utilisées dans le traitement des carcinomes épidermoïdes oraux [21]. Le lambeau libre antébrachial radial utilise les tissus de l'avant-bras. C'est la meilleure approche chirurgicale pour le traitement des FOSM sévères récalcitrantes [21].

Pour prévenir toute récurrence après l'opération, il est essentiel que le patient reçoive des soins de kinésithérapie post-opératoire pour maintenir la fonction d'ouverture de la bouche. Les méthodes employées dans ce cas sont similaires à celles employées dans la prise en charge conservatrice [21]. Le suivi post-opératoire doit comprendre des dépistages cliniques, radiologiques et histopathologiques [21].

Conclusion

La fibrose orale sous-muqueuse est une maladie chronique progressive consécutive à la mastication de noix d'arec qui provoque une fibrose de la muqueuse buccale et, parfois, de la partie supérieure de l'œsophage. La noix d'arec et ses métabolites sont à la fois fibrogéniques et carcinogènes, et les diverses préparations de la noix d'arec contiennent pour certaines des carcinogènes supplémentaires. Le taux de transformation maligne varie selon la zone géographique. Il est compris entre 1 et 9 %. Le taux de transformation maligne dépend de la dose, de la durée et de la fréquence de la mastication de la noix d'arec, et de la consommation supplémentaire de tabac et d'alcool. Aucun protocole de prise en charge n'est accepté au niveau global à l'heure actuelle.

De manière générale, le public et les professionnels de santé ne connaissent pas très bien cette maladie, ce qui peut résulter en un diagnostic tardif. Tous les professionnels de santé jouent un rôle dans la prévention de base et la reconnaissance de la maladie [3].

Références

- Rajendran R. Oral submucous fibrosis: etiology, pathogenesis, and future research. *Bull World Health Organ.* 1994;72(6):985-96.
- Pindborg JJ, Sirsat SM. Oral submucous fibrosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1966;22(6):764-79.
- Rao NR, Villa A, More CB, Jayasinghe RD, Kerr AR, Johnson NW. Oral submucous fibrosis: a contemporary narrative review with a proposed inter-professional approach for an early diagnosis and clinical management. *J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2020;49(1):3.
- Angadi PV, Rao SS. Areca nut in pathogenesis of oral submucous fibrosis: revisited. *Oral Maxillofac Surg.* 2011;15(1):1-9.
- Arakeri G, Rai KK, Hunasgi S, Merx MAW, Gao S, Brennan PA. Oral submucous fibrosis: An update on current theories of pathogenesis. *J Oral Pathol Med.* 2017;46(6):406-12.
- Garg A, Chaturvedi P, Gupta PC. A review of the systemic adverse effects of areca nut or betel nut. *Indian J Med Paediatr Oncol.* 2014;35(1):3-9.
- Yoithaprabhunath TR, Maheswaran T, Dineshshankar J, Anusushanth A, Sindhuja P, Sitra G. Pathogenesis and therapeutic intervention of oral submucous fibrosis. *J Pharm Bioallied Sci.* 2013;5(Suppl 1):S85-8.
- Rai A, Ahmad T, Parveen S, Faizan MI, Ali S. Expression of transforming growth factor beta in oral submucous fibrosis. *J Oral Biol Craniofac Res.* 2020;10(2):166-70.
- Pandya S, Chaudhary AK, Singh M, Mehrotra R. Correlation of histopathological diagnosis with habits and clinical findings in oral submucous fibrosis. *Head Neck Oncol.* 2009;1:10.
- Cox SC, Walker DM. Oral submucous fibrosis. A review. *Aust Dent J.* 1996;41(5):294-9.
- Gupta PC, Warnakulasuriya S. Global epidemiology of areca nut usage. *Addict Biol.* 2002;7(1):77-83.
- More C, Gupta S, Joshi J, Varma S. Classification system for oral submucous fibrosis. *Journal of Indian Academy of Oral Medicine and Radiology.* 2012;24(1):24-9.
- Passi D, Bhanot P, Kacker D, Chahal D, Atri M, Panwar Y. Oral submucous fibrosis: Newer proposed classification with critical updates in pathogenesis and management strategies. *Natl J Maxillofac Surg.* 2017;8(2):89-94.
- PAYMASTER JC. Cancer of the buccal mucosa; a clinical study of 650 cases in Indian patients. *Cancer.* 1956;9(3):431-5.
- Murti PR, Bhonsle RB, Pindborg JJ, Daftary DK, Gupta PC, Mehta FS. Malignant transformation rate in oral submucous fibrosis over a 17-year period. *Community Dent Oral Epidemiol.* 1985;13(6):340-1.
- Arakeri G, Patil SG, Aljabab AS, Lin KC, Merx MAW, Gao S, et al. Oral submucous fibrosis: An update on pathophysiology of malignant transformation. *J Oral Pathol Med.* 2017;46(6):413-7.
- Ali FM, Patil A, Patil K, Prasant MC. Oral submucous fibrosis and its dermatological relation. *Indian Dermatol Online J.* 2014;5(3):260-5.
- Silva WP, Wastner BF, Bohn JC, Jung JE, Schussel JL, Sassi LM. Unusual presentation of oral amyloidosis. *Contemp Clin Dent.* 2015;6(Suppl 1):S282-4.
- Shih YH, Wang TH, Shieh TM, Tseng YH. Oral Submucous Fibrosis: A Review on Etiopathogenesis, Diagnosis, and Therapy. *Int J Mol Sci.* 2019;20(12).
- Kim DH, Lee J, Lee MH, Kim SW, Hwang SH. Efficacy of chemiluminescence in the diagnosis and screening of oral cancer and precancer: a systematic review and meta-analysis. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2020;29:S1808-8694(20)30110-5.
- Arakeri G, Rai KK, Boraks G, Patil SG, Aljabab AS, Merx MAW, et al. Current protocols in the management of oral submucous fibrosis: An update. *J Oral Pathol Med.* 2017;46(6):418-23.
- Rai S, Rattan V, Gupta A, Kumar P. Conservative management of Oral Submucous Fibrosis in early and intermediate stage. *J Oral Biol Craniofac Res.* 2018;8(2):86-8.
- Kerr A, Warnakulasuriya S, Mighell A, Dietrich T, Nasser M, Rimal J, Jalil A, Bornstein M, Nagao T, Fortune F, Hazarey V, Reichart P, Silverman S. and Johnson N. A systematic review of medical interventions for oral submucous fibrosis and future research opportunities. *Oral Diseases* 2011; 17:42-57.

11

Lésions palatines chez les fumeurs « à rétro »

Vignesh Eswara Murthy¹

Barbara Carey¹

Rui Albuquerque^{1,2}

1. Service de médecine orale, Guy's ' & St Thomas' NHS
Foundation Trust, Londres, Royaume-Uni

2. Faculté de dentisterie et des sciences orales et cranio-
faciales, King's College, Londres, Royaume-Uni

Le « *reverse smoking* » est une pratique assez peu courante qui consiste à fumer une cigarette en plaçant le bout allumé dans la bouche et en inhalant la fumée. On la voit surtout sur le sous-continent indien [1]. Si le fumeur tient la cigarette entre ses lèvres et ses dents, les lèvres ferment la bouche hermétiquement, ce qui permet une inhalation plus lente de la fumée. En outre, l'humidité des lèvres, de l'autre côté de la cigarette, ce qui rallonge considérablement le temps de consommation. Généralement, le fumeur avale les cendres à mesure que la cigarette se consume. La température intra-orale peut atteindre 120 °C, et les produits de la combustion augmentent le risque de lésions à l'intérieur de la cavité buccale par rapport au tabagisme classique. À l'heure actuelle, très peu d'études épidémiologiques ou contrôlées ont été réalisées pour évaluer ces lésions [1].

11.1. Définition

En 2020, le Centre collaborateur de l'OMS pour les cancers de la bouche a défini les lésions palatines chez les fumeurs « *reverse* » (PLRS) comme des « plaques blanches et/ou rouges qui affectent le palais dur, souvent colorées par la nicotine » [2]. Ces lésions ont été décrites pour la première fois dans l'État indien de l'Andhra Pradesh dans les années 1970 [3]. Il est certes utile d'avoir une nomenclature bien définie des PLRS, mais il est à noter que cette définition ne décrit pas tout le spectre des signes cliniques de la maladie. Certains changements de la muqueuse palatine ont un potentiel malin reconnu, et les PLRS sont classées parmi les affections orales à potentiel malin (OPMD).

11.2. Étiopathogénie

La muqueuse palatine, lorsqu'elle est continuellement exposée à des températures élevées avec le « *reverse smoking* », subit des lésions thermiques. Associées aux produits de la combustion, ces lésions thermiques augmentent considérablement la fréquence d'apparition de lésions palatines par rapport au tabagisme classique. Les lèvres ferment hermétiquement la bouche, ce qui prolonge la durée du contact. Les effets carcinogènes du tabagisme sont déjà très bien documentés, et nous les avons déjà décrits à maintes reprises dans cet ouvrage [1].

Les lésions thermiques, associées au contact prolongé avec de nombreux agents carcinogènes, augmentent considérablement le risque de changements de la muqueuse palatine [4].

11.3. Épidémiologie

Le « *reverse smoking* » est une pratique que l'on peut retrouver partout dans le monde, mais on manque très clairement d'études épidémiologiques pour évaluer sa distribution géographique. On la retrouve surtout dans les pays en développement au climat chaud et tropical (Colombie, Vénézuéla, Panama ou Inde) [5], mais on peut également l'observer dans des pays développés, elle est par exemple très courante en Sardaigne (Italie). En Inde, le « *reverse smoking* » est une tradition chez les femmes âgées de l'État d'Adhra Pradesh, au sud du pays [6]. Le type de cigarette utilisé est appelé *chutta* dans cette région. Une *chutta* est une préparation brute de cheroot, de longueur variable, qui peut être fabriquée soit directement par le consommateur, soit en usine. Une étude sur les facteurs psychosociaux associés au « *reverse smoking* » a montré que cette habitude est généralement transmise par la mère ou d'autres personnes dans le cercle familial ou social. Elle a également conclu que c'était une tradition principalement psychologique, puisqu'elle n'a aucun bénéfice apparent sur la santé [1, 5, 6].

11.4. Tableau clinique

Bharath et coll. [5] ont classé les changements palatins induits par le « *reverse smoking* » de la façon suivante :

- L'hyperpigmentation : on observe une pigmentation gris noir bien définie, diffuse ou focale, en raison de l'activation des mélanocytes. Typiquement, les marges sont irrégulières par rapport à une pigmentation ethnique physiologique, qui se présente comme des macules brun foncé asymptomatiques définies de manière un peu moins précise.
- La dépigmentation : on observe des zones de pâleur dans la muqueuse buccale, souvent entourées par des zones d'hyperpigmentation. Bharath et coll. [5] ont émis l'hypothèse que les mélanocytes jouaient un rôle antioxydant et se nourrissaient des produits toxiques issus de la combustion du tabac. Un « *reverse smoking* » prolongé pourrait affaiblir la barrière de défense de la mélanine, ce qui causerait une réduction de sa production. La dépigmentation peut également être décrite comme une kératose palatine.

- Les excroissances : ce sont des zones en relief, d'environ 1 à 3 mm d'épaisseur, avec des points en leur centre qui marquent les orifices des glandes salivaires accessoires de la muqueuse palatine. Les excroissances sont la première réaction du palais au « *reverse smoking* ». Les excroissances ont souvent été utilisées historiquement comme synonymes des *nicotina palatini* observées chez les fumeurs conventionnels, mais elles ont un potentiel malin plus élevé. Les orifices sont souvent appelés ombilications centrales.
- Lésions potentiellement malignes : il est impossible de les distinguer cliniquement d'une leucoplasie ou d'une érythroplasie. Elles ont déjà été décrites dans d'autres chapitres de cet ouvrage.
- Ulcérations : ce sont des réactions de la muqueuse palatine qui font penser à des brûlures et qui sont dues aux lésions thermiques. Elles ont généralement un aspect de cratère. Elles peuvent être la conséquence directe des lésions thermiques, mais elles peuvent également être le signe d'un carcinome [5].

On a également observé des lésions de diverses formes, où tous les changements palatins ci-dessus coexistent pour une même lésion [1].

11.5. Diagnostics différentiels

Certaines affections comme le lichen plan oral, la candidose orale ou le lupus oral peuvent présenter des signes cliniques similaires. On peut les exclure en réalisant une anamnèse complète et en recherchant une habitude de « *reverse smoking* ». La candidose orale peut être exclue en prélevant un échantillon pour culture, ou confirmée si le patient présente d'autres facteurs de risque, comme une immunosuppression. La différence entre leucoplasie et érythroplasie a déjà été décrite dans un autre chapitre de cet ouvrage [1].

11.6. Diagnostic

Si l'interrogatoire du patient sur ses habitudes récréatives et son anamnèse révèlent des antécédents de « *reverse smoking* » de longue durée, il est très probable que les changements observés sur la muqueuse palatine soient liés à des PLRS. Un examen oral traditionnel avec une luminosité adaptée suffit généralement à détecter les changements dans la muqueuse palatine.

Gomez et coll. ont proposé un système de notation de ces lésions :

- Niveau 0 : aucun changement.
- Niveau 1 : changements légers observés dans la muqueuse palatine, tels que des « zones circulaires rouges qui entourent une partie légèrement en relief et blanche de la muqueuse de la zone glandulaire du palais dur ».
- Niveau 2 : changements palatins modérés tels que des papules de 2 à 4 mm avec ombilication centrale de moins de 2 mm de diamètre. On peut également observer une hyperkératinisation et des changements précancéreux comme une leucoplasie.
- Niveau 3 : changements palatins sévères, tels que des papules de plus de 4 à 5 mm avec ombilication centrale de 2 à 4 mm ou caractérisés par des ulcérations ressemblant à des cratères et au pourtour kératinisé.
- Niveau 4 : carcinome palatin [4].

En raison du potentiel malin des lésions palatines chez les fumeurs « *reverse* », il est nécessaire de réaliser une biopsie pour déterminer la présence d'une éventuelle dysplasie ou d'un carcinome, notamment dans le cas d'excroissances qui, histologiquement, présentent une hyperplasie de l'épithélium canalaire.

11.7. Prise en charge

La prise en charge dépend du diagnostic histologique. Les lésions avec dysplasie modérée à sévère peuvent être excisées par chirurgie, et, de la même façon, un éventuel carcinome peut être excisé, avec ou sans curage ganglionnaire et radiothérapie, en fonction de la taille et de la profondeur de la lésion. Le taux de transformation maligne exact des PLRS n'est pas connu à ce jour en raison du manque d'études sur le sujet. Nous ne connaissons également pas le taux de récurrence après traitement. Van Der Eb et coll. ont conclu que le « *reverse smoking* » de chutta est l'un des principaux facteurs déclencheurs du cancer palatin [7]. On pense qu'il existe un lien avec la dose consommée et la fréquence, mais cela ne peut être prouvé en raison de la rareté des études.

Conclusion

Des images sont disponibles dans le rapport de Bharath et coll. [8]. Le « *reverse smoking* » est une habitude de tabagisme rare et particulière qui provoque différents changements dans la muqueuse palatine, de l'hyperpigmentation à un carcinome.

En raison du manque d'études au sujet de cette maladie, de nombreuses questions restent sans réponse, notamment au sujet de l'épidémiologie, de la prise en charge et du taux de transformation maligne.

Références

1. Dharmavaram AT, Nallakunta R, Reddy SR, Chennoku SK. Demystifying the Enigma of Smoking - An Observational Comparative Study on Tobacco Smoking. *J Clin Diagn Res.* 2016;10(4):ZC94-9.
2. Warnakulasuriya S, Kujan O, Aguirre-Urizar JM, Bagan JV, González-Moles M, Kerr AR, et al. Oral potentially malignant disorders: A consensus report from an international seminar on nomenclature and classification, convened by the WHO Collaborating Centre for Oral Cancer. *Oral Dis.* 2020.
3. Pindborg JJ, Mehta FS, Gupta PC, Daftary DK, Smith CJ. Reverse smoking in Andhra Pradesh, India: a study of palatal lesions among 10,169 villagers. *Br J Cancer.* 1971;25(1):10-20.
4. Alvarez Gómez GJ, Alvarez Martínez E, Jiménez Gómez R, Mosquera Silva Y, Gaviria Núñez AM, Garcés Agudelo A, et al. Reverse smokers' and changes in oral mucosa. Department of Sucre, Colombia. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2008;13(1):E1-8.
5. Bharath TS, Kumar NG, Nagaraja A, Saraswathi TR, Babu GS, Raju PR. Palatal changes of reverse smokers in a rural coastal Andhra population with review of literature. *J Oral Maxillofac Pathol.* 2015;19(2):182-7.
6. Harini G, Krishnam Raju KV, Raju DV, Chakravarthy KK, Kavya SN. Psychosocial factors associated with reverse smoking: A qualitative research. *J Int Soc Prev Community Dent.* 2016;6(6):529-34.
7. van der Eb MM, Leyten EM, Gavarasana S, Vandenbroucke JP, Kahn PM, Cleton FJ. Reverse smoking as a risk factor for palatal cancer: a cross-sectional study in rural Andhra Pradesh, India. *Int J Cancer.* 1993;54(5):754-8.
8. Bharath TS, Kumar NG, Nagaraja A, Saraswathi TR, Babu GS, Raju PR. Palatal changes of reverse smokers in a rural coastal Andhra population with review of literature. *J Oral Maxillofac Pathol.* 2015;19(2):182-187.

12

Leucoplasie verruqueuse proliférative (LVP)

Niccolò Lombardi¹

Elena Varoni¹

Alberto Pispero¹

Barbara Carey²

Vignesh Eswara Murthy²

Giovanni Lodi¹

1. Dipartimento di Scienze Biomediche,
Chirurgiche e Odontoiatriche Università
degli Studi di Milano, Milan, Italie

2. Service de médecine orale, Guy's Hospital, Londres,
Royaume-Uni

12.1. Définition

La leucoplasie verruqueuse proliférative (LVP) a été définie pour la première fois en 1985, quand Hansen et coll. ont observé une forme particulière de leucoplasie qui se caractérise par une évolution lente et une persistance, avec une tendance à s'étendre, à devenir multifocale et exophytique ou verruqueuse avec le temps [1]. Les termes « leucoplasie multifocale proliférative » ou « leucoplasie proliférative » ont été suggérés plus tard. « Leucoplasie multifocale proliférative » a été proposé par Aguirre-Urizar pour mettre en avant la nature proliférative et multifocale plutôt que l'apparence verruqueuse [2]. « Leucoplasie proliférative » a été proposé par Villa, en se basant sur les données qui démontraient que l'aspect verruqueux n'apparaissait pas dans 40 % des cas [3].

En 2020, le groupe de travail du Centre collaborateur de l'OMS pour les cancers de la bouche a reconnu que « malgré l'imprécision du terme "leucoplasie verruqueuse proliférative" pour décrire un grand groupe de patients avec une maladie multifocale, celui-ci est largement employé, et le groupe de travail recommande de l'adopter ». Ce même groupe a proposé la définition suivante : « une affection progressive, persistante et irréversible, caractérisée par la présence de multiples leucoplasies, qui deviennent souvent verruqueuses » [4].

La LVP peut être considérée comme une forme distincte de la leucoplasie orale (LO), qui se caractérise par des lésions multifocales, une évolution clinique progressive et des changements dans les signes cliniques et les caractéristiques histopathologiques [4, 5]. Toutefois, cette distinction de la LVP par rapport à la LO n'est pas acceptée par tout le monde, car d'autres leucoplasies larges et étendues peuvent présenter un risque de transformation maligne [6].

12.2. Épidémiologie et risque de transformation maligne

La prévalence globale de la LO est estimée entre 1,5 et 2,6 % [7]. Bien qu'aucune donnée sur la prévalence précise de la LVP n'existe, on sait qu'elle est tout de même moins commune que la leucoplasie standard [3].

L'étiologie de la LVP est toujours inconnue à l'heure actuelle. Elle est toutefois plus répandue chez les femmes âgées, avec une prédominance ethnique [3, 5, 8], et elle n'est pas associée aux facteurs de risque habituels de la LO ou du carcinome épidermoïde oral (OSCC) comme le tabac ou l'alcool [9]. Environ deux tiers des cas de LVP sont des personnes qui n'ont jamais fumé ou jamais abusé de l'alcool [3, 5, 8].

On n'a pas non plus pu établir quelconque rôle de la part du papillomavirus humain (HPV) [3, 10]. La prévalence du HPV dans la leucoplasie verruqueuse proliférative varie entre 0 et 88 %, selon les résultats d'études réalisées sur des nombres limités de patients [9, 11, 12]. Une étude sur la prévalence du HPV chez 58 patients a montré qu'il n'existait aucune différence significative entre les patients avec une LVP et les patients avec une LO standard (24 % contre 25 %) [9, 13].

Lors du premier examen histopathologique, la majorité des lésions liées à la LVP (52,5 %) présentaient une hyperkératose, sans dysplasie ou hyperplasie verruqueuse [3]. Toutefois, la LVP présente la plus forte incidence de cancers de la bouche parmi toutes les OPMD, soit sous la forme de carcinome verruqueux, soit de carcinome épidermoïde [14–20]. Environ 61 % des patients souffrant de LVP développent un cancer de la bouche dans un délai moyen de 7,4 ans [21]. Un rapport systématique récent a cependant estimé que le taux de transformation maligne était de 49,5 % (IC : 26,7–72,4 %) parmi ces patients [4,15]. L'incidence annuelle est estimée à 10,0 % [22].

De multiples carcinomes primaires des gencives ont été signalés chez des patients souffrant de LVP, ce qui a été appuyé par plusieurs séries récentes de cas [8,17,23]. Le taux de mortalité global de la LVP est de 40 % [21, 24].

12.3. Tableau clinique

Sur le plan clinique, la leucoplasie verruqueuse proliférative peut n'affecter qu'une zone de la muqueuse buccale, mais elle est généralement multifocale et touche la gencive, la muqueuse buccale et la langue, à la fois aux endroits contigus et non contigus de la cavité buccale [3, 5, 21, 25]. Les sites les plus touchés par la LVP sont la gencive (62,7 %), la muqueuse buccale (59,8 %) et la langue (49,1 %) [9, 21]. Les figures 12.1 à 12.3 illustrent des LVP affectant différents sites de la cavité buccale.



Figure 12.1. LVP dense affectant la gencive du sextant antérieur bas avec présence de composants nodulaires. On observe également une tache mouchetée dans le sillon buccal mandibulaire gauche



Figure 12.2. LVP légère affectant des crêtes édentées



Figure 12.3. Zone dense et multifocale d'une LVP sur le côté droit de la langue

La LVP se caractérise principalement par sa multifocalité et son évolution clinique progressive [4]. Les lésions orales sont généralement associées à des changements permanents dans le tableau clinique et histopathologique [4]. Le Tableau 12.1 compile les caractéristiques cliniques typiques de la LVP telles que décrites dans un rapport récent sur les OPMD rédigé par le Centre collaborateur de l'OMS pour les cancers de la bouche [4].

Tableau clinique de la LVP

Taches blanches multiples, épaisses, situées sur plus de deux sites buccaux différents, fréquemment sur la gencive, les crêtes alvéolaires et le palais

Aspect verruqueux pour la majorité des lésions

Extension et coalescence des lésions pendant le développement

Récurrence sur une zone déjà traitée

Tableau 12.1 Tableau clinique de la LVP (2020) selon le Centre collaborateur de l'OMS pour les cancers de la bouche [4]

La LVP commence généralement par une leucoplasie homogène sans dysplasie à l'examen histologique et évolue progressivement vers des lésions verruqueuses dans une ou plusieurs zones de la muqueuse buccale [3,26]. Au début, elle se manifeste par une ou plusieurs leucoplasies qui affectent progressivement plusieurs endroits avec une propagation graduelle d'une seule lésion ou une coalescence de plusieurs lésions [3,4]. Au stade initial, la LVP peut se présenter comme une lésion multifocale dépourvue de l'aspect verruqueux typique [3, 27]. La lésion initiale peut être blanche et plate, présentant parfois un aspect lichénoïde, ce qui peut rendre difficile de la distinguer d'un lichen plan buccal (LPO) [3, 4, 28, 29]. Dans de tels cas, la LVP peut être traitée à tort comme un LPO sur une longue durée, avec le risque subséquent de manquer ou de retarder le diagnostic d'un potentiel carcinome épidermoïde oral [4,29].

La LVP a également été caractérisée par un érythème important (19 % dans la série de Villa et coll.), avec un taux de transformation maligne de 100 % par rapport aux lésions liées à la LVP sans composante érythémateuse (62,5%).

12.4. Diagnostic

Les caractéristiques histopathologiques de la LVP ne sont pas pathognomoniques et sont non spécifiques, allant de l'hyperkératose dans les premiers stades, à l'hyperplasie verruqueuse, et à différents niveaux de dysplasie [5, 9]. En outre, les cas de LVP caractérisés cliniquement par une composante inflammatoire ou un aspect lichénoïde peuvent présenter une bande lymphocytaire « lichénoïde » et être diagnostiqués à tort comme des LPO [4]. Pour cette raison, le diagnostic définitif de la LVP doit se baser sur une combinaison de résultats cliniques et histopathologiques [1, 4, 9]. Toute lésion blanche, qui devient verruqueuse et exophytique, qui s'étend avec le temps et récidive après traitement, doit être considérée comme une LVP [27].

Depuis la première définition en 1985, d'autres auteurs ont proposé des critères de diagnostic alternatifs [3]. En 2010, Cerero-Lapiedra et coll. ont proposé cinq critères majeurs et quatre critères mineurs, ainsi que des combinaisons spécifiques de ceux-ci, pour établir un diagnostic précoce de la LVP (voir Tableau 12.2) [20].

Critères majeurs	Critères mineurs
Leucoplasie orale affectant plus de deux sites buccaux différents (généralement la gencive, le palais et la crête alvéolaire)	Lésions étendues sur plus de 3 cm de la muqueuse (en additionnant toutes les zones touchées)
Aspect clinique verruqueux	Sexe féminin
Progression clinique, extension de la lésion	Patient non fumeur (quel que soit son sexe)
Récurrence sur une zone déjà traitée	Évolution de la maladie sur plus de cinq ans
Histopathologie montrant une hyperkératose épithéliale ou une hyperplasie verruqueuse, un carcinome verruqueux ou un carcinome épidermoïde	
Le diagnostic de la LVP peut être établi quand : <ul style="list-style-type: none"> • trois critères majeurs (dont le critère histopathologique) sont remplis ou • deux critères majeurs (dont le critère histopathologique) et deux critères mineurs sont remplis 	

Tableau 12.2 Critères de diagnostic de la LVP selon Cicero-Lapiedra et coll. (modifiés par [3,20])

Carrard et coll. ont proposé de simplifier les critères de diagnostic de la LVP en omettant la distinction entre critères majeurs et mineurs, et ont suggéré quatre critères à remplir (voir Tableau 12.3) [30].

Critères de diagnostic modifiés pour la PVL : les quatre critères doivent être réunis

1. Leucoplasie avec présence de zones verruqueuses ou semblables à des verrues affectant plus de deux zones de la cavité buccale. Les zones suivantes sont acceptées : dos de la langue (unilatéral ou bilatéral), bord de la langue, muqueuse jugale, muqueuse alvéolaire ou gencive de la mâchoire supérieure, muqueuse alvéolaire ou gencive de la mâchoire inférieure, palais dur et mou, plancher buccal, lèvre supérieure et inférieure
2. La taille de la lésion doit être d'au moins trois centimètres, toutes zones ajoutées
3. L'évolution de la maladie doit être documentée sur au moins cinq ans, se caractériser par une extension et un élargissement et une récurrence sur une zone déjà traitée
4. Au moins une biopsie doit avoir été réalisée pour exclure la présence d'un carcinome verruqueux ou d'un carcinome épidermoïde

Tableau 12.3 Critères de diagnostic simplifiés de la LVP [30]

En cas de suspicion de LVP ou de LO non homogène, le prélèvement pour la biopsie doit être fait sur la partie la plus représentative de la lésion, pour éviter tout sous-diagnostic [31]. L'analyse histopathologique peut résulter en différents diagnostics pour une même lésion [31], c'est pourquoi il est généralement recommandé de réaliser plusieurs biopsies de cartographie [5, 22]. Il est également recommandé de réaliser régulièrement des biopsies de cartographie une fois le diagnostic de leucoplasie verruqueuse proliférative confirmé, pour détecter un éventuel changement de sévérité de la dysplasie ou pour exclure un OSCC [5, 22]. Environ 10 à 17 % des OSCC peuvent être manqués en ne réalisant qu'une biopsie chez les cas de LO non homogène et de LVP [5, 32, 33].

12.5. Prise en charge

La prise en charge et le traitement de la LVP sont particulièrement compliqués [5]. Différentes approches ont été proposées ces dix dernières années pour réduire la forte incidence de cancers de la bouche chez les patients atteints de LVP, malheureusement, à l'heure actuelle, aucun des traitements (chirurgie, ablation laser, rétinoïdes, thérapie photodynamique ou chimiothérapie) ne s'est avéré efficace pour réduire le développement du cancer [19, 34].

Malgré le manque de données quant à son efficacité, le traitement chirurgical est l'approche la plus utilisée dans le traitement de la LVP [24]. Si la LVP se caractérise par des petites lésions sur une zone discrète, on peut envisager une excision, mais le patient doit alors être prévenu qu'un suivi à vie sera nécessaire en raison du risque élevé de cancer de la bouche ou de récurrence des lésions (71 %) [3, 24]. La plupart des cas de LVP présentent des lésions larges, multifocales et dans des zones non contiguës. Un rapport systématique récent a déterminé le taux de récurrence de la LVP à 85 %, quel que soit le traitement choisi [19] et sans réduction de l'incidence du cancer [19]. C'est pourquoi l'excision chirurgicale peut sembler être une procédure agressive, peu pratique et non nécessaire, surtout dans le cas d'une LVP étendue [35].

De nombreux médecins choisissent une approche « laisser faire et surveiller », en réalisant régulièrement des biopsies et des examens cliniques [35]. Le but de cette approche est de détecter un éventuel carcinome oral assez tôt afin de le traiter et d'obtenir le meilleur pronostic et les meilleurs résultats possible.

En conclusion, si on prend en compte l'incidence élevée de cancers chez les patients souffrant de LVP, il est nécessaire de réaliser plusieurs biopsies et de mettre en place un processus de suivi strict (tous les trois à six mois, en fonction des caractéristiques cliniques) [24]. Le délai de la transformation maligne est imprévisible, c'est pourquoi il est recommandé d'établir un suivi à vie [3].

Références

- Hansen, L.S.; Olson, J.A.; Silverman, S. Proliferative verrucous leukoplakia. A long-term study of thirty patients. *Oral Surgery, Oral Med. Oral Pathol.* 1985, 60, 285–298.
- Aguirre-Urizar, J.M. Proliferative multifocal leukoplakia better name than proliferative verrucous leukoplakia. *World J. Surg. Oncol.* 2011, 9, 122.
- Villa, A.; Menon, R.S.; Kerr, A.R.; De Abreu Alves, F.; Guollo, A.; Ojeda, D.; Woo, S.B. Proliferative leukoplakia: Proposed new clinical diagnostic criteria. *Oral Dis.* 2018, 24, 749–760.
- Warnakulasuriya, S.; Kujan, O.; Aguirre-Urizar, J.M.; Bagan, J. V.; González-Moles, M.Á.; Kerr, A.R.; Lodi, G.; Mello, F.W.; Monteiro, L.; Ogden, G.R.; et al. Oral potentially malignant disorders: A consensus report from an international seminar on nomenclature and classification, convened by the WHO Collaborating Centre for Oral Cancer. *Oral Dis.* 2021, 27(8):1862-1880..
- Villa, A.; Sonis, S. Oral leukoplakia remains a challenging condition. *Oral Dis.* 2018, 24, 179–183.
- van der Waal, I. Oral leukoplakia; a proposal for simplification and consistency of the clinical classification and terminology. *Med. Oral Patol. Oral y Cir. Bucal* 2019, 24, e799–e803.
- Petti, S. Pooled estimate of world leukoplakia prevalence: A systematic review. *Oral Oncol.* 2003, 39, 770–780.
- Lombardi, N.; D'Amore, F.; Elli, C.; Pispero, A.; Moneghini, L.; Franchini, R. Gingival lesion in proliferative verrucous leukoplakia. *Dent. Cadmos* 2020, 88, 647–648.
- Staines, K.; Rogers, H. Oral leukoplakia and proliferative verrucous leukoplakia: A review for dental practitioners. *Br. Dent. J.* 2017, 223, 655–661.
- Varoni, E.M.; Lombardi, N.; Franchini, R.; D'Amore, F.; Novello, V.; Cassani, B.; Moneghini, L.; Sardella, A.; Lodi, G. Oral Human Papillomavirus (HPV) and sexual behaviors in a young cohort of oral cancer survivors. *Oral Dis.* 2021, 27, 919–923.
- Bagan, J. V.; Jimenez, Y.; Murillo, J.; Gavalda, C.; Poveda, R.; Scully, C.; Alberola, T.M.; Torres-Puente, M.; Pérez-Alonso, M. Lack of Association Between Proliferative Verrucous Leukoplakia and Human Papillomavirus Infection. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 2007, 65, 46–49.
- Palefsky, J.M.; Silverman, S.; Abdel-Salaam, M.; Daniels, T.E.; Greenspan, J.S. Association between proliferative verrucous leukoplakia and infection with human papillomavirus type 16. *J. Oral Pathol. Med.* 1995, 24, 193–197.
- Campisi, G.; Giovannelli, L.; Ammatuna, P.; Capra, G.; Colella, G.; Di Liberto, C.; Gandolfo, S.; Pentenero, M.; Carrozzo, M.; Serpico, R.; et al. Proliferative verrucous vs conventional leukoplakia: No significantly increased risk of HPV infection. *Oral Oncol.* 2004, 40, 835–840.
- Cabay, R.J.; Morton, T.H.; Epstein, J.B. Proliferative verrucous leukoplakia and its progression to oral carcinoma: A review of the literature. *J. Oral Pathol. Med.* 2007, 36, 255–261, doi:10.1111/j.1600-0714.2007.00506.x.
- Iocca, O.; Sollecito, T.P.; Alawi, F.; Weinstein, G.S.; Newman, J.G.; De Virgilio, A.; Di Maio, P.; Spriano, G.; Pardiñas López, S.; Shanti, R.M. Potentially malignant disorders of the oral cavity and oral dysplasia: A systematic review and meta-analysis of malignant transformation rate by subtype. *Head Neck* 2020, 42, 539–555.
- Villa, A.; Celentano, A.; Glurich, I.; Borgnakke, W.S.; Jensen, S.B.; Peterson, D.E.; Delli, K.; Ojeda, D.; Vissink, A.; Farah, C.S. World Workshop on Oral Medicine VII: Prognostic biomarkers in oral leukoplakia: A systematic review of longitudinal studies. *Oral Dis.* 2019, 25, 64–78.
- Lodi, G.; Tarozzi, M.; Baruzzi, E.; Costa, D.; Franchini, R.; D'Amore, F.; Carassi, A.; Lombardi, N. Odontoiatria e cancro della bocca: dai fattori di rischio alla riabilitazione - Modulo 1: Epidemiologia e fattori di rischio. *Dent. Cadmos* 2021, 89, 01.
- Lombardi, N.; Varoni, E.M.; Moneghini, L.; Lodi, G. Submucosal oral squamous cell carcinoma of the tongue. *Oral Oncol.* 2021, 115, 105121.
- Capella, D.L.; Gonçalves, J.M.; Abrantes, A.A.A.; Grando, L.J.; Daniel, F.I. Proliferative verrucous leukoplakia: diagnosis, management and current advances. *Braz. J. Otorhinolaryngol.* 2017, 83, 585–593.
- Cerero-Lapiedra, R.; Balade-Martinez, D.; Moreno-Lopez, L.; Esparza-Gomez, G.; Bagan, J. Proliferative verrucous leukoplakia: A proposal for diagnostic criteria. *Med. Oral Patol. Oral y Cir. Bucal* 2010, 15, e839–e845.
- Pentenero, M.; Meleti, M.; Vescovi, P.; Gandolfo, S. Oral proliferative verrucous leukoplakia: Are there particular features for such an ambiguous entity? A systematic review. *Br. J. Dermatol.* 2014, 170, 1039–1047.
- Villa, A.; Woo, S. Bin Leukoplakia—A Diagnostic and Management Algorithm. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 2017, 75, 723–734.
- Bagan, J.; Murillo-Cortes, J.; Poveda-Roda, R.; Leopoldo-Rodado, M.; Bagan, L. Second primary tumors in proliferative verrucous leukoplakia: a series of 33 cases. *Clin. Oral Investig.* 2020, 24, 1963–1969.
- Abadie, W.M.; Partington, E.J.; Fowler, C.B.; Schmalbach, C.E. Optimal Management of Proliferative Verrucous Leukoplakia: A Systematic Review of the Literature. *Otolaryngol. - Head Neck Surg. (United States)* 2015, 153, 504–511.
- Warnakulasuriya, S.; Johnson, N.W.; Van Der Waal, I. Nomenclature and classification of potentially malignant disorders of the oral mucosa. *J. Oral Pathol. Med.* 2007, 36, 575–580.

12. Leucoplasie verruqueuse proliférative (LVP)

26. Ghazali, N.; Bakri, M.M.; Zain, R.B. Aggressive, multifocal oral verrucous leukoplakia: proliferative verrucous leukoplakia or not? *J. Oral Pathol. Med.* 2003, 32, 383–392.
27. Warnakulasuriya, S. Clinical features and presentation of oral potentially malignant disorders. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol.* 2018, 125, 582–590.
28. Garcia-Pola, M.; Llorente-Pendas, S.; Gonzalez-Garcia, M.; Garcia-Martin, J. The development of proliferative verrucous leukoplakia in oral lichen planus. A preliminary study. *Med. Oral Patol. Oral y Cir. Bucal* 2016, 21, e328–e334.
29. McParland, H.; Warnakulasuriya, S. Lichenoid morphology could be an early feature of oral proliferative verrucous leukoplakia. *J. Oral Pathol. Med.* 2021, 50, 229–235.
30. Carrard, V.C.; Brouns, E.R.E.A.; van der Waal, I. Proliferative verrucous leukoplakia; A critical appraisal of the diagnostic criteria. *Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal* 2013, 18, e411–e413.
31. Warnakulasuriya, S. Oral potentially malignant disorders: A comprehensive review on clinical aspects and management. *Oral Oncol.* 2020, 102, 104550.
32. Pentenero, M.; Carrozzo, M.; Pagano, M.; Galliano, D.; Broccoletti, R.; Scully, C.; Gandolfo, S. Oral mucosal dysplastic lesions and early squamous cell carcinomas: Underdiagnosis from incisional biopsy. *Oral Dis.* 2003, 9, 68–72.
33. Lee, J.J.; Hung, H.C.; Cheng, S.J.; Chiang, C.P.; Liu, B.Y.; Yu, C.H.; Jeng, J.H.; Chang, H.H.; Kok, S.H. Factors associated with underdiagnosis from incisional biopsy of oral leukoplakic lesions. *Oral Surgery, Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endodontology* 2007, 104, 217–225.
34. Lodi, G.; Franchini, R.; Warnakulasuriya, S.; Varoni, E.M.; Sardella, A.; Kerr, A.R.; Carrassi, A.; MacDonald, L.C.; Worthington, H. V.; Mauleffinch, L.F. Limited evidence for interventions to treat oral leukoplakia. *Evid. Based. Dent.* 2017, 18, 92–93.
35. Thomson, P.J.; McCaul, J.A.; Ridout, F.; Hutchison, I.L. To treat or not to treat? Clinicians' views on the management of oral potentially malignant disorders. *Br. J. Oral Maxillofac. Surg.* 2015, 53, 1027–1031.

13

Lupus érythémateux discoïde

Vlaho Brailo^{1,2}

Ana Andabak Rogulj¹

Barbara Carey³

Ivana Škrinjar^{1,2}

1 Service de médecine orale, École de médecine dentaire,
Université de Zagreb, Zagreb, Croatie

2 Service de médecine orale, Clinique de dentisterie,
hôpital universitaire de Zagreb, Zagreb, Croatie

3 Service de médecine orale, Guy's '& St Thomas' NHS
Foundation Trust, Londres, Royaume-Uni

13. Lupus érythémateux discoïde

L'objectif de ce chapitre est de présenter grossièrement l'épidémiologie, les caractéristiques cliniques, le diagnostic et la prise en charge du lupus érythémateux discoïde (LED).

13.1. Définition

Le lupus érythémateux discoïde (LED) est une maladie inflammatoire chronique qui affecte la peau et la muqueuse buccale [1]. C'est la forme de lupus cutané chronique la plus commune, avec 80 % des cas [2]. La pathophysiologie de la maladie est complexe et implique de nombreux facteurs, dont notamment la génétique, l'environnement et le système immunitaire naturel et adaptatif [2]. Les facteurs environnementaux les plus fréquents dans l'apparition d'un LED sont les rayonnements UV, les médicaments, la radiothérapie et le tabagisme [4, 5].

13.2. Épidémiologie

La prévalence du LED est de 9 à 70 cas pour 100 000 personnes [6,7]. L'incidence sur la population mondiale est de 0,8 à 4/100 000 personnes/an. Elle est 3 à 5 fois plus importante parmi les populations asiatiques et noires, par rapport aux populations caucasiennes [3, 6, 8]. Le LED présente une prédominance féminine, avec un ratio femme/homme de 3:1. Bien que le LED puisse survenir à tout âge, il se développe le plus souvent chez les personnes entre 20 et 40 ans. 20 % des patients présentent des lésions orales [9,10]. L'occurrence de lésions orales sans affection cutanée est rare : seulement 10 % des cas signalés [11].

13.3. Tableau clinique

Le LED est la forme la plus courante de lupus cutané chronique. Il peut se présenter sous une forme localisée (80 % des cas), avec des lésions sur le visage, les oreilles et le cuir chevelu. Le LED disséminé (20 % des cas) présente des lésions au-dessous et en dessous du cou, associées à un risque accru de progression vers un lupus érythémateux systémique [12]. Les lésions cutanées liées à un LED surviennent généralement sur les zones du visage et du cou exposées au soleil et présentent des érythèmes en forme d'anneau et une hyperkératose folliculaire. On a observé une plaque caractéristique en forme de papillon sur la zone malaire du visage et l'arête du nez. Les lésions cutanées peuvent s'accompagner d'une sensation de brûlure ou de démangeaison.

À mesure que ces lésions cutanées progressent, le patient peut subir une atrophie centrale, des cicatrices, des télangiectasies et une hypopigmentation. Une alopecie cicatricielle irréversible peut également survenir [13].

Les lésions orales sont présentes dans environ 20 % des cas. Elles affectent typiquement les lèvres, le palais dur ou la muqueuse buccale [14]. Les lésions orales liées au LED se caractérisent par la présence d'un érythème central ou d'une ulcération entourée par des papules hyperkératosiques ou des stries semblables à des rayons et des télangiectasies périphériques (Figures 13.1 et 13.2). Les lésions de longue date peuvent prendre une apparence alvéolée, comme un nid d'abeilles. Des lésions peuvent survenir sur la muqueuse sans pour autant que la peau soit affectée, ou bien avant qu'elle le soit. Les lésions labiales peuvent s'étendre à la peau adjacente, dissimulant ainsi le vermillon. On peut également parfois observer une gingivite desquamative (gencive supérieure ou inférieure) [15]. En guérissant, les lésions érosives peuvent laisser une pigmentation post-inflammatoire. Les symptômes les plus fréquents du lupus érythémateux discoïde sont une sensation de brûlure (66,6 %), une photosensibilité (57,1 %), une sécheresse (23,8 %), une sensibilité (14,3 %) et de la douleur (4,8 %), mais les lésions peuvent également être asymptomatiques [11].



Figure 13.1. Lésion labiale liée à un LED présentant une atrophie centrale entourée de stries hyperkératosiques en forme de rayons (avec l'aimable autorisation du professeur Ivan Alajbeg)



Figure 13.2. Lésion de la muqueuse buccale liée à un LED présentant une atrophie centrale et une érosion entourée de stries hyperkératosiques en forme de rayons (avec l'aimable autorisation du professeur Ivan Alajbeg)

Les patients souffrant de LED présentent un risque accru de cancer, notamment un cancer de la peau non mélanome ou un cancer de la bouche, par rapport au reste de la population [16, 17]. L'Organisation mondiale de la Santé a classé le LED comme une affection bucco-dentaire potentiellement maligne, bien que le taux de transformation maligne soit bas [18, 19]. Elle survient surtout au niveau des lésions situées sur le vermillon de la lèvre (plus souvent la lèvre inférieure). Il existe des facteurs prédisposants pour le développement d'un carcinome épidermoïde, à savoir une longue exposition aux rayons UV, des cicatrices chroniques, une infection au HPV ou encore une thérapie d'immunosuppresseurs à long terme. La durée moyenne entre l'apparition du LED et le développement d'un cancer de la lèvre est plus courte que la durée d'apparition d'un cancer à un autre site (10 à 13 ans contre 19 à 26 ans) [20-24]. En outre, les cancers liés à un LED sont plus agressifs et présentent un potentiel métastatique, un taux de récurrence et de mortalité plus élevés (respectivement 10 à 25 %, 27 à 29 % et 19,4 %) par rapport aux autres cancers (20 %, 0,5 à 6 % et 1 %) [20-24].

13.4. Diagnostics différentiels

Les diagnostics différentiels du LED incluent le lichen plan oral (LPO), les lésions lichénoïdes orales, la leucoplasie orale et la chéilite actinique (si la lèvre inférieure est affectée) [25].

Dans le cas d'un LPO, les lésions sont plus étendues et symétriques et l'aspect réticulaire est plus prononcé que pour les lésions orales liées à un LED. Les lésions lichénoïdes orales de contact se présentent sous la forme de stries blanches au niveau des sites directement en contact avec le produit de restauration. Leur état s'améliore, voire elles guérissent, dès que le produit est retiré. La leucoplasie orale ne présente pas de stries hyperkératosiques avec cet aspect de rayonnement, ni d'atrophie centrale. La chéilite actinique affecte généralement la lèvre inférieure et présente des croûtes, sans formation de stries [25].

13.5. Diagnostic

Le diagnostic du lupus érythémateux discoïde peut s'avérer compliqué en raison de ses similarités avec le lichen plan oral sur le plan histopathologique. Le chapitre « Aspects histologiques des affections orales à potentiel malin » décrit ces difficultés plus en détail.

Les signes histologiques du LED oral incluent une hyperkératose avec bouchons kératosiques, une atrophie des crêtes de rete, une dégénérescence hydropique de la couche basale, une mucosité d'interface avec infiltrat lymphocytaire périvasculaire profond ou superficiel, un œdème dans la lamina propria et un épaississement PAS positif des parois vasculaires [11, 26, 27].

Malgré des signes histologiques caractéristiques, il peut être difficile de distinguer un LED d'un LPO. Il peut être pertinent de procéder à une immunofluorescence directe pour une analyse plus poussée [28]. Les lésions liées au LED présentent un dépôt linéaire ou granulaire d'IgM, IgC et complément 3 (C3) au niveau de la zone membrane basale : c'est ce qu'on appelle la « bande lupique » [28]. On retrouve des dépôts de fibrinogènes le long de la membrane basale dans 90 à 100 % des cas de LPO, contrairement aux cas de LED [28]. Plusieurs auteurs pensent que l'immunofluorescence directe doit être intégrée aux critères de diagnostic lorsqu'un LED ou un LPO est suspecté, en raison des différences marquées entre les résultats pour ces deux maladies [26, 27].

Les patients souffrant de LED peuvent présenter des anomalies sérologiques ou hématologiques [29]. Dans certains cas, la vitesse de sédimentation érythrocytaire peut être élevée [29]. Environ 20 % des patients sont positifs aux anticorps anti-nucléaires (AAN), et jusqu'à 20 % produisent des auto-anticorps anti-SSA. 5 à 20 % des patients souffrant de LED présentent des auto-anticorps anti-SM, que l'on retrouve habituellement dans le lupus érythémateux systémique [29].

13.6. Prise en charge

Les patients doivent être mis au courant que la maladie peut devenir systémique. Le risque de progression d'un LED vers un LES est de 16,7 % dans les trois ans suivant le diagnostic, 17 % dans les huit ans [3, 30]. Il existe des mesures préventives, notamment limiter son exposition aux rayons UV et arrêter de fumer.

Bien qu'il y ait eu quelques études sur l'utilisation de crème topique de fluocinonide, d'hydroxychloroquine systémique ou d'acitrétine pour traiter le LED cutané, les données sur le traitement du LED oral sont plus rares [31].

Si le patient présente des lésions orales localisées, le traitement de première ligne est un traitement topique. Il est généralement recommandé d'utiliser des corticostéroïdes topiques (acétonide de triamcinolone, valérate de bétaméthasone, dipropionate de clobétasol, hydrocortisone, acétonide de fluocinolone).

13. Lupus érythémateux discoïde

On peut aussi utiliser des inhibiteurs de la calcineurine (tacrolimus, pimécrolimus). Les injections intralésionnelles de corticostéroïdes (acétone de triamcinolone) peuvent être utiles pour traiter les lésions individuelles. Pour les lésions récalcitrantes ou étendues, il est plutôt recommandé de mettre en place une thérapie systémique à base d'antipaludéens (hydroxychloroquine, chloroquine et quinacrine), seuls ou en combinaison avec des corticostéroïdes systémiques, par exemple. Dans les cas plus sévères, on peut faire appel à des immunomodulateurs (dapson, thalidomide, léralidomide) et/ou des rétinoïdes oraux (acitrétine, isotrétinoïne, alitrétinoïne) et/ou des immunosuppresseurs (méthotrexate, azathioprine, cyclophosphamide, mycophénolate mofetil, mycophénolate sodique, cyclosporine). Dans les cas les plus sévères, on peut utiliser des anticorps (rituximab, belimumab) [27, 32].

Il faut ensuite mettre en place des séances de suivi à intervalle régulier. Le temps de réponse au traitement varie d'un patient à l'autre ; il peut aller de quelques semaines à plusieurs mois.

Chaque patient doit être pris en charge individuellement, avec pour objectif de contrôler les symptômes et de surveiller une éventuelle transformation maligne [19–24].

Conclusion

20 % des patients souffrant de lupus érythémateux discoïde présentent des lésions orales. Ces lésions ont un aspect caractéristique, avec une atrophie centrale entourée de stries hyperkératosiques en rayonnement. Sur le plan clinique et histologique, les lésions sont semblables à un lichen plan oral. Le diagnostic est établi par un examen histologique et par immunofluorescence directe. Le traitement de première ligne se base sur les corticostéroïdes topiques. Le taux de transformation maligne du LED est bas. La plupart des cancers liés au LED affectent la lèvre inférieure et se montrent plus agressifs, avec un taux de récurrence, un potentiel métastatique et un taux de mortalité plus élevés que pour les autres cancers.

Références

1. Warnakulasurya S. Clinical features and presentation of oral potentially malignant disorders. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2018;125:582-90.
2. Stannard JN, Kahlenberg JN. Cutaneous lupus erythematosus: updates on pathogenesis and associations with systemic lupus. *Curr Opin Rheumatol.* 2016;28(5): 453-9.
3. Grönhagen CM, Fored CM, Granath F, Nyberg F. Cutaneous lupus erythematosus and the association with systemic lupus erythematosus: a population-based cohort of 1088 patients in Sweden. *Br J Dermatol.* 2011;164(6):1335-41.
4. Blake SC, Daniel BS. Cutaneous lupus erythematosus: A review of the literature. *Int J Womens Dermatol.* 2019;5(5):320-9.
5. Szczęch J, Samotij D, Werth DP, Reich A. Trigger factors of cutaneous lupus erythematosus: a review of current literature. *Lupus.* 2017;26(8):791-807.
6. Izmirly PM, Buyon JP, Belmont HM, Sahl S, Wan I, Salmon JE et al. Population-based prevalence and incidence estimates of primary discoid lupus erythematosus from the Manhattan Lupus Surveillance Program. *Lupus Sci Med.* 2019;6(1):e000344.
7. Jarukitsopa S, Hoganson DDD, Crowson CS, Sokumbi O, Davis MD, Michet CJ et al. Epidemiology of Systemic Lupus Erythematosus and Cutaneous Lupus in a Predominantly White Population in the United States. *Arthritis Care Res.* 2015; 67(6): 817-28.
8. Drenkard C, Parker S, Aspey LD, Gordon C, Helmick CG, Bao G, Sam Lim S. Racial disparities in the incidence of primary chronic cutaneous lupus erythematosus in the southeastern US: the Georgia lupus registry. *Arthritis Care Res.* 2019; 71:95–103.
9. Nico MMS, Aparecida M, Vileila C, Rivitti EA, Lourenco SV. Oral lesions in lupus erythematosus: correlation with cutaneous lesions. *Eur J Dermatol* 2008;18(4):376-81.
10. Menzies S, O'Shea F, Galvin S, Wynne B. Oral manifestations of lupus. *Ir J Med Sci.* 2018; 187:91–3.
11. Ranginwala AM, Chalise MM, Panja P, Buddhdev KP, Kale HM. Oral discoid lupus erythematosus: A study of twenty-one cases. *J Oral Maxillofac Pathol.* 2012;16(3): 368-73.
12. Lallas A, Apalla Z, Lefaki I, et al. Dermoscopy of discoid lupus erythematosus. *Br J Dermatol* 2013;168: 284-8.
13. McDaniel B, Sukumaran S, Tanner LS. Discoid Lupus Erythematosus. NCBI Bookshelf. A service of the National Library of Medicine, National Institutes of Health. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020.
14. Shafer WG, Hine MK, Levy BM. A textbook of oral pathology. 7th ed. Philadelphia: W B Saunders;1999. p. 8992.
15. Kranti K, Seshan H, Juliet J. Discoid lupus erythematosus involving gingiva. *J Indian Soc Periodontol.* 2012;16(1): 126-8.
16. Grönhagen CM, Fored CM, Granath F, Nyberg F. Increased risk of cancer among 3663 patients with cutaneous lupus erythematosus: A Swedish nationwide cohort study. *Br J Dermatol* 2012; 166: 1053-1059.
17. de Berker D, Dissanayeka M, Burge S. The sequelae of chronic cutaneous lupus erythematosus. *Lupus* 1992;1:181-6.
18. Warnakulasuriya S, Johnson NW, van der Waal I. Nomenclature and classification of potentially malignant disorders of the oral mucosa. *J Oral Pathol Med.* 2007;36:575-580.
19. Arvanitidou IE, Nikitakis NG, Georgaki M, Papadogeorgakis N, Tzioufas A, Sklavounou A. Multiple primary squamous cell carcinomas of the lower lip and tongue arising in discoid lupus erythematosus: a case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2018;125:e22-e30.
20. Fernandes MS, Girisha BS, Viswanathan N, Sripathi H and Noronha TM. Discoid lupus erythematosus with squamous cell carcinoma: a case report and review of the literature in Indian patients. *Lupus.* 2015; 24: 1562-6.
21. Sherman RN, Lee CW, Flynn KJ. Cutaneous squamous cell carcinoma in black patients with chronic discoid lupus erythematosus. *Int J Dermatol* 1993; 32: 677-679.
22. Liu W, Shen ZY, Wang LJ, et al. Malignant potential of oral and labial chronic discoid lupus erythematosus: A clinicopathological study of 87 cases. *Histopathology* 2011; 59: 292-298.
23. Tao J, Zhang X, Guo N, et al. Squamous cell carcinoma complicating discoid lupus erythematosus in Chinese patients: Review of the literature, 1964–2010. *J Am Dermatol* 2012; 66: 695-696.

24. Makita E, Akasaka E, Sakuraba Y, Korekawa A, Aizu T, Kaneko T et al. Squamous cell carcinoma on the lip arising from discoid lupus erythematosus: a case report and review of Japanese patients. *Eur J Dermatol*. 2016;26(4):395-6.
25. Naik V, Prakash S. Oral Discoid Lupus Erythematosus: A Case Effectively Managed and Differentiated with other Overlapping Diseases. *Indian J Dent Adv* 2018;9(4): 221-5.
26. Del Barrio-Díaz P, Reyes-Vivanco C, Cifuentes-Mutinelli M, Manríquez J, Vera-Kellet C. Association between oral lesions and disease activity in lupus erythematosus. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(2):349-356.
27. Martins da Costa Marques ER, Silva R, Hsieh R. Oral Mucosal Manifestation of Lupus Erythematosus: A Short Review. *Dent Oral Biol Craniofac Res* 2020.
28. Bhushan R, Agarwal S, Chander R, Agarwal K. Direct Immunofluorescence Study in Discoid Lupus Erythematosus. *World Journal of Pathology* 2017; 9:56-60.
29. Biazar C, Sigges J, Patsinakidis N, Ruland V, Amler S, Bonsmann G, Kuhn A. Cutaneous lupus erythematosus: first multicenter database analysis of 1002 patients from the European Society of Cutaneous Lupus Erythematosus (EUSCLE). *Autoimmun Rev*. 2013; 12(3):444-454.
30. Wieczorek I.T., Probert K.J., Okawa J, Werth V.P. Systemic symptoms in the progression of cutaneous to systemic lupus erythematosus. *JAMA Dermatol*. 2014; 150(3):291-6.
31. Jessop S, Whitelaw DA, Grainge MJ, Jayasekera P. Drugs for discoid lupus erythematosus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;5(5):CD002954.
32. Okon LG, Werth VP. Cutaneous lupus erythematosus: diagnosis and treatment. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2013;27: 391-404.

14

Maladies génétiques

Saman Warnakulasuriya

Professeur émérite, King's College, Londres
Directeur di Centre collaborateur de l'OMS pour les
cancers de la bouche

14.1. Prédispositions familiales ou génétiques

On peut trouver quelques rapports dans toute la littérature qui indiquent que le cancer de la bouche pourrait être une maladie héréditaire [1]. Les auteurs ont réalisé une analyse généalogique des patients atteints de cancer de la bouche enregistrés dans leur centre. Ils ont rapporté cinq cas où ces cancers étaient très présents dans la famille, ce qui donne une incidence de 0,94 % pour les cancers de la bouche héréditaires. Une étude cas-témoin réalisée en Italie et en Suisse a confirmé que des antécédents familiaux de cancer de la bouche, du pharynx ou du larynx étaient un facteur de risque important d'apparition d'un cancer de la bouche ou du pharynx, indépendamment de la consommation d'alcool ou de tabac [2], avec un OR multivarié de 2,6 (IC 95 % : 1,5–4,5) contre un OR ajusté bien plus élevé de 7,1 (IC 95 % : 1,3–37,2) pour les patients avec deux parents au premier degré affectés ou plus. Dans cette étude multicentrique, le fait d'avoir des antécédents familiaux de cancers à d'autres sites n'était pas forcément associé à un risque plus élevé de développer un cancer de la bouche ou du pharynx.

14.2. Prédispositions génétiques

Parmi les nombreux syndromes génétiques prédisposant au cancer, les patients atteints de la maladie de Fanconi, de dyskératose congénitale, de xeroderma pigmentosum, du syndrome de Li Fraumeni, du syndrome de Blooms, d'ataxie télangiectasie et du syndrome de Cowden ont montré une susceptibilité accrue aux cancers de la bouche en raison de leur instabilité génétique. C'est la maladie de Fanconi qui présente le plus de preuves de prédisposition au développement d'un cancer. La dyskératose congénitale (DC) (aussi connue sous le nom de syndrome de Zinsser-Cole-Engman) est une maladie génétique rare et est un facteur de prédisposition à l'apparition d'une leucoplasie de la langue qui peut ensuite se transformer en cancer chez des patients jeunes.

Dans ce chapitre, nous allons décrire la probabilité de développer un cancer de la bouche ou une affection bucco-dentaire potentiellement maligne (OPMD) pour deux syndromes cancéreux, à savoir la maladie de Fanconi et la dyskératose congénitale. Les OPMD associées à ces deux syndromes sont la maladie du greffon contre l'hôte chronique (cGVHD), qui a été ajoutée à la liste des OPMD en 2020, le lichen plan oral et la leucoplasie orale.

14.3. Maladie de Fanconi

La maladie de Fanconi (MF) est une affection multisystémique qui se caractérise par un spectre d'anomalies congénitales, une insuffisance progressive de la moelle osseuse et une pancytopenie, une forte susceptibilité à la leucémie myéloïde aiguë (LMA) et aux tumeurs solides. La MF a une incidence mondiale. Elle touche 1 bébé sur 100 000 aux États-Unis, et semble bien plus fréquente chez les Afrikaners (environ 1 cas sur 22 000 personnes). On estime qu'il y a 1 cas sur 45 000 parmi la population israélienne, mais c'est la population gitane d'Espagne qui montre la plus grande prévalence.

Sur le plan clinique, la MF est un syndrome hétérogène qui provoque une insuffisance médullaire, des anomalies congénitales et qui peut affecter tous les organes. Les patients qui en souffrent peuvent présenter différentes malformations. Parmi les anomalies congénitales, on peut retrouver une malformation du squelette (petite taille, microcéphalie, hypoplasie du pouce), des anomalies organiques (rénales, ophtalmiques, auriculaires, cardiaques, génitales), une pigmentation anormale de la peau, semblables à des taches couleur café au lait (voir Tableau 14.1). À l'heure actuelle, on a découvert que 23 gènes étaient impliqués dans la MF, qui est provoquée par des mutations germinales dans l'un des nombreux gènes de la MF (FANCA à FANCV). Les mutations les plus communes sont celles du gène FANCA (60 à 65 % des cas signalés). Toutes les mutations des gènes de la MF sont héritées de manière autosomique récessive, à l'exception des gènes FANCB et RAD51, qui sont respectivement héritées selon une transmission liée à l'X et autosomique dominante. Les protéines de la MF interagissent selon un schéma cellulaire classique et participent à différents aspects de la réparation de l'ADN, et notamment à la réparation des liaisons transversales, à la stabilisation du génome et à la régulation des protéines en aval. Un défaut dans l'une de ces protéines provoque une instabilité génomique, des défaillances des mécanismes de réparation de l'ADN et un risque accru de développer un cancer. Les patients atteints de FA présentant un dysfonctionnement hématopoïétique doivent généralement subir une greffe de moelle osseuse ou une greffe de cellules souches hématopoïétiques, qui est l'option thérapeutique privilégiée. L'une des complications les plus courantes après une greffe de cellules souches hématopoïétiques est l'apparition de la maladie du greffon contre l'hôte chronique (cGVHD), qui est également un facteur de risque pour le développement de cancers, en particulier le carcinome épidermoïde buccal. La cGVHD est aujourd'hui reconnue comme une affection bucco-dentaire potentiellement maligne [3].

Étant donné le large éventail d'anomalies cliniques, les patients atteints de MF doivent subir une évaluation complète pour établir le diagnostic. Il peut être compliqué de différencier la MF de certains autres syndromes génétiques, ce qui peut poser problème au diagnostic. En outre, la large palette de présentation de la MF rend un diagnostic précoce très difficile dans certains cas. Moreno et coll. [4] ont donné une description clinique des changements les plus fréquemment rencontrés dans les différents organes. Le diagnostic laboratoire est établi si le test de cassure chromosomique est positif lors de l'exposition à des agents de réticulation de l'ADN. Les autres méthodes de diagnostic utilisées sont le Western Blot, l'amplification par PCR multiplexe et le séquençage de nouvelle génération. Une fois le diagnostic de MF confirmé, une surveillance à vie est de mise pour détecter un éventuel cancer au plus tôt. Il est également primordial de fournir des conseils génétiques aux patients et leurs proches.

Malformations cranofaciales
Retard de développement
Petite taille
Hypodontie (petites dents)
Saignement de la bouche
Gencives gonflées
Association VACTERL
Pouce ou radius anormal
Ostéoporose
Insuffisance médullaire progressive
Malformations cardiaques
Malformations génito-urinaires et gastro-intestinales
Ectopie ou dysplasie rénale
Dysfonctionnement de l'endocrine
Diminution de la fertilité

Tableau 14.1. Caractéristiques cliniques de la maladie de Fanconi (adapté de Nalepa et Clapp [5])

Environ un quart des patients souffrant de MF qui développent des tumeurs solides ne reçoivent le diagnostic de la MF qu'après découverte de leur cancer. La MF doit donc être considérée à chaque fois qu'un cancer se déclare de manière précoce. L'apparition précoce de cancers de la bouche, telle que décrite dans plusieurs rapports de cas (ci-dessous) peut servir d'indicateur pour rechercher une éventuelle MF chez les jeunes patients qui développent un carcinome épidermoïde de la tête et du cou (HNSCC) et qui ne présentent aucun facteur de risque.

La MF peut provoquer une insuffisance médullaire, une greffe de cellules souches hématopoïétiques peut provoquer une cGVHD. Une maladie du greffon contre l'hôte chronique qui se déclare chez des patients ayant subi une HSCT est considérée comme un facteur de risque majeur de développement d'un HNSCC, et notamment d'un OSCC (la forme la plus commune). L'incidence estimée est 200 à 800 fois plus élevée chez les patients souffrant de la MF que dans la population générale. Un nouvel intérêt pour le lien entre MF et développement d'OSCC s'est fait ressentir chez les chercheurs récemment. Dans un rapport portant sur des cas de MF signalés, l'âge médian des 12 patients ayant développé des carcinomes oraux après une greffe de moelle osseuse était de 21 ans, ce qui est considérablement plus jeune que pour les patients qui n'avaient pas reçu de greffe de moelle osseuse (28 ans) ($P < 0,02$). Ce résultat suggère une potentielle influence de la greffe sur le risque de développer un carcinome oral (à cause de la cGVHD) [6].

Masserot et coll. [7] ont décrit, lors de la plus grande série d'étude à ce jour sur les carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou, 13 patients (dont 8 avec un carcinome oral) qui souffraient de la maladie de Fanconi après avoir reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques (HSCT). L'âge médian de ces patients au moment de la greffe était de 9,7 ans, et les HNSCC ont été diagnostiqués dans un délai médian de 10 ans après la greffe et à différents sites de la cavité buccale, mais plus particulièrement sur la langue, les gencives ou le palais. L'âge médian au moment du diagnostic de HNSCC était de 20,6 ans. Chez trois patients, les tumeurs affectaient deux sites. Une GVHD chronique étendue s'est déclarée chez tous les patients, associée à des lésions semblables à celles d'un lichen plan. Neuf patients (69,2 %) présentaient des lésions potentiellement malignes (la plupart du temps une leucoplasie orale ou un lichen plan oral) avant l'établissement d'un diagnostic de HNSCC. Milen et coll. [8] ont reporté un seul cas similaire à ce que nous avons décrit ci-dessus, d'un carcinome épidermoïde oral apparaissant dans la muqueuse buccale d'une femme de 18 ans et accompagné d'une maladie du greffon contre l'hôte (GVHD) chronique, 9 ans après une greffe de moelle osseuse par un frère ou une sœur aux HLA similaire pour traiter une MF. Dans un rapport systématique, Furquim et coll. [9] ont identifié 121 individus au total atteints d'une MF et d'un OSCC sur 47 études publiées entre 1970 et 2016. Le site le plus fréquemment affecté était la langue. On a estimé que le risque de développer un HNSCC était 500 à 700 fois plus élevé chez les patients souffrant de MF par rapport à la population saine [10]. La plupart des carcinomes apparaissent à un jeune âge. Ainsi, les jeunes patients qui développent un HNSCC doivent se voir testés pour la MF.

Les patients souffrant de MF peuvent présenter des affections potentiellement malignes, et notamment une leucoplasie orale [11] et une cGVHD [12].

Une étude portant sur 138 patients brésiliens souffrant de MF et qui n'avaient pas subi de greffe de cellules souches hématopoïétiques a montré que, dans 16 cas (12 %), une leucoplasie orale était diagnostiquée, à un âge médian de 16,5 ans [13].

En tenant compte du fait que les patients atteints de MF ont un risque très élevé de développer un OSCC, il est essentiel de procéder régulièrement à des dépistages pour détecter une éventuelle OPMD ou un cancer précoce. Le risque est d'autant plus élevé que le taux de mortalité liée à une anémie aplasique est réduit, donc le patient voit sa durée de vie augmenter après la greffe de moelle osseuse. L'occurrence d'un carcinome épidermoïde de la langue chez les jeunes patients qui ne fument pas indique la MF comme maladie potentiellement sous-jacente, il est donc vivement recommandé de réaliser un test de cassure chromosomique.

14.4. Dyskératose congénitale

La dyskératose congénitale (DC), également appelée syndrome de Zinsser-Cole-Engman, est une maladie héréditaire rare qui provoque un dysfonctionnement des télomères et qui est considérée comme une affection potentiellement maligne. On note une incidence plus élevée des cancers de la bouche chez les patients souffrant de cette maladie [14].

La pathogenèse est attribuée à des mutations de plusieurs gènes qui participent à la fonction télomérase. La plupart des cas sont héréditaires et probablement transmis selon une transmission liée à l'X ou autosomique récessive avec une pénétrance variable [15]. Gopal Ray et coll. [16] ont décrit quelques cas de DC sans que les frères et sœurs ou parents au premier et au deuxième degré des patients présentent une maladie liée. La maladie se présente généralement à un jeune âge. Elle doit toujours être considérée et exclue chez une jeune enfant qui présente une leucoplasie orale. Elle présente trois caractéristiques : une leucoplasie orale (généralement sur le dos de la langue, mais potentiellement dans n'importe quelle membrane muqueuse du corps), une hyperpigmentation de la peau (généralement avec un aspect réticulaire sur le cou, le visage, la poitrine et les bras) et une dystrophie des ongles [17]. On a également rapporté, dans certains cas, des lésions lichénoïdes [15]. Le pronostic n'est généralement pas bon, en raison soit des changements malins dans les lésions orales, soit de l'insuffisance médullaire qui peut provoquer une infection massive et la mort. Des chercheurs se sont penchés sur les éventuels marqueurs indicateurs de changements malins dans les lésions orales ; on a trouvé des preuves de dysfonctionnement des cytokératines, d'une expression anormale du p53 et de changements à un niveau ultrastructurel (caractéristiques fœtales/néonatales) qui apparaissaient environ 10 ans avant la transformation maligne [18, 19]. La détection d'une tache blanche (leucoplasie orale) dans la bouche d'un enfant sans cause apparente doit poser la question de la présence de cette maladie rare. Les patients souffrant de DC présentent un risque accru de transformation maligne d'une leucoplasie orale pré-existante, dont l'incidence est d'environ 35 % [20]. La DC a été abordée plus en détail dans le chapitre 6.

Références

1. Ankathil R, Mathew A, Joseph F, Nair MK (1996). Is oral cancer susceptibility inherited? Report of five oral cancer families. *Eur J Cancer B Oral Oncol.* 32(1):63-7.
2. Garavello W, Foschi R, Talamini R, La Vecchia C, Rossi M, Dal Maso L, et al. (2008). Family history and the risk of oral and pharyngeal cancer. *Int J Cancer.* 122(8):1827-31.
3. Warnakulasuriya S, Kujan O, Aguirre-Urizar JM, Bagan JV, González-Moles MÁ, Kerr AR, Lodi G, Mello FW, Monteiro L, Ogden GR, Sloan P, Johnson NW. Oral potentially malignant disorders: A consensus report from an international seminar on nomenclature and classification, convened by the WHO Collaborating Centre for Oral Cancer. *Oral Dis.* 2021;27(8):1862-1880.
4. Moreno OM, Paredes AC, Suarez-Obando F, Rojas A. An update on Fanconi anaemia: Clinical, cytogenetic and molecular approaches (Review). *Biomed Rep.* 2021;15(3):74.
5. Nalepa G, Clapp DW. Fanconi anaemia and cancer: an intricate relationship. *Nat Rev Cancer.* 2018;18(3):168-185.
6. Alter BP. Cancer in Fanconi anemia, 1927-2001. *Cancer.* 2003 15;97(2):425-40.
7. Masserot C, Peffault de Latour R, Rocha V, Leblanc T, Rigolet A, Pascal F, Janin A, Soulier J, Gluckman E, Socié G. Head and neck squamous cell carcinoma in 13 patients with Fanconi anemia after hematopoietic stem cell transplantation. *Cancer.* 2008;15;113(12):3315-22.
8. Millen FJ, Rainey MG, Hows JM, Burton PA, Irvine GH, Swirsky D. Oral squamous cell carcinoma after allogeneic bone marrow transplantation for Fanconi anaemia. *Br J Haematol.* 1997;99(2):410-4.
9. Furquim CP, Pivovar A, Amenábar JM, Bonfim C, Torres-Pereira CC. Oral cancer in Fanconi anemia: Review of 121 cases. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2018;125:35-40.
10. Kutler DI, Auerbach AD, Satagopan J, Giampietro PF, Batish SD, Huvos AG, Goberdhan A, Shah JP, Singh B. High incidence of head and neck squamous cell carcinoma in patients with Fanconi anemia. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2003;129(1):106-12. doi: 10.1001/archotol.129.1.106. PMID: 12525204.
11. Amenábar JM, Torres-Pereira CC, Tang KD, Punyadeera C. Two enemies, one fight: An update of oral cancer in patients with Fanconi anemia. *Cancer.* 2019 15;125(22):3936-3946.

14. Maladies génétiques

12. Grein Cavalcanti L, Fuentes Araujo RL, Bonfim C, Torres-Pereira CC. Oral manifestations compatible with chronic graft-versus host disease in patients with Fanconi anemia. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015;21:275-280
13. Grein Cavalcanti L, Lyko KF, Araújo RL, Amenábar JM, Bonfim C, Torres-Pereira CC. Oral leukoplakia in patients with Fanconi anaemia without hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatr Blood Cancer.* 2015;62(6):1024-6..
14. Bongiorno, M., Rivard, S., Hammer, D., & Kentosh, J. Malignant transformation of oral leukoplakia in a patient with dyskeratosis congenita. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology* 2017; 124(4), e239–e24
15. Handley, T. P., & Ogden, G. R. Dyskeratosis congenita: Oral hyperkeratosis in association with lichenoid reaction. *Journal of Oral Pathology and Medicine*, 2006; 35(8), 508–512.
16. Ray JG, Swain N, Ghosh R, Richa, Mohanty SP. Dyskeratosis congenita with malignant transformation. *BMJ Case Rep.* 2011 11;2011:bcr0320102848.
17. Ogden, G. R., Connor, E., & Chisholm, D. M. Dyskeratosis congenita: Report of a case and review of the literature. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*, 1988; 65(5), 586–591.
18. McKay, G. S., Ogden, G. R., & Chisholm, D. M. (1991). Lingual hyperkeratosis in dyskeratosis congenita: Ultrastructural findings. *Journal of Oral Pathology and Medicine*, 20(4), 196–199.
19. Ogden, G. R., Chisholm, D. M., Hopwood, D., & Lane, E. B. (1993). Evidence for field change in oral cancer based on cytokeratin expression. *British Journal of Cancer*, 67, 1324–1330.
20. Cannell H. Dyskeratosis congenita. *Br J Oral Surg* 1971;9: 8–10

OPMDcare

Healthcare Professional Training