Med Buccale Chir Buccale 2012;18:89-107
DOI: 10.1051/mbcb/2012006
© SFMBCB, 2012
www.mbcb-journal.org

M B
Médecine Buccale
Chirurgie Buccale
C B

Mise au point

Histoire naturelle et transformation maligne du lichen plan buccal. 1ère partie : mise au point

Aikaterini Seintou[1,*], Nikolay Gaydarov[1], Tommaso Lombardi[2], Jacky Samson[1]

[1] Division de Stomatologie et Chirurgie orale, Genève, Suisse
[2] Laboratoire d'Histopathologie buccale, Genève, Suisse

(Reçu le 4 janvier 2012, accepté le 5 février 2012)

Mots clés :
lichen plan / cavité buccale / histoire naturelle / transformation maligne

Résumé – Le lichen plan est une maladie cutanéo-muqueuse inflammatoire chronique, dysimmunitaire. Le lichen plan buccal constitue une affection fréquente, évoluant par poussées, qui peut toucher toute la muqueuse buccale. Après plusieurs années d'évolution, la muqueuse devient (scléro-) atrophique. Cet état (scléro-) atrophique est associé à un risque de transformation maligne.
Pour essayer de comprendre le processus de transformation maligne du lichen plan buccal, il est nécessaire de bien connaitre les différents aspects cliniques et histopathologiques correspondant à son histoire naturelle. À la phase tardive (lichen plan atrophique et état post-lichénien), la muqueuse buccale modifiée présente un potentiel de transformation maligne mais cette évolution éventuelle a été longtemps controversée.
La revue de la littérature permet de revoir les différentes hypothèses pathogéniques proposées mais l'inflammation chronique semble constituer le facteur déterminant.

Key words:
lichen planus / oral cavty / natural history / malignant transformation

Abstract – Oral lichen planus and malignant transformation. Part I: literature review. Lichen planus is a chronic inflammatory dysimmune mucocutaneous disease. Oral lichen planus, which progresses in relapses, is a common complaint that can affect the entire oral mucosa. Once it has evolved over a number of years, the mucosa becomes (sclero-) atrophic. The (sclero-) atrophic or post-lichen stage has been associated with a risk of malignant transformation.
To understand the process whereby oral lichen planus becomes malignant, it is necessary to be familiar with the different clinical and histopathological characteristics related to its natural history. During the late phase (atrophic lichen planus and post-lichen stage), the modified oral mucosa shows signs of becoming malignant. However, the possibility of it progressing in this way has long been controversial.
A review of the literature addressing this topic enabled the various suggested pathogenic hypotheses to be assessed but the determining factor seems to be chronic inflammation.

* Correspondance : aikaterini.seintou@unige.ch

Article publié par EDP Sciences

Glossaire

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

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

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

Aspects cliniques

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

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

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

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

La phase tardive survient après plusieurs années d'évolution, quelquefois sans même que le LPB ait été diagnostiqué auparavant. Elle se traduit par l'apparition progressive d'un état atrophique ou scléro-atrophique qui intéresse surtout les régions de la muqueuse buccale où il y a eu des lésions actives. Sur le dos de la langue, l'atrophie touche les plages dépapillées qui sont parfois recouvertes par une kératose plus au moins épaisse. La muqueuse buccale atrophique a un aspect lisse et une couleur qui souvent n'est plus uniforme ; elle est alors constituée de plages blanchâtres, jaunâtres, brunâtres ou rougeâtres, sans limites nettes. L'atrophie permet parfois de voir

par transparence le réseau vasculaire sous-jacent. La gencive perd son aspect granité et devient lisse, souvent un peu rouge mais de couleur non homogène, avec des plages kératosiques le plus souvent discrètes. Puis, il peut apparaitre une rétraction gingivale plus au moins marquée, parfois associée à une diminution de la profondeur des vestibules, plus importante dans les régions postéro-inférieures. La sclérose est très variable ; dans les formes sévères, elle se traduit par une perte de l'élasticité de la muqueuse buccale, une limitation de l'ouverture buccale et une diminution de la protraction de la langue (kraurosis oris).

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

Localisation

Le LPB peut toucher toutes les régions de la cavité buccale [72]. La muqueuse jugale postéro-inférieure, le dos de la langue et la fibromuqueuse gingivale constituent les localisations les plus fréquentes [92, 99]. En revanche, la fibromuqueuse palatine, la face ventrale de la langue, la muqueuse ou la demi-muqueuse labiale et le plancher buccal sont moins souvent atteints [27, 55, 87].

Il existe des formes gingivales isolées [27]. Elles représenteraient 8,5 % des cas de LPB pour Eisen et al. [27], 7,5 % pour Mignona et al. [70] et seulement 0,2 % pour Xue JL et al. [107] L'atteinte gingivale est souvent révélée par des douleurs. Elle se traduit par des plages érythémateuses ou érosives, intéressant principalement la fibromuqueuse gingivale vestibulaire supérieure. Les plages sont soit de petite taille et peu nombreuses, soit confluentes, touchant parfois l'ensemble de la fibromuqueuse gingivale. Dans ce cas, le tableau clinique fait évoquer une gingivite desquamative [39]. Exceptionnellement, on peut observer des lésions isolées de la demi-muqueuse labiale [2, 27].

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

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

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

Aspects histologiques

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

L'aspect histologique du LPB varie au cours de l'évolution. À la phase initiale, on observe une parakératose de surface, un épaississement ou un amincissement de l'épithélium, un effilochage des crêtes interpapillaires et la présence d'une couche granuleuse irrégulière qui, avec l'infiltrat inflammatoire sous-épithélial nodulaire, sont responsables de l'apparition des lésions blanches punctiformes ou réticulées, caractéristiques d'un LPB en cours de développement. À la phase d'état, il existe une ortho ou une parakératose de surface, les crêtes prennent un aspect en dents de scie, les papilles une forme en dôme et on retrouve dans l'assise basale des corps hyalins qui correspondent à des kératinocytes en apoptose. De plus, le chorion superficiel est occupé par un infiltrat inflammatoire en bande, à prédominance lymphocytaire. Pendant les poussées d'activité, on note cliniquement l'apparition d'un érythème, la présence d'érosions et une diminution de la kératose de surface ; histologiquement une exocytose, une spongiose, une augmentation du nombre de corps hyalins et une augmentation de la densité de l'infiltrat inflammatoire. Progressivement, la membrane basale devient rectiligne, l'épithélium s'amincit, la kératose prend parfois un aspect verruqueux, le chorion est le siège d'une fibrose collagène plus ou moins importante tandis que l'infiltrat inflammatoire s'éclaircit. Dans le LPB nigricans, il y a une incontinence du pigment mélanique de l'assise basale qui migre dans le chorion superficiel sous l'effet de l'attaque des lymphocytes de l'infiltrat inflammatoire. À la fin de l'évolution, la muqueuse devient atrophique, ou sléro-atrophique s'il s'est formé une fibrose dans le chorion, et l'infiltrat inflammatoire a disparu : c'est le stade post-lichénien. L'atrophie épithéliale est assez souvent accompagnée

d'une hyperkératose de surface et d'une fibrose de chorion correspondant à un état cicatriciel [45, 55, 85].

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

Étiologie et réactions lichénoïdes

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

En dehors du LPB idiopathique, il existe des formes particulières par leur évolution et leur étiologie : on distingue le LP induit par certains médicaments et les réactions lichénoïdes de contact [45, 85]. Le terme LP induit implique que les lésions sont cliniquement et histologiquement semblables à celles du LP idiopathique, que leur cause est connue et leur évolution éventuellement différente. Le terme de « lésion lichénoïde » permet de regrouper des lésions qui ont une ressemblance clinique et/ou histologique, par exemple les lésions lichénoïdes du lupus érythémateux chronique [45]. Dans le LP induit, elles ont un aspect clinique et histologique comparable à celles du LPB. Elles représentent un effet indésirable observé dans divers traitements, topiques ou systémiques, et elles ne régressent pas toujours après l'arrêt du traitement causal. Le diagnostic, parfois orienté par les données cliniques, repose avant tout sur l'anamnèse. Si les renseignements cliniques sont imprécis, l'examen histologique ne permet pas toujours de suspecter le caractère induit des lésions : certaines sont très lichénoïdes tandis que d'autres, moins typiques, se rapprochent de celles du lupus érythémateux. Quelques observations rapportées dans la littérature laissent penser que le LP induit et les réactions lichénoïdes de contact pourraient présenter éventuellement un potentiel de transformation maligne mais il semble très faible [16, 51, 83].

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

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

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

Une association possible entre le LPB et les HPV (human papilloma virus) a été aussi mentionnée dans certaines études [17, 43, 98]. Les résultats sont peu concluants : la présence de HPV varie de 0 % à 100 % selon les études ; c'est surtout les types HPV 16 et 18 qui sont retrouvés. Il est extrêmement difficile de comparer les résultats car les critères d'inclusion, les critères cliniques (lésions érosives, non érosives), la nature du matériel étudié (biopsie ou prélèvement cytologique), la préparation de ce matériel (frais, congelé ou fixé), l'origine géographique des patients… sont souvent très différents [53]. De plus, en raison de la sensibilité de la PCR, les résultats positifs doivent être considérés avec prudence [10]. L'existence d'une association entre LPB et HPV n'est pas suffisamment documentée et la présence d'ADN de HPV pourrait être fortuite ou favorisée par le traitement immunosuppresseur prescrit dans le LPB [53].

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

Tableau I. Critères pour le diagnostic du LPB proposés par l'OMS [101].
Table I. WHO diagnostic criteria of oral lichen planus [101].

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

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

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

Diagnostic différentiel

À la phase initiale, le diagnostic de LPB est aisé lorsque les stries caractéristiques sont bien visibles. Si les lésions punctiformes sont nombreuses et les stries discrètes, le diagnostic de muguet est souvent évoqué car le muguet ou plutôt le terme du muguet est plus connu que celui du LPB, et surtout la phase initiale du LPB est méconnue par la plupart des praticiens ; une confirmation du diagnostic peut être facilement obtenue en effectuant un grattage avec un abaisse-langue en bois ou en

frottant avec une compresse : dans le muguet, les lésions punctiformes (colonies de Candida albicans) s'éliminent facilement alors que, dans le LPB, elles font corps avec la muqueuse (kératose de surface).

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

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

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

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

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

Immunopathogénèse

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

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

Deux hypothèses ont été proposées pour expliquer le caractère chronique du processus inflammatoire [16, 96]. La première hypothèse est basée sur la présence d'antigènes. Les kératinocytes de la couche basale et les cellules de Langerhans présenteraient des antigènes associés au CMH de classes I et II. Les antigènes de CMH de classe I stimuleraient les CD8 qui sécrèteraient du TNF-α et les antigènes de CMH de classe II les CD4 qui sécrèteraient de l'IL-2, de l'INF-γ et du TNF-α ; ces cytokines provoqueraient progressivement des lésions des kératinocytes. La deuxième hypothèse fait intervenir des mécanismes non spécifiques qui provoqueraient la dégranulation des mastocytes et une activation des métalloprotéases (MMPs) responsables de la dégradation des composants de la matrice extracellulaire et de la membrane basale [96]. Dans les lésions de LPB, plus de 60 % des mastocytes sont dégranulés ; la proportion est beaucoup plus faible dans la muqueuse saine [53].

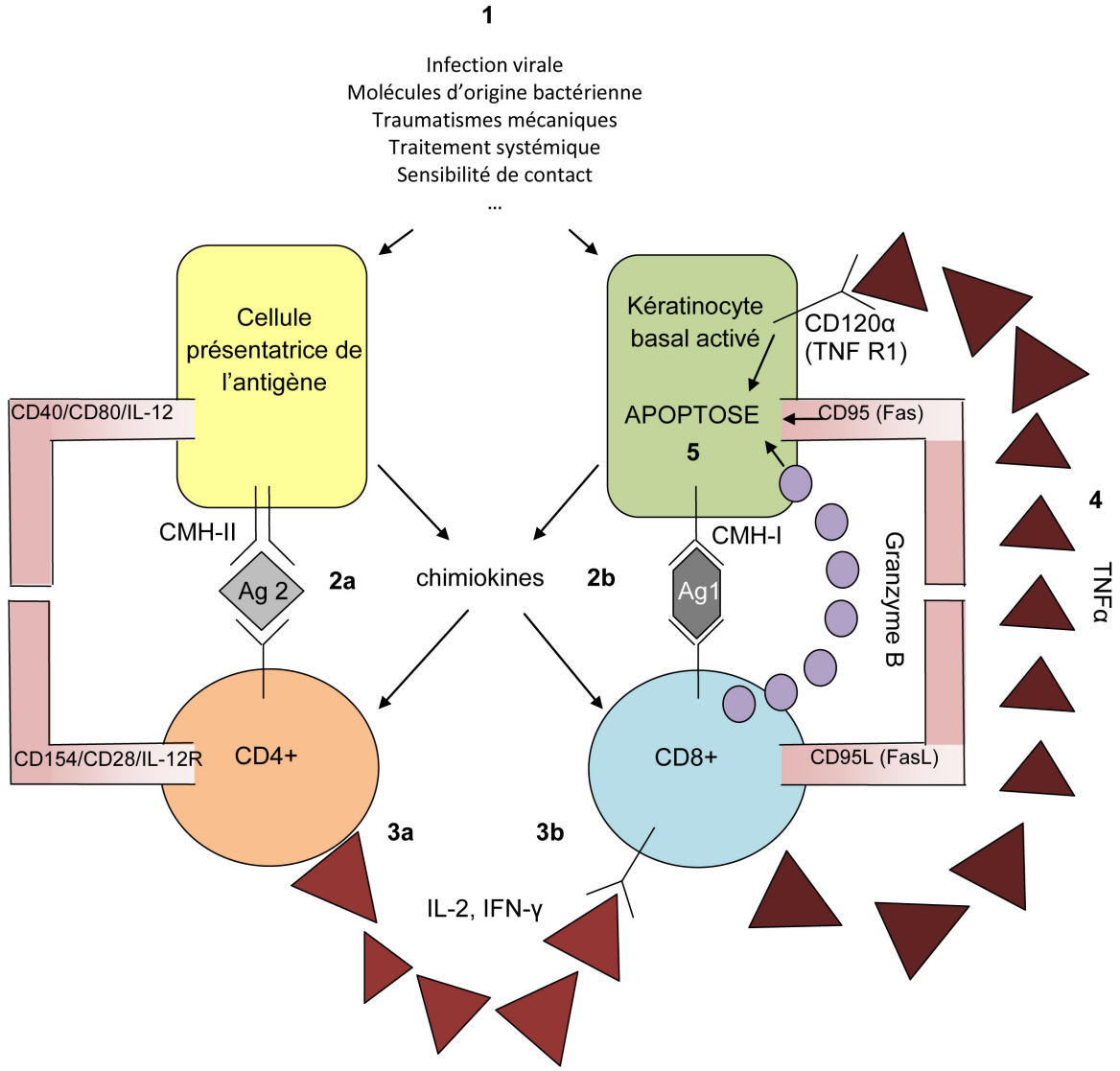

Fig. 1. Hypothèse pour l'immunopathogénèse du LPB. Les cellules présentatrices d'antigènes (APCs) et les kératinocytes basaux peuvent être activés par une infection virale, des molécules d'origine bactérienne, des traumatismes mécaniques, un traitement systémique, une sensibilité de contact ou un agent non identifié (1). Les APCs et les kératinocytes activés sécrètent des chimiokines qui attirent les lymphocytes. Les APCs activées présentent aux CD4 les antigènes associés au CMH de classe II (2a). Les kératinocytes de la couche basale activés présentent aux CD8 les antigènes associés au CMH de classe I (2b). La co-expression des CD4 et CD8 et la sécrétion d'IL-12 par les APCs du CMH de classe II entraineraient une réponse cellulaire CD4. Les CD4 sécrèteraient de l'IL-2 et de l'INF-γ (3a) qui se fixeraient sur les CD8 (3b). Les CD8 activés exprimeraient le FasL ou sécrèteraient de la granzyme B ou du TNF-α (4), responsables de la persistance de l'apoptose des kératinocytes (5) [53].
Fig. 1. Hypothesis for the immunopathogenesis of oral lichen planus. Antigen presenting cells (APCs) and basal keratinocytes are activated by viral infection, bacterial products, mechanical trauma, systematic drugs, contact sensitivity or other unidentified agents (1). Activated APCs and keratinocytes secrete chemokines that attract lymphocytes. Activated APCs present antigen associated with MHC class II to CD4 T cells (2a). Activated basal keratinocytes present antigen associated with MHC class I to CD8 T cells (2b). CD4 and CD8 coexpression and IL-2 secretion by MHC class II APCs promotes a CD4 T-cell reponse. CD4 T cells secrete IL-2 and IFN-gamma (3a), which bind their respective receptors on CD8 T cells (3b). Activated CD8 T cells express FasL or secrete granzyme B or TNF-alpha (4) that trigger basal keratinocyte apoptosis (5) [53].

La dégranulation des mastocytes libère des chymases et des tryptases qui activent les MMP 1, 3 et 9 et provoquent de manière indirecte des lésions de la couche basale. Dans le même temps, les mastocytes participent à la migration des lymphocytes dans l'épithélium et le TNF-α entraîne une surexpression des molécules qui facilitent l'adhésion des lymphocytes sur les parois vasculaires. L'ensemble de ces mécanismes entretiendrait le processus d'apoptose [16, 96].

Propositions thérapeutiques et suivi

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

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

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

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

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

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

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

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

Tableau II. Différents traitements du LPB retrouvés dans la littérature.
Table II. Empirical treatments for oral lichen planus found in the literature.

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

Transformation maligne du LPB : revue de la litterature

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

En 1971, Cernéa et al. ont présenté une série de 40 cas de transformation maligne sur LPB. Ils suggéraient que la transformation maligne ne se produit jamais sur un LP d'apparition récente ou à la phase d'état, mais toujours sur un lichen plus ou moins ancien, de forme « atypique » – lésions érythémateuses, érosives, atrophiques ou verruqueuses – dont le diagnostic n'est pas toujours facile car on ne retrouve plus l'aspect caractéristique du LPB. De plus, les auteurs considéraient qu'on ne prête pas toujours assez d'attention à l'état de la muqueuse adjacente à une tumeur maligne et qu'on la juge le plus souvent saine de façon superficielle [12]. La première revue de la littérature sur la transformation maligne du LPB a été faite en 1978 par Krutchkoff et al. [44]. Les auteurs ont analysé 223 cas publiés de 1950 à 1977 et ont considéré que seulement 16 cas étaient suffisamment documentés pour démontrer la relation existant entre le LPB et le carcinome épidermoïde de la cavité buccale. Dans leurs conclusions, ils avancent trois arguments :
1) les éléments cliniques et histologiques pour confirmer le diagnostic du LPB sont souvent insuffisants ;
2) le carcinome épidermoïde se développe bien après l'apparition des lésions du LPB ;
3) l'anamnèse n'apporte pas de notions suffisantes sur l'exposition aux carcinogènes, en particulier au tabac.
Cette revue suggère que l'incidence élevée de la transformation maligne est en relation avec un aspect histopathologique particulier, appelée la dysplasie lichénoïde, d'où l'hypothèse que tout changement touchant la maturation et la croissance épithéliale devait faire exclure le diagnostic de LP. Bien que le consensus sur de tels critères n'ait jamais été acquis, certains auteurs considèrent la dysplasie comme une caractéristique assez fréquemment observée dans le LPB [54]. Plus récemment, Van der Meij et al. ont réalisé une revue de la littérature sur la période allant de 1977 à 1997, en reprenant les critères utilisés par Krutchkoff et al. Ils ont analysé 98 cas de transformation maligne publiés pendant cette période et seulement 33 cas (34 % de cas publiés) ont été considérés comme suffisamment bien documentés [102].

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

Silvermann et al. (1985) ont réalisé une étude portant sur 570 patients présentant un LPB. Après une période de suivi de

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

Voûte et al. (1992) ont suivi 113 patients pendant une période de 7,8 ans en moyenne : taux de transformation maligne de 2,6 % [106]. Barnard et al. (1993) ont présenté 241 patients suivis pendant 10 ans en moyenne ; 8 ont développé un carcinome épidermoïde et 1 un carcinome in situ : taux de transformation maligne de 3,7 % [6]. Moncarz et coll. (1993) ont suivi 280 patients : taux de transformation maligne de 2,85 %. Pour ces auteurs, le LPB constitue seulement un « terrain précancéreux » : l'altération de l'épithélium le rendrait plus sensible aux facteurs carcinogènes, aux virus, aux substances irritantes… et ils notent que le risque de transformation est plus élevé pour la forme érosive du LPB, sans préciser la nature de la lésion érosive [73]. Silverman et al. (1997) ont observé un taux de transformation de 3,2 % sur 95 cas étudiés [91]. Markopoulos et al. (1997) ont publié une étude portant sur 326 patients : après une période d'observation de 6,5 ans en moyenne, 4 patients ont développé un carcinome épidermoïde bien différencié soit un taux de transformation maligne de 1,3 % ; les auteurs concluent qu'en raison du faible nombre des cas étudiés, ce taux de transformation maligne n'est pas significatif [60]. Cette remarque peut également s'appliquer à toutes les études faites antérieurement. Lo Muzio et al. (1998), après une étude portant sur 14 cas et une revue de la littérature, ont trouvé un taux de transformation maligne relativement plus élevé (5,32 %). Dans leurs conclusions, ils proposent trois hypothèses : a) le LPB représenterait un état précancéreux et il se transformerait spontanément en carcinome épidermoïde ; b) la surface altérée de l'épithélium serait plus sensible aux carcinogènes ; c) le carcinome épidermoïde se développerait fortuitement sur le même site que le LPB [52]. En 2001, les mêmes auteurs ont publié une étude portant sur 502 patients suivis pendant une période de 5 ans : ils retrouvent un taux de transformation encore relativement élevé (4,9 %). Ils font remarquer que le taux de transformation maligne reste élevé (3,7 %) même s'ils excluent 3 cas survenus chez des patients fumeurs et 3 cas où le diagnostics de LPB et celui de carcinome épidermoïde ont été posés simultanément [69]. Plus tard, les mêmes auteurs ont fait remarquer que les patients ayant un LPB avaient tendance à développer de multiples foyers de carcinome épidermoïde (champ de cancérisation) [68, 71].

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

Les principales données fournies par toutes ces études sont rassemblées dans le Tableau III.

Transformation maligne du LPB : commentaires

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

Les données de la littérature sont discutables, car elles proviennent des cas isolés et d'études rétrospectives comportant souvent des données incomplètes. Toutes ces études sont considérées comme ayant peu de valeur mais elles ont néanmoins contribué à signaler, à confirmer et à préciser le

Tableau III. Taux de transformation maligne du LPB retrouvé dans les études publiées depuis 25 ans.
Table III. Principal data about the malignant transformation rate found in the littérature since 25 years.

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

potentiel de la transformation maligne du LPB. Pour compléter les données, quelques auteurs ont suggéré de réaliser des études prospectives, qui représentent la seule méthode pour déterminer de façon fiable le potentiel de transformation maligne des lésions du LPB, en comparant un groupe de patients atteints d'un LPB à un groupe contrôle, comprenant chacun un sous-groupe fumeurs et un sous-groupe non-fumeurs [33, 62].

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

Transformation maligne et réactions lichénoïdes

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

Transformation maligne du LPB et tabac

Lorsqu'on aborde le sujet de la transformation maligne sur la muqueuse buccale, la notion de l'intoxication tabagique est toujours sous-jacente. Pour certains auteurs, il est impossible de différencier une transformation maligne provoquée par le tabac de celle survenant sur un LPB. En conséquence, ils proposent d'exclure les patients fumeurs de toute étude sur la transformation maligne du LPB [102]. Toutefois, pour Lodi et al.,

l'exclusion systématique des patients présentant un facteur de risque putatif comporte un inconvénient majeur : elle interdit l'identification de tout co-facteur de risque éventuel [54].

Localisation et caractéristiques de la transformation maligne dans le LPB

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

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

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

Inflammation chronique et transformation maligne du LPB

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

L'association entre inflammation chronique et transformation maligne est connue depuis l'observation de Virchow qui, au 19ème siècle, a attribué le développement de certaines tumeurs à une irritation chronique [5, 67]. Il existe plusieurs exemples bien connus (Tab. IV) : maladie intestinale inflammatoire chronique et cancer de côlon, gastrite atrophique et cancer gastrique, reflux œsophagien et carcinome épidermoïde de l'œsophage… [5, 67, 77]. Sur le revêtement cutané, le risque de transformation maligne lié au lupus tuberculeux et à l'épidermolyse bulleuse dystrophique est bien connu. On retrouve plusieurs cas rapportés dans la littérature et les auteurs attribuent cette transformation maligne à l'inflammation chronique et au processus de cicatrisation, car les carcinomes se développent surtout sur le site d'une ulcération chronique ancienne ou encore active [34, 42, 58, 61, 74]. Il semble que les cancers apparaissent plus facilement sur l'extrémité des membres, la muqueuse buccale (surtout la langue) et la muqueuse du tractus gastro-intestinal supérieur [97]. Alors qu'aucun auteur ne conteste la nature inflammatoire chronique du LPB, on doit noter qu'il existe peu d'articles qui effectuent un parallèle entre l'inflammation chronique et la transformation maligne dans le LPB [55].

Mécanisme de la transformation maligne

Le mécanisme exact de la carcinogénèse n'est pas totalement élucidé et de nombreuses hypothèses ont été proposées pour expliquer la transformation maligne. Les cellules inflammatoires associées au LPB pourraient contribuer à la formation d'un excès d'oxyde nitrique (NO) via l'expression de la synthétase inductible de l'oxyde nitrique (iNOS). Le NO produit par la iNOS réagit avec l'O_2 et donne de l'ONOO, qui induit la formation de la 8-oxo-7,8-dihydro-2-doxyguanosine (8-oxod G) et de la 8-nitroguanine dans le noyau des cellules épithéliales. La 8-oxod G favorise la mutation par substitution d'une guanine par une thymine (G-T), ce qui pourrait favoriser la carcinogénèse. Dans le même temps, la 8-nitroguanine subit une dépurination spontanée qui conduit à l'apparition de sites apuriniques dans l'ADN. Ces sites apuriniques peuvent également favoriser la mutation par substitution d'une guanine par une thymine : la 8-nitroguanine constituerait donc aussi un facteur mutagène potentiel de l'ADN [33].

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

Rôle des cellules inflammatoires

Les macrophages associés à une tumeur (tumour-associated macrophages ou TAM) peuvent stimuler le développement d'une tumeur. Le MIF (macrophage migration inhibitory factor), libéré par les macrophages, diminue la transcription de la p53, protéine considérée comme la gardienne du génome [94] car elle favorise l'élimination des cellules mutantes par apoptose [15, 22]. Des mutants de la p53 sont retrouvés dans

Tableau IV. Exemples d'une association entre inflammation chronique et transformation maligne (* l'immunodépression constitue un co-facteur important).
Table IV. Examples of the association between chronic inflammation and malignant transformation (immunosuppression is an important co-facteur).*

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

plus de 60 % des cancers : le blocage de la p53 par le MIF augmente le risque de développement d'un carcinome épidermoïde sur LPB. Valente et al. ont mis en évidence une surexpression de la p53 chez les patients ayant développé un carcinome épidermoïde sur LPB, ce qui semble confirmer le rôle de la p53 dans la transformation maligne du LPB [100]. Safadi et al. ont également constaté une surexpression de la p53 et de la p21 chez tous les patients atteints d'un LPB [84].

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

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

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

Rôle des fibroblastes

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

Rôle des cytokines

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

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

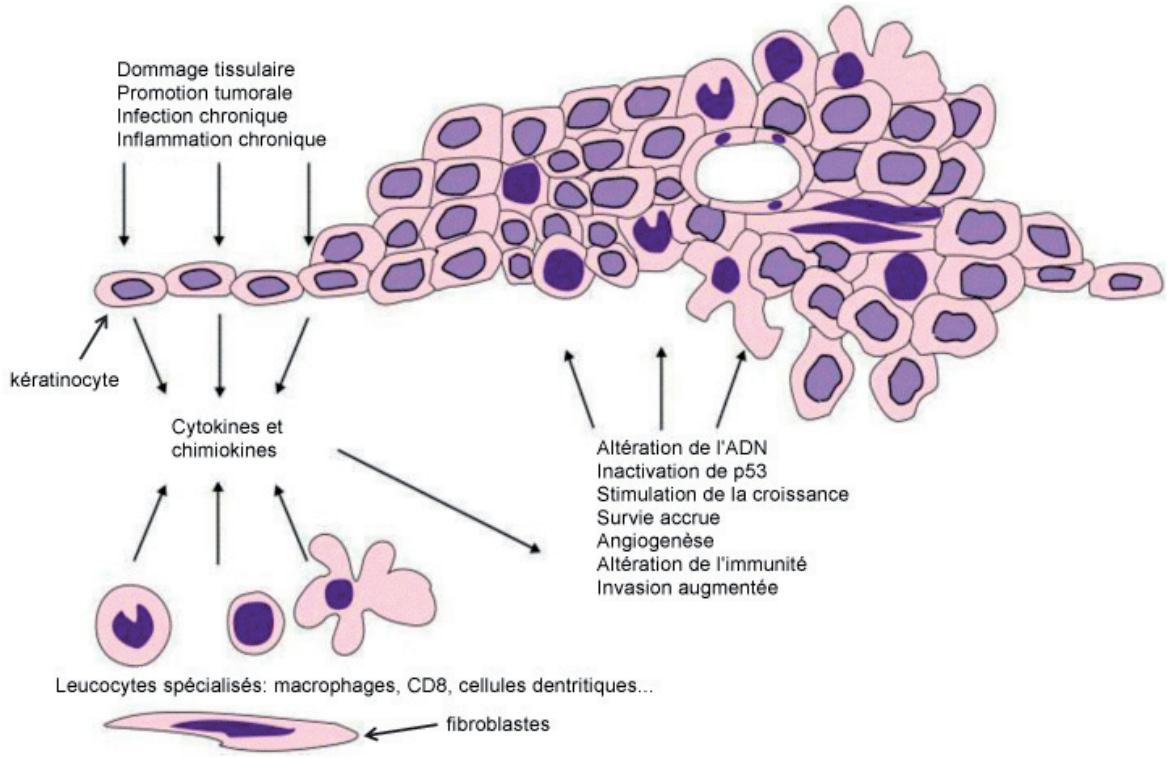

Fig. 2. L'inflammation chronique, le dommage tissulaire et l'infection chronique stimulent la sécrétion de cytokines et de chimiokines qui peuvent contribuer au développement du cancer [5].
Fig. 2. Chronic inflammation, tissue damage and chronic infection stimulate cytokines and chemokines secretion that may contribute to cancer development [5].

Dans l'infiltrat inflammatoire du LPB, on retrouve une expression élevée des RANTES (chemokine regulated on activation normal T cell expressed and secreted) et des CCRs (receptors for chemokines) [67].

D'autres facteurs intervenant dans la carcinogénèse pourraient être impliqués. L'infection candidosique est fréquente et récidivante dans le LPB, or il a été démontré que le Candida albicans participe à la catalyse de N-nitrosobenzylo-méthylamine et éventuellement à la transformation maligne. Ce carcinogène, combiné à une synthèse élevée d'ARN dans l'épithélium pendant le processus de dégradation-cicatrisation lié au LPB, constitue probablement un environnement favorable pour le développement d'un clone malin. L'inflammation liée à la candidose buccale pourrait également participer au processus de transformation maligne.

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

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

Rôle des protéines comme biomarqueurs du risque de transformation maligne

Mis à part le rôle de la p53 décrit précédemment, il existe d'autres protéines intervenant dans la transformation maligne. Les cyclo-oxygénases (COX) 1 et 2 sont deux protéines qui interviennent dans la transformation de l'acide arachidonique en prostaglandines. La COX-2 est normalement indétectable dans les tissus où elle apparait lors de l'inflammation. Plusieurs études ont montré qu'il existe une surexpression de la COX-2 dans le carcinome épidermoïde et les précurseurs du carcinome épidermoïde. La COX-2 joue un rôle majeur dans certaines étapes importantes de la carcinogénèse, comme l'angiogénèse

et l'apoptose. Les prostaglandines participent également au processus de l'angiogenèse, de la prolifération cellulaire, de l'invasion tumorale et du développement des métastases. Lysitsa et al. ont montré qu'il y avait une surexpression importante de la COX-2 dans toutes les étapes de l'évolution du LPB, et que l'expression de la COX-2 ne semblait pas être influencée par le tabagisme. Les auteurs ont suggéré que la surexpression de la COX-2 dans le LPB pourrait jouer un rôle important dans la transformation maligne [56].

Selon de Sousa et al., les anomalies de l'expression de protéines en relation avec la prolifération cellulaire et l'apoptose seraient un bon indicateur du potentiel de transformation maligne du LPB. Dans leurs études, ils ont retrouvé une surexpression de la p53, de la PCNA (proliferating cell nuclear antigen) et de la bcl-2, et une sous-expression de la bax, qui constituent des éléments essentiels pour le développement du cancer [19–21]. La surexpression de Ki-67 a aussi été proposée par d'autres auteurs comme un biomarqueur du risque de transformation maligne [1].

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

Enfin, une étude récente suggère que la podoplanine et l'ABCG2 (ATP-binding cassette, G2 subfamily) sont des indicateurs du risque de transformation maligne du LPB. La podoplanine est une glycoprotéine et l'ABCG2 une protéine transporteuse ; elles sont fréquemment retrouvées dans certains types de carcinomes. Les auteurs pensent que le risque de transformation est plus élevé lorsqu'il existe une co-expression de la podoplanine et de l'ABCG2 [88].

La transformatiopn maligne du LPB ne dépend pas d'un mécanisme unique. Cette mise au point a permis de recenser les mécanismes susceptibles d'intervenir et de montrer que l'inflammation chronique constitue sans doute le facteur prépondérant.

Conflits d'intérêt : aucun

Références

1. Acay RR, Felizzola CR, Soares de Araujo N, Machado de Sousa SO. Evaluation of proliferative potential in oral lichen planus and oral lichenoid lesions using immunohistochemical expression of p53 and Ki67. Oral Oncol 2006;42:475-80.
2. Allan SJ, Buxton PK. Isolated lichen planus of the lip. Br J Dermatol 1996;135:145-6.
3. Andreasen JO. Oral lichen planus: a clinical evaluation of 115 cases. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1968;25:31-42.
4. Bäckman K, Jontell M. Microbial-associated oral lichenoid reactions. Oral Dis 2007;13:402-6.
5. Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow ? Lancet 2001;357:539-45.
6. Barnard NA, Scully C, Evenson JW, Cunningham S, Porter SR. Oral cancer development in patients with oral lichen planus. J Oral Pathol Med 1993;22:421-4.
7. Bermejo-Fenoll A, Sanchez-Siles M, Lopez-Jornet P, Camacho-Alonso F, Salazar-Sanchez N. Premalignant nature of oral lichen planus. A retrospective study of 550 oral lichen planus patients from south-eastern Spain. Oral Oncol 2009;45:e54-6.
8. Boisramé-Gastrin S, Pascal F, Gluckmann E, Deboise A, Berthou C, Predine-Hug F. Le lichen plan dans la réaction du greffon contre l'hôte. Med Buccale Chir Buccale 2006;12:47-56.
9. Bombeccari GP, Guzzi G, Tettamanti M, Gianni AB, Baj A, Pallotti F, Spadari F. Oral lichen planus and malignant transformation: a longtudinal cohort study. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2011;112:328-34.
10. Boyd AS, Annarella M, Rapini RP, Adler-Storthz K, Duvic M. False-positive polymerase chain reaction results for human papillomavirus in lichen planus. Potential laboratory pitfalls of this procedure. J Am Acad Dermatol 1996;35:42-6.
11. Carrozzo M F, Brancatello F, Dametto E, Arduino P, Pentenero M, Rendine S, Porter SR, Lodi G, Scully C, Gandolfo S. Hepatitis C virus-associated oral lichen planus: is the geographical heterogeneity related to HLA-DR6? J Oral Pathol Med 2005;34:204-8.
12. Cernéa P, Kuffer R, Brocheriou C. L'épithélioma sur lichen plan buccal (à propos de 40 nouvelles observations). Actual Odontostomatol 1971;96:473-90.
13. Chainani-Wu N, Silverman S Jr, Lozada-Nur F, Mayer P, Watson JJ. Oral lichen planus: patient profile, disease progression and treatment responses. J Am Dent Assoc 2001;132:901-9.
14. Chaiyarit P, Jintakanon D, Klanrit P, Siritapetawee M, Thongprasom K. Immunohistochemical analyses of survivin and heat shock protein 90 expression in patients with oral lichen planus. J Oral Pathol Med 2009;38:55-62.
15. Colotta F, Allavena P, Sica A, Garlanda C, Mantovani A. Cancer-related inflammation, the seventh hallmark of cancer: links to genetic instability. Carcinogenesis 2009;30:1073-81.
16. Cortés-Ramirez Di-Al, Gainza-Cirauqui M-L, Echebarria-Goikouria M-A, Aguirre-Urizar JM. Oral lichenoid disease as a premalignant condition: the controversies and the unknown. Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2009;14:E118-22.
17. Cox M, Maitland N, Scully C. Human herpes simplex-1 and papillomavirus type 16 homologous DNA sequences in normal, potentially malignant and malignant oral mucosa. Eur J Cancer B Oral Oncol 1993;29B:215-9.
18. Cribier B, Ndiaye I, Grosshans E. Syndrome péno-gingival : un équivalent masculin du syndrome vulvo-vagino-gingival ? Rev Stomatol Chir Maxillofac 1993;94:148-51.

19. De Sousa FACG, Paradella TC, Carvalho YR, Rosa LEB. Comparative analysis of cell proliferation ratio in oral lichen planus, epithelial dysplasia and oral squamous cell carcinoma. Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2009;14:e563-7
20. De Sousa FACG, Paradella TC, Carvalho YR, Rosa LEB. Immunohistochemical expression of PCNA, p53, bax and bcl-2 in oral lichen planus and epithelial dysplasia. J Oral Sci 2009;51:117-21.
21. De Sousa FACG, Paradella TC, Carvalho YR, Rosa LEB. Comparative analysis of the expression of proliferating cell nuclear antigen, p53, bax and bcl-2 in oral lichen planus and oral squamous cell carcinoma. Ann Diag Pathol 2009;13:308-12.
22. Ebrahimi M, Boldrup L, Coates PJ, Wahlin YB, Bourdon JC, Nylander K. Expression of novel p53 isoforms in oral lichen planus. Oral Oncol 2008;44:156-61.
23. Edwards PC, Kelsch R. Oral lichen planus: clinical presentation and management. J Can Dent Assoc 2002;68:494-9.
24. Eisen D. The vulvovaginal-gingival syndrome of lichen planus. The clinical characteristics of 22 patients. Arch Dermatol 1994;130:1379-82.
25. Eisen D. The evaluation of cutaneous, genital, scalp, nail, esophageal, and ocular involvement in patients with oral lichen planus. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 1999;88:431-6.
26. Eisen D. The clinical features, malignant potential and systemic associations of oral lichen planus: a study of 723 patients. J Am Acad Dermatol 2002;46:207-14.
27. Eisen D, Carrozzo M, Bagan Sebastian JV, Thongprasom K. Number V Oral lichen planus: clinical features and management. Oral Dis 2005;11:338-49.
28. Eisenberg E. Oral lichen planus: a benign lesion. J Oral Maxillofac Surg 2000;58:1278-85.
29. Epstein JB, Wan LS, Gorsky M, Zhang L. Oral lichen planus: progress in understanding its malignant potential and the implications for clinical management. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2003;96:32-7.
30. Fang M, Zhang W, Chen Y, He Z. Malignant transformation of oral lichen planus: a retrospective study of 23 cases. Quintessence Int 2009;40:235-42.
31. Farhi D, Dupin N. Pathophysiology, etiologic factors, and clinical management of oral lichen planus, part I: facts and controversies. Clin Dermatol 2010;28:100-8.
32. Fatahzadeh M, Rinaggio J, Chiodo T. Squamous cell carcinoma arising in an oral lichenoid lesion. J Am Dent Assoc 2004;135:754-9.
33. Gonzalez-Moles MA, Scully C, Gil-Montoya JA. Oral lichen planus: controversies surrounding malignant transformation. Oral Dis 2008;14:229-43.
34. Gooptu C, Marks N, Thomas J, James MP. Squamous cell carcinoma associated with lupus vulgaris. Clin Exp Dermatol 1998;23:99-102.
35. Hallopeau H. Sur un cas de lichen de Wilson gingival avec néoplasie voisine dans la région maxillaire. Bull Soc Fr Dermatol Syphiligr 1910;17:32.
36. Holmstrup P, Thorn JJ, Rindum J, Pindborg JJ. Malignant development of lichen planus-affected oral mucosa. J Oral Pathol 1988;17:219-25.
37. Hsue SS, Wang WC, Chen CH, Lin CC, Chen YK, Lin LM. Malignant transformation in 1458 patients with potentially malignant oral mucosal disorders: a follow-up study based in a Taiwanese hospital. J Oral Pathol Med 2007;36:25-9.
38. Ingafou M, Porter SR, Scully C, Teo GC. No evidence of HCV infection or liver disease in British patients with oral lichen planus. Int J Oral Maxillofac Surg 1998;27:65-6.
39. Ismail SB, Kumar SK, Zain RB. Oral lichen planus and lichenoid reactions: etiopathogenesis, diagnosis, management and malignant transformation. J Oral Sci 2007;49:89-106.
40. Issa Y, Duxbury AJ, Macfarlane TV, Brunton PA. Oral lichenoid lesions related to dental restorative materials. Br Dent J 2005;198:361-6.
41. Kaliakatsou F, Hodgson TA, Lewsey JD, Hegarty AM, Porter SR. Management of recalcitrant ulcerative oral lichen planus with topical tacrolimus. J Am Acad Dermatol 2002;46:35-41.
42. Kanitakis J, Audeffray D, Claudy A. Squamous cell carcinoma of the skin complicating lupus vulgaris. J Eur Acad Dermatol Venereol 2006;20:114-6.
43. Kashima HK, Kutcher M, Kessis T, Levin LS, de Villiers EM, Shah K. Human papillomavirus in squamous cell carcinoma, leukoplakia, lichen planus, and clinically normal epithelium of the oral cavity. Ann Otol Rhinol Laryngol 1990;99:55-61.
44. Krutchkoff DJ, Cutler L, Laskowski S. Oral lichen planus: the evidence regarding potential malignant transformation. J Oral Pathol 1978;7:1-7.
45. Kuffer R, Lombardi T, Husson-Bui C, Courrier B, Samson J. La muqueuse buccale : de la clinique au traitement (pp. 77-87). Med'Com, Paris, 2009.
46. Kuffer R, Samson J, Lombardi T. Cicatricial states for OLP: the role of post-lichen state. J Oral Pathol Med 2002;31:299.
47. Kuffer R, Lombardi T. Erosion and ulceration occurring on oral lichen planus. Comments on the article "Erosive lichen planus: what is this?" by Rebora A et coll. in Dermatology 2002;205:226-8. Dermatology 2003;207:340.
48. Laeijendecker R, Joost TV, Kuizinga MC, Tank B, Neumann HAM. Premalignant nature of oral lichen planus. Acta Derm Venereol 2005;85:516-20.
49. Lamey PJ, Gibson J, Barclay SC, Miller S. Grinspan's syndrome: a drug-induced phenomenon ? Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1990;70:184-5.
50. Larsson A, Warfvinge G. Malignant transformation of oral lichen planus. Oral Oncol 2003;39:630-1.
51. Larsson A, Warfvinge G. Oral lichenoid contact reactions may occasionally transform into malignancy. Eur J Cancer Prev 2005;14:525-9.
52. Lo Muzio L, Mignogna MD, Favia G, Procaccini M, Testa NF, Bucci E. The possible association between oral lichen planus and oral squamous cell carcinoma: a clinical evaluation on 14 cases and a review of the literature. Oral Oncol 1998;34:239-46.
53. Lodi G, Scully C, Carrozzo M, Griffiths M, Sugerman P, Thongprasom K. Current controversies in oral lichen planus: report of an international consensus meeting. Part 1. Viral infections and etiopathogenesis. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2005;100:40-51.

54. Lodi G, Scully C, Carrozzo M, Griffiths M, Sugerman PB, Thongprasom K. Current controversies in oral lichen planus: report of an international consensus meeting. Part 2. Clinical management and malignant transformation. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2005;100:164-78.
55. Lysitsa S, Abi Najm S, Lombardi T, Samson J. Lichen plan buccal : histoire naturelle et transformation maligne. Med Buccale Chir Buccale 2007;13:19-29.
56. Lysitsa S, Samson J, Gerbert-Wicht C, Lang U, Lombardi T. COX-2 expression in oral lichen planus. Dermatology 2008;217:150-5.
57. Mallipeddi R. Epidermolysis bullosa and cancer. Clin Exp Dermatol 2002;27:616-23.
58. Mallipeddi R, Keane FM, McGrath GA, Mayou BJ, Eady RA. Increased risk of squamous cell carcinoma in junctional epidermolysis bullosa. J Eur Acad Dermatol Venereol 2004;18:521-6.
59. Marini A, Wagenmann M, Ting E, Hengge UR. Squamous cell cancer and human papillomavirus infection in oral lichen planus: case report and literature review. Dermatol Surg 2007;33:756-60.
60. Markopoulos AK, Antoniades D, Papanayotou P, Trigonidis G. Malignant potential of oral lichen planus; a follow-up study of 326 patients. Oral Oncol 1997;33:263-9.
61. Masmoudi A, Ayadi L, Turki H, Boudaya S, Bouassida S, Abdelmaksoud W, Daoud J, Zahaf A. Squamous cell carcinoma on tuberculous lupus. Ann Dermatol Venereol 2005;132:591-2.
62. Mattsson U, Jontell M, Holmstrup P. Oral lichen planus and malignant transformation: is a recall of patients justified ? Crit Rev Oral Biol Med 2002;13:390-6.
63. Mattsson U, Jontell M, Holmstrup P. In reply to the short communication "Malignant transformation of oral lichen planus" by Larsson A and Warfvinge G in Oral Oncology 2003;39:630-1. Oral Oncol 2004;40:649-50.
64. Mattsson U, Magnusson B, Jontell M. Squamous cell carcinoma in a patient with oral lichen planus treated with topical application of tacrolimus. Oral Radiol Endod 2010;110:e19-25.
65. McCartan BE, McCreary CE. Oral lichenoid drug eruptions. Oral Dis 1997;3:58-63.
66. McGrath JA, Schofield OM, Mayou BJ, McKee PH, Eady RA. Epidermolysis bullosa complicated by squamous cell carcinoma: report of 10 cases. J Cutan Pathol 1992;19:116-23.
67. Mignogna MD, Fedele S, Lo Russo L, Lo Muzio L, Bucci E. Immune activation and chronic inflammation as the cause of malignancy in oral lichen planus: is there any evidence? Oral Oncol 2004;40:120-30.
68. Mignogna MD, Fedele S, Lo Russo L, Mignogna C, de Rosa G, Porter SR. Field cancerization in oral lichen planus. Eur J Surg Oncol 2007;33:383-9.
69. Mignogna MD, Lo Muzio L, Lo Russo L, Fedele S, Ruoppo E, Bucci E. Clinical guidelines in early detection of oral squamous cell carcinoma arising in oral lichen planus: a 5-year experience. Oral Oncol 2001;37:262-7.
70. Mignogna MD, Lo Russo L, Fedele S. Gingival involvement of oral lichen planus in a series of 700 patients. J Clin Periodontol 2005;32:1029-33.
71. Mignogna MD, Lo Russo L, Fedele S, Ruoppo E, Califano L, Lo Muzio L. Clinical behaviour of malignant transforming oral lichen planus. Eur J Surg Oncol 2002;28:838-43.
72. Mollaoglu N. Oral lichen planus: a review. Br J Oral Maxillofac Surg 2000;38:370-7.
73. Moncarz V, Ulmansky M, Lustmann J. Lichen planus: exploring its malignant potential. J Am Dent Assoc 1993;124:102-8.
74. Motswaledi MH, Doman C. Lupus vulgaris with squamous cell carcinoma. J Cutan Pathol 2007;34:939-41.
75. Murti PR, Daftary DK, Bhonsle RB, Gupta PC, Mehta FS, Pindborg JJ. Malignant potential of oral lichen planus: observations in 722 patients from India. J Oral Pathol 1986;15:71-7.
76. Nagao Y, Sata M, Tanikawa K, Itoh K, Kameyama T. Lichen planus and hepatitis C virus in the northern Kyushu region of Japan. Eur J Clin Invest 1995;25:910-4.
77. O'Byrne KJ, Dalgleish AG. Chronic immune activation and inflammation as the cause of malignancy. Br J Cancer 2001;85:473-83.
78. Ostman PO, Anneroth G, Skoglund A. Amalgam-associated oral lichenoid lesion reactions. Clinical and histologic changes after removal of amalgam fillings. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 1996;81:459-65.
79. Parmentier L, Bron BA, Prins C, Samson J, Masouyé I, Borradori L. Mucocutaneaous lichen planus with esophageal involvement. Arch Dermatol 2008;144:1427-30.
80. Pelisse M. The vulvo-vaginal-gingival syndrome. A new form of erosive lichen planus. Int J Dermatol 1989;28: 381-4.
81. Pohl C, Hombach A, Kruis W. Chronic inflammatory bowel disease and cancer. Hepatogastroenterology 2000; 47:57-70.
82. Rajentheran R, McLean NR, Kelly CG, Reed MF, Nolan A. Malignant transformation of oral lichen planus. Eur J Surg Oncol 1999;25:520-3.
83. Reed SG. Oral lichenoid lesions and not oral lichen planus have the character for malignant transformation to oral squamous cell carcinoma. J Evid Based Dent Pract 2008;8:238-9.
84. Safadi RA, Al Jaber SZ, Hammad HM, Hamasha AA. Oral lichen planus shows higher expressions of tumor suppressor gene products of p53 and p21 compared to oral mucositis. An immunohistochemical study. Arch Oral Biol 2010;55:454-61.
85. Samson J, Carrel JP, Gabioud F. Le lichen plan buccal. Rev Méd Suisse Romande 1998;118:57-60.
86. Scully C, Beyli M, Ferreiro MC, Ficarra G, Gill Y, Griffiths M, Holmstrup P, Multu S, Porter S, Wray D. Update on oral lichen planus: etiopathogenesis and management. Crit Rev Oral Biol Med 1998;9:86-122.
87. Scully C, Carrozzo M. Oral mucosal disease: lichen planus. Br J Oral Maxillofac Surg 2008;46:15-21.
88. Shi P, Liu W, Zhou ZT, He QB, Jiang WW. Podoplanin and ABCG2: malignant transformation risk markers for oral lichen planus. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2010;19:844-9.
89. Shklar G. Lichen planus as an oral ulcerative disease. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1972;33:376-88.
90. Sigurgeirsson B, Lindelof B. Lichen planus and malignancy. An epidemiologic study of 2071 patients and a review of the literature. Arch Dermatol 1991;127:1684-8.
91. Silverman S Jr, Bahl S. Oral lichen planus update: clinical characteristics, treatment responses, and malignant transformation. Am J Dent 1997;10:259-63.

92. Silverman S Jr, Gorsky M, Lozada-Nur F. A prospective follow-up study of 570 patients with oral lichen planus: persistence, remission, and malignant association. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1985;60:30-4.
93. Silverman S Jr, Gorsky M, Lozada-Nur F, Giannoti K. A prospective study of findings and management in 214 patients with oral lichen planus. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1991;72:665-70.
94. Stoll C, Baretton G, Ahrens C, Löhrs U. Prognostic significance of apoptosis and associated factors in oral squamous cell carcinoma. Virchows Arch 2000;436:102-8.
95. Sugerman PB, Savage NW. Oral lichen planus: causes, diagnosis and management. Aust Dent J 2002;47:290-7.
96. Sugerman PB, Savage NW, Walsh LJ, Zhao ZZ, Zhou XJ, Khan A, Seymour GJ, Bigby M. The pathogenesis of oral lichen planus. Crit Rev Oral Biol Med 2002;13:350-65.
97. Swensson O, Christophers E. Generalized atrophic benign epidermolysis bullosa in 2 siblings complicated by multiple squamous cell carcinomas. Arch Dermatol 1998;134:199-203.
98. Syrjänen SM, Syrjänen KJ, Happonen RP. Human papillomavirus (HPV) DNA sequences in oral precancerous lesions and squamous cell carcinoma demonstrated by in situ hybridization. J Oral Pathol 1988;17:273-8.
99. Torrente-Castells E, Figueiredo R, Berini-Aytés L, Gay-Escoda C. Clinical features of oral lichen planus. A retrospective study of 65 cases. Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2010;15:e685-90.
100. Valente G, Pagano M, Carrozzo M, Carbone M, Bobba V, Palestro G, Gandolfo S. Sequential immunohistochemical p53 expression in biopsies of oral lichen planus undergoing malignant evolution. J Oral Pathol Med 2001;30:135-40.
101. Van der Meij EH, Mast H, Van der Waal I. The possible premalignant character of oral lichen planus and oral lichenoid lesions: a prospective five-year follow-up study of 192 patients. Oral Oncol 2007;43:742-8.
102. Van der Meij EH, Schepman KP, Smeele LE, Van der Waal JE, Bezemer PD, Van der Waal I. A review of the recent literature regarding malignant transformation of oral lichen planus. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 1999;88:307-10.
103. Van der Meij EH, Schepman KP, Van der Waal I. The possible premalignant character of oral lichen planus and oral lichenoid lesions: a prospective study. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2003;96:164-71.
104. Van der Waal I. Oral lichen planus and oral lichenoid lesions; a critical appraisal with emphasis on the diagnostic aspects. Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2009;14:e320-4.
105. Van der Waal I. Potentially malignant disorders of the oral and oropharyngeal mucosa; present concepts of management. Oral Oncol 2010;46:423-5.
106. Voûte AB, de Jong WF, Schulten EA, Snow GB, Van der Waal I. Possible premalignant character of oral lichen planus. The Amsterdam experience. J Oral Pathol Med 1992;21:326-9.
107. Xue JL, Fan MW, Wang SZ, Chen XM, Li Y, Wang L. A clinical study of 674 patients with oral lichen planus in China. J Oral Pathol Med 2005;34:467-72.
108. Zeng X, Hou X, Wang Z, Jiang L, Xiong C, Zhou M, Chen Q. Carriage rate and virulence attributes of oral Candida albicans isolates from patients with oral lichen planus: a study in an ethnic Chinese cohort. Mycoses 2009;52:161-5.