



HAL
open science

Herpes virus et lichen plan buccal : rôle potentiel du virus Epstein Barr dans la pathogénèse du lichen plan buccal

Émilie Wentzy

► **To cite this version:**

Émilie Wentzy. Herpes virus et lichen plan buccal : rôle potentiel du virus Epstein Barr dans la pathogénèse du lichen plan buccal. Médecine humaine et pathologie. 2016. dumas-01467594

HAL Id: dumas-01467594

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01467594>

Submitted on 14 Feb 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ NICE-SOPHIA ANTIPOLIS
FACULTÉ DE CHIRURGIE DENTAIRE
24 Avenue des Diables Bleus,
06357 Nice Cedex 04

**HERPES VIRUS ET LICHEN PLAN BUCCAL : RÔLE POTENTIEL DU VIRUS
EPSTEIN BARR DANS LA PATHOGÉNÈSE DU LICHEN PLAN BUCCAL**

Année 2016

Thèse n°42571625

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement devant
la Faculté de Chirurgie Dentaire de Nice

Le 30 septembre 2016

Par

Madame Emilie WENTZY

Née le 6 juin 1991 à NICE

Pour obtenir le grade de :

DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE (Diplôme d'État)

Examineurs :

Monsieur le Professeur
Madame le Docteur
Madame le Docteur
Monsieur le Docteur

P. MAHLER
H. RAYBAUD
C. VOHA
J.G. SABOT

Président du jury
Directrice de thèse
Assesseur
Assesseur



CORPS ENSEIGNANT

56^{ème} section : DEVELOPPEMENT, CROISSANCE ET PREVENTION

Sous-section 01 : ODONTOLOGIE PEDIATRIQUE

Professeur des Universités : Mme MULLER-BOLLA Michèle
Maître de Conférences des Universités : Mme JOSEPH Clara
Assistant Hospitalier Universitaire : Mme PIERRE Audrey

Sous-section 02 : ORTHOPEDIE DENTO-FACIALE

Professeur des Universités : Mme MANIERE-EZVAN Armelle
Maître de Conférences des Universités : M. FAVOT Pierre
Assistante Associée-Praticien Associée : Mme OUEISS Arlette
Assistant Hospitalier Universitaire : M. BUSSON Floriant

Sous-section 03 : PREVENTION, EPIDEMOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE, ODONTOLOGIE LEGALE

Professeur des Universités : Mme LUPI-PEGURIER Laurence
Assistant Hospitalier Universitaire : Mme SOSTHE Anne Laure
Assistant Hospitalier Universitaire : Mme BORSA Leslie

57^{ème} section : SCIENCES BIOLOGIQUES, MEDECINE ET CHIRURGIE BUCCALE

Sous-section 01 : PARODONTOLOGIE

Maître de Conférences des Universités : M. CHARBIT Yves
Maître de Conférences des Universités : Mme VINCENT-BUGNAS Séverine
Assistant Hospitalier Universitaire : Mme LAMURE Julie
Assistant Hospitalier Universitaire : M. RATHELOT Benjamin

Sous-section 02 : CHIRURGIE BUCCALE, PATHOLOGIE ET THERAPEUTIQUE, ANESTHESIE ET REANIMATION

Professeur des Universités Associées : Mme MERIGO Elisabetta
Maître de Conférences des Universités : M. COCHAIS Patrice
Maître de Conférences des Universités : M. SAVOLDELLI Charles
Maître de Conférences des Universités : M. HARNET Jean-Claude
Assistant Hospitalier Universitaire : M. PAUL Adrien

Sous-section 03 : SCIENCES BIOLOGIQUES

Professeur des Universités : Mme PRECHEUR SABLAYROLLES Isabelle
Maître de Conférences des Universités : Mme RAYBAUD Hélène
Maître de Conférences des Universités : Mme VOHA Christine

58^{ème} section : SCIENCES PHYSIQUES ET PHYSIOLOGIQUES ENDODONTIQUES ET PROTHETIQUES

Sous-section 01 : ODONTOLOGIE CONSERVATRICE, ENDODONTIE

Professeur des Universités : Mme BERTRAND Marie-France
Professeur des Universités : M. MEDIONI Etienne
Professeur Emérite : M. ROCCA Jean-Paul
Maître de Conférences des Universités : Mme BRULAT-BOUCHARD Nathalie
Assistant Hospitalier Universitaire : M. MORKOWSKI-GEMMI Thomas
Assistant Hospitalier Universitaire : Mme DUVERNEUIL Laura
Assistant Hospitalier Universitaire : M. GANDJIZADEH GHOUCHANI Mir-Payam

Sous-section 02 : PROTHESES

Professeur des Universités : Mme LASSAUZAY Claire
Maître de Conférences des Universités : M. ALLARD Yves
Maître de Conférences des Universités : M. LAPLANCHE Olivier
Maître de Conférences des Universités : Mme POUYSSEGUR-ROUGIER Valérie
Assistant Hospitalier Universitaire : Mme CERETTI Léonor
Assistant Hospitalier Universitaire : M. OUDIN GENDREL Antoine
Assistant Hospitalier Universitaire : M. SABOT Jean-Guy
Assistant Hospitalier Universitaire : M. SAMMUT Arnaud

Sous-section 03 : SCIENCES ANATOMIQUES ET PHYSIOLOGIQUES

Professeur des Universités : M. BOLLA Marc
Professeur des Universités : M. MAHLER Patrick
Maître de Conférences des Universités : Mme EHRMANN Elodie
Maître de Conférences des Universités : M. LEFORESTIER Eric
Assistant Hospitalier Universitaire : Mme CANCEL Bénédicte

A Monsieur le Professeur MAHLER Patrick

*Docteur en Chirurgie Dentaire
Docteur de l'Université de Nancy
Professeur des Universités – Praticien Hospitalier
Sous section Sciences Anatomiques et physiologiques*

Vous me faites l'honneur d'accepter de présider ce jury de thèse. Je vous remercie tout particulièrement de m'avoir prise sous votre aile pendant ces trois années d'hôpital. Vous m'avez énormément appris et c'est grâce à vous, si aujourd'hui, j'ai confiance en moi lorsque je soigne des patients. Votre expérience et votre sagesse sont une source de savoir immense, je ne vous remercierais jamais assez d'en avoir partagé avec moi.

A Madame le Docteur RAYBAUD Hélène

*Docteur en Chirurgie Dentaire
Docteur de l'Université de Nice Sophia-Antipolis
Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier
Responsable de la sous section Sciences Biologiques*

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur de diriger cette thèse. Grâce à vous, j'apprends mieux les lésions et maladies de la bouche. Vous faites, je pense, l'enseignement de la matière la plus complexe et vous avez mon plus profond respect, vous êtes une enseignante passionnée et passionnante.

A Madame le Docteur Christine VOHA

*Docteur en Chirurgie Dentaire
Docteur de l'Université de Nice Sophia-Antipolis
Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier
Sous section Sciences Biologiques*

Je vous remercie d'avoir accepté d'être dans mon jury et de partager ce grand moment avec moi. J'ai de très bons souvenirs de vos cours et des moments que nous avons passé à l'hôpital.

A Monsieur le Docteur Jean-Guy SABOT

*Docteur en Chirurgie Dentaire
Docteur de l'Université de Nice Sophia-Antipolis
Assistant des Universités – Praticien Hospitalier
Sous section prothèse*

Je vous remercie de me faire le plaisir d'être dans mon jury et d'être présent pour la fin de mes études. Autant en clinique qu'en TP de PAC, j'ai apprécié de travailler avec vous, j'apprécie votre rigueur, votre sens de la dentisterie et votre humour ! Merci pour tous ces souvenirs, vous avez rendu mes études plus agréables.

Merci à mes parents de m'avoir permis d'arriver jusqu'ici, c'est grâce à vous si nous sommes tous réunis aujourd'hui. Merci de m'avoir toujours soutenu, d'avoir partagé mes joies et mes peines depuis 25 ans, merci de m'avoir donné la chance de pouvoir faire les études que je voulais et merci d'être des parents aussi géniaux. Papa, maman, vous êtes les meilleurs parents qu'on puisse rêver d'avoir, merci d'être ce que vous êtes !!!

Merci à mon grand frère Romain, merci de m'avoir soutenu, de m'avoir tant aidé en première année, si j'ai réussi c'est beaucoup grâce à toi ! Merci d'avoir supporté mon caractère et de ne jamais m'en avoir tenue rigueur, merci d'être un frère aussi parfait !!!!

Merci à ma belle-sœur, ma Flo, de toujours avoir été là pour moi. Tu es une belle-sœur exceptionnelle et je te remercie pour tout ce que tu as toujours fait pour moi, merci de m'avoir écouté quand j'avais besoin de parler, merci d'avoir fêté avec moi mes joies et de m'avoir consolé de mes peines !!!

Merci à mon chéri, mon Chachou, merci d'être entré dans ma vie, merci d'être la personne que tu es, merci de toujours me soutenir, merci de rire à mes blagues et de partager mon humour, quoique parfois limite... Tu as changé ma vie pour toujours.

Merci à vous les filles, les Maries' mes amies d'enfance. Toutes ces années d'amitiés, de fous rires, de complicité, de goûters, de nutella...Je suis tellement reconnaissante d'avoir des amies comme vous, j'espère qu'on ira toujours prendre des goûters quand on aura 70 ans, bras dessus, bras dessous, en se moquant des autres (gentiment bien sur) !

Merci à mes grands-parents, merci à toi maminette de m'apprendre ta cuisine et d'être aussi généreuse, tu es un ange. Et merci à toi mon petit papy de m'avoir laissé te décoiffer quand j'étais petite, merci de m'avoir appris toutes ces jolies chansons, soit sûre que mes enfants les connaîtront !! (mon grand père et ma grand mère...). Merci d'avoir été des grands parents géniaux depuis toutes ces années.

Merci à mes tatas, tata rosé, euh...tata Lolo pardon ! J'adore ton grain de folie, merci de m'en avoir un peu transmis et merci pour toutes ces tartes que tu nous fais souvent (d'ailleurs j'ai un petit creux). Merci à tata Marie-Claude, je me souviens de ces étés où avec romain nous passions 15 jours chez vous, on rigolait tellement, merci pour tout ça !!!

Merci à mes tontons, tonton Pascal, merci d'avoir supporté 4 cousins déchainés tous les étés, merci de nous avoir trimballé partout avec vous. Merci à tonton Jérôme, merci d'avoir toujours une pensée pour tout le monde et merci d'être aussi adorable !

Merci à mes cousines, mes premières amies, Juju et Marie, nous avons partagé tellement de bons moments ensemble, tellement de fous rires, tellement de jeux au camping et ailleurs, des souvenirs mémorables ! Et merci à toi Antho de rendre ma cousine

heureuse.

Merci à mes cousins, Greg et Toto, vous faites partie de mon enfance et de tous les souvenirs qui vont avec, je me souviens des films qu'on faisait dans nos chambres, de grands moments !!!

Merci à toi ma Léa, ma binôme, je crois que c'est avec toi que j'ai eu les plus gros fous rires de ma vie. Merci d'être aussi folle que moi et d'avoir partagé ces six années avec moi, de m'avoir soutenu et d'être mon amie.

Merci à Catherine et Daniel de m'avoir si bien accueilli chez vous et merci d'avoir fait un fils aussi parfait !!! Merci à Philippine et Thomas, Ludivine, Bernard, Clément et Amandine.

Merci à la clinique dentaire du pont neuf. Merci au Dr Maria de m'avoir donné ma chance et de m'avoir permis de travailler avec lui dans son superbe cabinet, je n'aurais pas pu rêver mieux. C'est un grand plaisir de travailler avec vous et une grande source de savoir.

Merci au Dr Assayag de m'avoir accueilli avec sa bienveillance éternelle et d'être aussi gentille. C'est un vrai plaisir de travailler avec toi, après avoir été prof et élève.

Merci à ma Nellai de me faire autant rire tous les jours, je ne me laisserais jamais de tes petites danses lorsque le téléphone sonne...Merci d'être aussi super et merci pour le merveilleux cadeau poilu que tu nous as fait !!

Merci à toi Soso qui me fait craquer avec des photos de ta cacahuète, merci de me faire rire et de supporter mes challenges fauteuil en 3 minutes chrono (attention, je peux faire encore pire....).

Merci à Marina, merci d'être aussi gentille et de toujours tout faire pour nous arranger au mieux avec les patients.

Merci à Véro de nous raconter tes histoires plus drôles les unes que les autres, merci pour ta spiritualité et ta bonne humeur, tu es un soleil !! Et merci d'avoir passé ce mois d'Août 2016 en ma compagnie !!

*A mes parents,
A mon frère et ma belle sœur,
A mon chéri.*

Plan

| | |
|---|------------|
| INTRODUCTION..... | p1 |
| A- LE LICHEN PLAN BUCCAL..... | p3 |
| I- Aspects cliniques..... | p3 |
| I-1 Les différentes formes du lichen plan buccal..... | p3 |
| III-1a Les formes asymptomatiques..... | p4 |
| III-1b Les formes symptomatiques..... | p5 |
| III-1c Autres classifications..... | p8 |
| I-2 Les localisations du lichen plan buccal..... | p8 |
| I-3 Evolution du lichen plan buccal..... | p10 |
| II- Diagnostic..... | p11 |
| II-1 Diagnostic positif..... | p11 |
| II-2 Diagnostic différentiel..... | p11 |
| II-2a Les formes réticulée et ponctiforme..... | p11 |
| II-2b La forme en plaque sans lésions réticulaires associées..... | p13 |
| II-2c Les formes érythémateuses..... | p14 |
| II-2d Les formes érosives / ulcérées..... | p15 |
| II-2e Lichen plan buccal bulleux..... | p15 |
| II-2f Lichen plan buccal atrophique kératosique..... | p16 |
| III- Aspects histologiques..... | p16 |
| III-1 Caractères histologiques essentiels du Lichen Plan Buccal..... | p16 |
| III-2 Caractères histologiques accessoires du Lichen Plan Buccal..... | p19 |
| III-3 Caractères histologiques d'exclusion du Lichen Plan Buccal..... | p20 |
| III-4 Spécificités histopathologiques des différentes formes du Lichen | p21 |
| III-4a La forme érosive..... | P21 |
| III-4b La forme réticulée ou en plaque..... | p21 |
| III-4c La forme atrophique..... | p21 |
| III-4d Les formes actives..... | p22 |
| III-4e Les formes peu actives..... | p22 |

| | |
|--|------------|
| IV- LES LESIONS LICHENOIDES..... | p22 |
| IV-1 Aspects cliniques..... | p23 |
| IV-2 Aspects histologiques..... | p24 |
| V- HISTOIRE NATURELLE DU LICHEN PLAN BUCCAL..... | p26 |
| V-1 La phase initiale..... | p26 |
| V-1a Aspects cliniques..... | p26 |
| V-1b Aspects histopathologiques..... | p27 |
| V-2 La phase d'état..... | p27 |
| V-2a Aspects cliniques..... | p27 |
| V-2b Aspects histopathologiques..... | p28 |
| V-3 La phase tardive..... | p29 |
| V-3a Aspects cliniques..... | p29 |
| V-3b Aspects histopathologiques..... | p29 |
| V-4 Le stade post-lichénien..... | p30 |
| V-4 a Aspects cliniques..... | P30 |
| V-4b Aspects histopathologiques..... | P30 |
| VI- TRANSFORMATION MALIGNE..... | p30 |
| VII- ETIOPATHOGENIE..... | p32 |
| VII-1 Hypothèses..... | p33 |
| VII-1a Première hypothèse..... | P33 |
| VII-1b Deuxième hypothèse..... | p34 |
| VII-2 Facteurs génétiques..... | p35 |
| B- LES VIRUS HERPES DANS LE LICHEN PLAN..... | p36 |
| I- Les différents types de virus herpes..... | p36 |
| I-1 Les herpes virus de type 1 et 2 (HSV1 et HSV2)..... | p37 |
| I-2 Le HHV3, varicelle-zona virus (VZV)..... | p37 |
| I-3 Le HHV4, virus Epstein-Barr (EBV)..... | p38 |
| I-4 Le HHV5, cytomégalovirus (CMV)..... | p39 |

| | |
|---|-----|
| I-5 Le HHV6, Roseolovirus..... | p39 |
| I-6 Le HHV7..... | p40 |
| I-7 Le HHV8, Kaposi's sarcoma associated herpes virus (KSHV)..... | p40 |
| II- Les herpes virus au sein de la muqueuse « saine » et du lichen plan..... | p41 |
| II-1 Le virus d'Epstein Barr..... | p41 |
| II-2 Herpes virus autres que EBV | p45 |
| C- ETUDE DU VIRUS D'EPSTEIN BARR DANS 10 LICHEN PLAN BUCCAL et 10 LESIONS LICHENOIDES..... | p49 |
| I-1 Population..... | p49 |
| I-2 Détection du virus par HIS : EBER..... | p50 |
| I-3 Résultats..... | p50 |
| I-4 Discussion..... | p53 |
| CONCLUSION..... | p55 |

INTRODUCTION

Le lichen plan (LP) est une dermatose cutanéomuqueuse inflammatoire, chronique, récidivante relativement fréquente. Il a été décrit pour la première fois au niveau cutané par Erasmus Wilson en 1869 comme « une éruption de boutons, isolée ou en amas, reconnaissable par leur couleur, leur forme, leur structure, leur caractère local et chronique et par les cicatrices mélasmiques qu'il laisse » (74). Le lichen est ensuite décrit au niveau des muqueuses buccales, en 1882, par Unna et Crocker, qui observent des stries blanches, situées, le plus souvent, de façon symétrique dans la cavité buccale (51). En 1895, Wickham décrit précisément les lignes blanches caractéristiques du lichen plan buccal (LPB) qui porteront son nom. En 1906, Dubreuil rapporte ses caractéristiques histopathologiques (74). D'origine inconnue, probablement dysimmunitaire, le LP touche la peau, la muqueuse buccale, la muqueuse génitale, le cuir chevelu et les ongles, plus rarement la conjonctive et la muqueuse oesophagienne (71, 52). L'atteinte œsophagienne souvent méconnue peut être révélée par une transformation maligne (105). Le LPB touche 1 à 2 % de la population, atteint les 2 sexes avec une prédilection pour les femmes entre 30 et 50 ans. Il reste exceptionnel chez l'enfant (20) et est rarissime chez les sujets noirs et asiatiques (127).

Le LPB est l'atteinte la plus fréquente, il constitue 15 à 25 % des patients d'une consultation spécialisée, alors que le LP cutané ne représente qu'environ 1 % des patients dans une consultation de dermatologie. Les lésions orales, le plus souvent asymptomatiques, apparaissent en général avant les lésions cutanées qui sont prurigineuses mais vont guérir spontanément en 2 à 3 ans contrairement aux lésions orales qui peuvent persister toute la vie (84, 31). La région jugale postéro-inférieure représente le siège électif du LPB, avec souvent une atteinte bilatérale et grossièrement symétrique (63, 72). La maladie se révèle presque dix ans plus tôt chez l'homme (108). Chez l'enfant de moins de 15 ans, un LP cutané survient dans les deux ans suivant l'apparition des lésions muqueuses (33, 35).

Dans 25 % des cas, le LPB évolue seul, sans lésions cutanées et a tendance, comme le LP génital, à persister pendant plusieurs années et à résister aux traitements (84, 31).

L'atteinte génitale se voit chez 25% des patients (34). Davarmanesh et al, dans une étude en Iran du Sud montrent que 50% de patientes souffrant de LPB ont développé un lichen plan génital (27). De plus, on estime qu'environ la moitié des sujets ayant un lichen plan cutané ont une atteinte muqueuse associée (84, 33). Le lichen plan buccal érosif (LBE) est constaté en atteinte initiale dans 40 % des cas (33). Pelisse et Eisen ont décrit le syndrome vulvo-vagino-gingival qui comporte une triple localisation : LP vulvaire, vaginal et gingival (95, 32). Une forme équivalente, mais bien moins fréquente, a été décrite chez l'homme, le syndrome péno-gingival (106).

On a constaté que l'apparition du LPB était favorisée par deux éléments, l'état psychique du patient et des facteurs irritatifs (102). Il peut être déclenché par un choc psychoaffectif et les situations de stress. En effet, le LPB touche, plus particulièrement, les sujets anxieux, angoissés, dépressifs,... (63, 115). Les traumatismes ou les facteurs irritatifs locaux peuvent favoriser les poussées évolutives. Toute irritation cutanéomuqueuse peut entraîner la formation de nouvelles lésions ou l'exacerbation des lésions existantes, c'est le phénomène de Koebner. Hors, la muqueuse buccale est le siège d'agressions répétées, quelles soient traumatiques, inflammatoires ou infectieuses. Une fois installé, le LPB tend à persister toute la vie et évolue vers un état cicatriciel « post - lichénien » qui comporte un risque de transformation maligne (102, 33, 52).

A – LE LICHEN PLAN

I - Aspects cliniques

I-1 Différentes formes du lichen plan buccal

En 1968, Andreasen décrit six formes cliniques de LPB : les formes réticulée, papulaire, en plaque, érosive, bulleuse et atrophique. Certaines de ces formes sont asymptomatiques et d'autres douloureuses (4, 134). Chez un même patient, l'aspect clinique varie au cours de l'évolution et en fonction de l'activité du LPB (84, 102). Les formes érythémateuses, érosives et bulleuses sont les formes actives du LPB tandis que les formes atrophiques, hyperkératosiques, pigmentés correspondent plutôt à des LPB anciens d'activité réduite. Le passage d'une forme kératosique à une forme érosive ou ulcérée est fréquent. Le stress peut être un facteur d'évolution du lichen d'une forme quiescente à une forme active. Les états post-licheniens, cicatriciels sont très peu actifs, voire inactifs. Les lésions sont en général bilatérales et symétriques et se situent habituellement sur les muqueuses jugales, dans les sillons gingivo-jugaux, sur la face dorsale de la langue et sur les gencives vestibulaires. Les lèvres peuvent également être atteintes sur le bord vermillon et leurs versants muqueux. La douleur associée au LPB a un caractère épisodique avec des périodes d'exacerbation et des périodes de rémission.

I-1a Les formes asymptomatiques.

- La **forme réticulée** est la plus fréquente. Elle se découvre, le plus souvent, de manière fortuite lors d'un examen des muqueuses au cours d'une consultation. Elle forme un réseau linéaire blanchâtre caractéristique constitué par les stries blanches de Wickham qui peuvent être associées ou non à des papules blanchâtres. Les stries partent alors des papules et forment un réseau sur les muqueuses (87). Les stries prédominent au niveau de la face interne des joues (Fig 1). Le patient peut ressentir une surface rugueuse au contact de la langue.



Figure 1 : Lichen plan réticulé, face interne de la joue, homme de 64 ans



Figure 2 : Lichen plan papuleux, face interne de la joue, homme de 30 ans

- La **forme papuleuse** est la forme d'apparition récente du LPB, elle est toujours suivie par une des cinq autres formes de lichen. Elle se traduit par de nombreuses petites papules blanches plus ou moins larges, plus ou moins distantes les unes des autres, recouvrant de larges surfaces comme les faces internes des joues ou la face dorsale de la langue. On note à leur périphérie de fines stries (Fig 2) blanches (87).

- La **forme en plaque** est retrouvée surtout sur la surface dorsale de la langue (Fig 3) et sur la muqueuse buccale (Fig 4). Elle se traduit par des plaques kératosiques d'épaisseur variable, à surface plus ou moins lisse prenant un aspect verruqueux dans sa forme la plus irrégulière. Elle semble plus fréquente chez les fumeurs.



Figure 3 : Lichen plan en plaque, face dorsale de la langue, homme de 80 ans



Figure 4 : Lichen plan en plaque, face interne de la joue, homme de 43 ans

I-1b Les formes symptomatiques :

- La **forme érosive** se manifeste par des exulcérations douloureuses, de taille variable, légèrement déprimées, à contours irréguliers, recouvertes d'un enduit fibrineux jaunâtre, sur un fond érythémateux diffus (Fig 5) (13).



Figure 5 : Lichen plan érosif, face interne de la joue, homme de 83 ans

Ces lésions sont retrouvées la plupart du temps sur les muqueuses jugales, au niveau des lignes d'occlusion et sont généralement symétriques (74). Le phénomène de Koebner est positif, les traumatismes exacerbant les lésions érosives. Le patient est gêné dans son alimentation et dans son hygiène bucco-dentaire. Il peut décrire des sensations de cuisson, un goût métallique, une irritation ou des saignements au brossage. Au niveau gingival, le LPBE se présente sous forme de gingivite desquamative (Fig 6). La diminution de l'ouverture buccale et la douleur peuvent rendre l'examen difficile. Les cinq autres formes de LPB peuvent être trouvées en périphérie des lésions érosives. (63)



Figure 6 : Gingivite desquamative, lichen plan érosif, femme de 71 ans

- La **forme bulleuse** est rare, elle est le plus souvent observée au stade érosif post- bulleux car les bulles se rompent très facilement. Il peut être difficile de distinguer le LPB bulleux du LPBE, on recherchera alors le toit de la bulle en périphérie et la notion de « cloque » à l'anamnèse. La gencive est le site le plus fréquent pour cette forme de LPB (Fig 7). La biopsie portera sur une zone à distance d'une érosion ou d'une bulle et qui présente des stries blanchâtres si possible (63).



Figure 7 : Lichen plan bulleux, gencive vestibulaire, femme de 48 an

- La **forme atrophique** est la conséquence d'un LPB qui a évolué pendant de nombreuses années. Elle se caractérise par une atrophie épithéliale qui se traduit sur la face dorsale de la langue par une dépapillation définitive et irréversible, d'abord marginale et symétrique (Fig 8), puis de toute la surface (Fig 9).



Figure 8 : Lichen plan atrophique, atteinte des bords marginaux de la langue, femme de 70 ans



Figure 9 : Lichen plan atrophique avec persistance de stries kératosiques, face dorsale de la langue, femme 56 ans

On peut noter la persistance de stries ou d'une kératose d'épaisseur variable sur un fond érythémateux plus ou moins marqué. La muqueuse buccale devient fragile et des lésions secondaires telles que des saignements, ou des érosions (Fig10) peuvent survenir suite à des micro-traumatismes (9). Au niveau gingival, la forme atrophique rend la gencive lisse et brillante. L'atrophie atteint toutes les muqueuses concernées par le LPB. La fibrose, qui peut accompagner cette forme de LPB, se traduit par une rétraction du cul-de-sac vestibulaire en regard des molaires inférieures et d'une limitation de la protraction linguale ou de l'ouverture buccale dans les cas extrêmes. Les patients se plaignent d'une sensibilité accrue aux aliments épicés ou d'une irritation liée au brossage des dents (33). Cette forme présente un risque accru de transformation carcinomateuse.



Figure 10a : Lichen plan atrophique, érosion traumatique, face dorsale de la langue irréversiblement dépapillée, femme de 82 ans



Figure 10b : Lichen plan atrophique avec des brides cicatricielles, érosions traumatique, face interne de la joue, femme de 82 ans

I-1c Autres classifications

Axell en 1987 (6), classe les 6 formes de LP en deux catégories. Les formes blanches, dans lesquels il regroupe les formes papuleuse, réticulaire et en plaque, et les formes rouges, rassemblant les formes atrophique, érosive et bulleuse (74). La classification de Bagan – Sebastian, en 1992 (7), comprend également deux groupes distincts. Le premier renferme exclusivement les lésions blanches, tandis que le deuxième les lésions atrophiques et érosives, avec ou sans lésions réticulaires (74). Enfin, en 2002, Eisen (33) regroupe les 6 formes en trois catégories, les réticulaires comprenant le LP en plaque et papuleux, les atrophiques et les ulcératifs avec le LP érosif et bulleux.

I-2 Localisations du lichen plan buccal

Les lésions du LPB peuvent atteindre toute la cavité buccale (84), cependant les sites de prédilection sont la muqueuse jugale postéro-inférieure en regard des deux dernières molaires mandibulaires (Fig 11), les bords latéraux et le dos de la langue et la fibromuqueuse gingivale (Fig12) (115).



Figure 11 : Site de prédilection du LP, au niveau de la muqueuse jugale postéro-inférieure, homme de 45 ans



Figure 12 : Atteinte gingivale au niveau de la fibromuqueuse, femme de 31 ans

La région sublinguale et le palais sont davantage épargnés (35). L'atteinte gingivale est fréquente regroupant près de 40% des cas (81). Les formes gingivales isolées représenteraient 8,5 % des cas de LPB pour Eisen et al. [2005], 7,5 % pour Mignogna et al. (2005) et seulement 0,2 % pour Xue JL et al. (2005). Exceptionnellement, on peut observer des lésions isolées de la demi-muqueuse labiale (Fig13) (35).

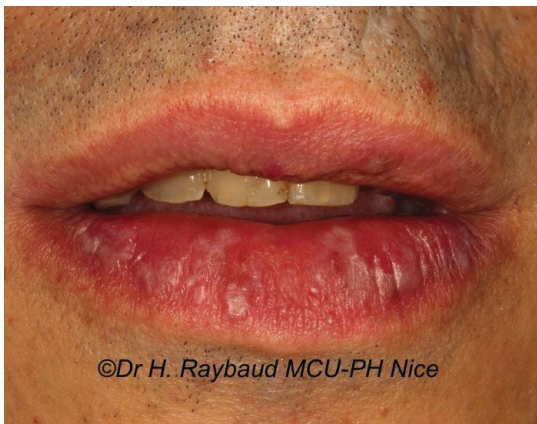


Figure 13 Lichen plan, atteinte de la demi-muqueuse labiale, homme de 37 ans

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 (Fig14). Dans ce cas, le tableau clinique fait évoquer une gingivite desquamative (52). Cette dernière peut se voir dans le cadre d'autres affections muco-cutanées comme le pemphigus vulgaire et la pemphigoïde des muqueuses, mais **Vaillant** et coll. (2000) ont démontré que la majorité de ces cas (36%) sont dus au LP.



Figure 14 : Atteinte de l'ensemble de la fibromuqueuse gingivale, gingivite desquamative, femme de 71 ans

I-3 Evolution du lichen plan buccal

L'évolution du LPB est lente avec des périodes d'exacerbations aiguës et des périodes de quiescence, s'étalant sur de très longues années. Ces lésions orales chroniques, sont rarement spontanément résolutive, et posent de ce fait d'importants problèmes thérapeutiques. Le risque évolutif principal du LPB, bien que controversé, est la transformation maligne (Fig15). Elle représente 0,3 à 5 % des cas, surtout dans les formes les plus anciennes, chroniques, atrophiques ou érosives (11, 82). Un suivi semestriel est conseillé chez les patients présentant des lésions de LPB et principalement pour les LPB érosif et/ou atrophique. Le manque d'hygiène buccale, le stress, une forte consommation d'alcool ou de tabac, les affections dentaires et les irritations liées aux prothèses seraient responsables de la sévérité du LPB (16).

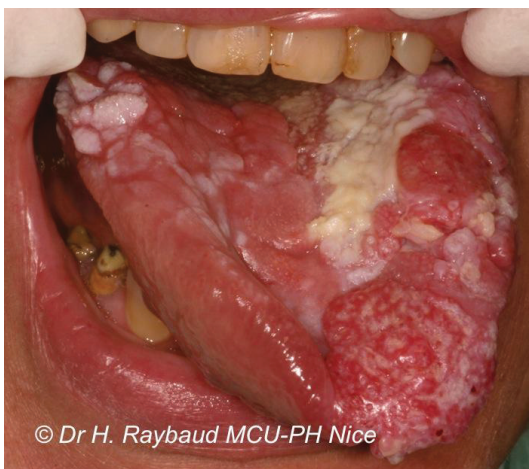


Figure 15 : Dégénérescence maligne d'un lichen plan lingual en carcinome verruqueux, femme de 59 ans

II- Diagnostic

II-1 Diagnostic positif

Le caractère bilatéral et la présence d'un réseau réticulé blanchâtre bien visible favorisent le diagnostic du LPB, ainsi l'examen clinique peut suffire. Dans les autres formes, il faudra toujours rechercher les stries de Wickham caractéristiques associées aux lésions, lors de l'examen des muqueuses. Leur présence est en faveur du LPB. La présence d'une atteinte cutanée peut également aider au diagnostic de LPB. La biopsie doit être envisagée pour les formes, autres que celle de LP réticulé et si le contexte clinique évoque une transformation maligne.

Cependant, le diagnostic final repose sur l'histoire médicale et dentaire complète, sur les observations cliniques, sur les résultats de l'examen histopathologique et, si nécessaire, les résultats de l'immunofluorescence directe (IFD)(56).

II-2 Diagnostic différentiel

Il sera différent en fonction du contexte clinique et de la forme du LPB.

II-2a Les formes réticulée et ponctiforme.

Elles ne posent en général pas de problème de diagnostic. Cependant, les lésions peuvent rappeler celles du lupus érythémateux, de la stomatite géographique, du muguet (ou candidose aiguë buccale), de la syphilis secondaire, de la ligne blanche d'occlusion et de la leucoplasie chevelue de la langue (56).

Si les lésions punctiformes sont nombreuses et les stries discrètes, le diagnostic de muguet (Fig16) peut être évoqué. Le muguet étant plus connu des praticiens que le LPB et la phase initiale du LPB méconnue de la plupart d'entre eux. Une confirmation du diagnostic peut être facilement obtenue en essuyant la lésion avec une compresse : les lésions punctiformes du muguet (colonies de *Candida albicans*) s'éliminent facilement alors que celles du LPB font corps avec la muqueuse.



Figure 16 : Muguet au niveau de la face interne de la joue s'effaçant au passage d'une compresse, homme diabétique de 52 ans

La ligne d'occlusion est davantage rectiligne et se situe en regard de l'occlusion dentaire sur les muqueuses jugales (Fig17) et sur les bords de la langue.



Figure 17 : Lichen plan réticulé de part et d'autre de la ligne d'occlusion, femme de 74 ans

Le « morsicatio buccarum », des personnes stressées qui se mordillent les joues et la langue, ressemble à un réseau pseudo-lichénien (Fig18) mais celui-ci disparaît quand cesse le tic de mordillement.



Figure 18 : Morsicatio buccarum sur la face interne de la joue, homme de 40 ans

La stomatite géographique, quant à elle, est associée à des plages érythémateuses rapidement changeantes, migratoires et cernées d'un liséré blanchâtre (Fig19).



Figure 19 : Langue géographique chez un homme de 54 ans

Enfin, la leucoplasie chevelue de la langue, qui touche les patients immunodéprimés, est constituée de stries blanchâtres verticales sur les bords de la langue.

II-2b La forme en plaque sans lésions réticulaires associées.

Le diagnostic différentiel comprendra les lésions suivantes : leucoplasie (Fig20), leucokératose traumatique (Fig21), candidose chronique (Fig22) et leucoedème (Fig23) dû à l'augmentation de l'épaisseur de l'épithélium buccal (56). Le LPB verruqueux est parfois difficile à distinguer d'une leucoplasie verruqueuse proliférative (Fig24) ou d'un carcinome verruqueux.



Figure 20 : Leucoplasie tabagique (30 PA), homme 55 ans



Figure 21 : Kératose mécanique en rapport avec un bracket d'orthodontie, femme 48 ans



Figure 23 : Leucoedème face interne des joues, femme 25 ans



Figure 22 : Candidose chronique de la face dorsale de la langue, homme de 32 ans

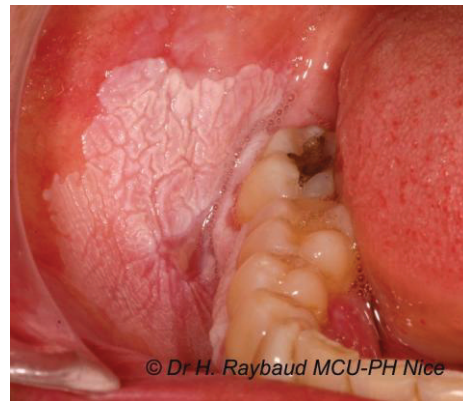


Figure 24 : Leucoplasie verruqueuse proliférative, homme 55 ans

II-2c Les formes érythémateuses

Les formes purement érythémateuses ne doivent pas être confondues avec l'érythroplasie de Queyrat, ou une simple inflammation de la muqueuse (56).

Le tableau clinique particulier de la gingivite desquamative où domine l'érythème doit évoquer en premier trois dermatoses : le lichen plan, la pemphigoïde des muqueuses et le pemphigus. On demandera un examen en IFD.

II-2d Les formes érosives / ulcérées

Quatre situations différentes peuvent impliquer des érosions / ulcérations dans le LPB (62) :

- érosions lors d'une poussée d'activité
- ulcérations post-bulleuses,
- érosions / ulcérations secondaires à un traumatisme dans le LPB atrophique post-lichénien
- érosion / ulcération souvent unique correspondant à la transformation maligne d'un état post-lichénien

En présence d'érosions et d'ulcérations, le panel de diagnostic s'élargit englobant les affections bulleuses autoimmunes. La forme ulcérée du LPB peut poser le problème du diagnostic différentiel avec un carcinome épidermoïde. Le diagnostic différentiel du LPB érosif labial (Fig25) se fera avec un érythème polymorphe, un syndrome de Stevens Johnson, une chéilite actinique et un carcinome épidermoïde.



Figure 25 : Lichen plan érosif rappelant un érythème polymorphe, homme de 42 ans

II-2e Lichen plan buccal bulleux

Le LPB bulleux et surtout le LPB érosif post bulleux dans sa forme étendue peuvent poser un problème de diagnostic différentiel avec les dermatoses bulleuses en général, quand les stries lichéniennes ne sont pas évidentes. En cas de doute, on doit réaliser un examen en IFD (63).

II-2f Lichen plan buccal atrophique kératosique

Le LPB atrophique hyperkératosique et l'état post-lichénien peuvent cliniquement prêter à confusion avec de nombreuses lésions kératosiques : kératose tabagique, leucoplasie, lupus érythémateux chronique, etc.

III- Aspect histologique

L'examen au microscope optique permet de confirmer le diagnostic de LPB mais son intérêt principal repose sur la recherche d'une dysplasie ou d'une néoplasie intra épithéliale associée. Cet examen permet aussi de suivre l'évolution d'un LPB et de voir l'efficacité d'un traitement (9).

Le prélèvement doit être effectué en périphérie des lésions érosives ou ulcérées, si possible en muqueuse péri-lésionnelle avec des lésions blanches réticulées associées. L'apparence histologique du LP est caractéristique mais non pathognomonique (31)

III-1 Caractères histologiques essentiels du lichen plan buccal

Lombardi (2016) rassemble les caractères essentiels particulièrement nets et faciles à reconnaître dans les lésions récentes du LPB, ou en cas de poussée d'activité d'une lésion ancienne (72):

- *un infiltrat inflammatoire sous-épithélial en bande à limite inférieure nette, constitué en majeure partie de lymphocytes, avec quelques macrophages et mastocytes (Fig26)*

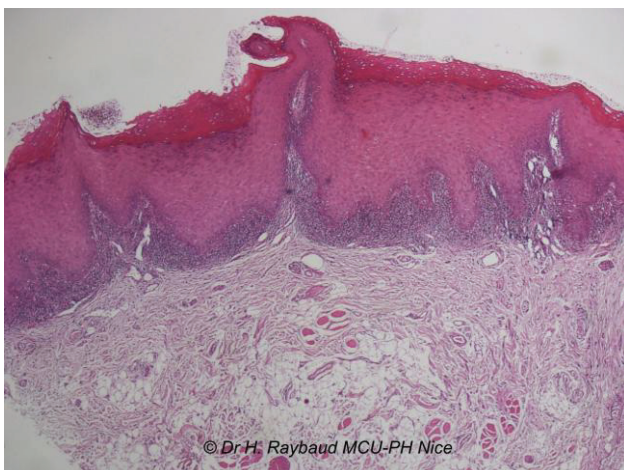


Figure 26 : Infiltrat inflammatoire sous-épithélial en bande à limite inférieure nette, lichen plan réticulé de la joue chez un homme de 69 ans

© Dr H. Raybaud MCU-PH Nice

- une exocytose de lymphocytes envahissant les assises épithéliales profondes (Fig27), avec une vacuolisation qui sont de petites cavités contenant des lymphocytes et des corps hyalins éosinophiles ou colloïdes ou de Civatte (kératinocytes en apoptose) résultant de la destruction des cellules basales (Fig28).

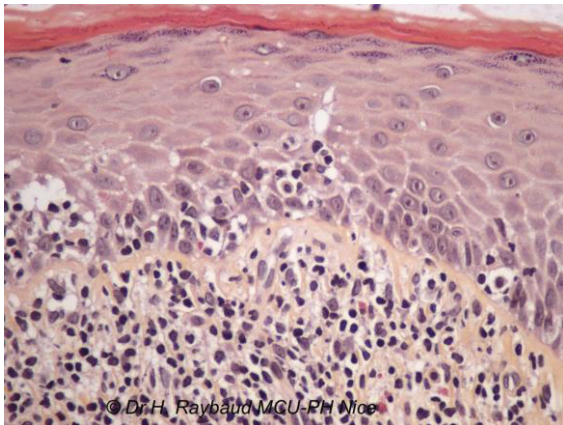


Figure 27 : Exocytose lymphocytaire au niveau des couches basales, lichen plan réticulé au niveau de la joue d'une femme de 55 ans (HES, x400)

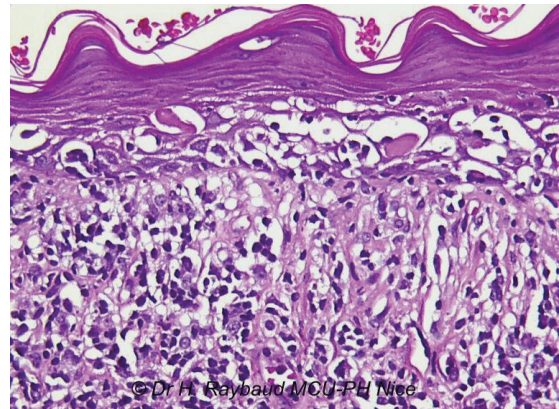


Figure 28 : Vacuolisation, dégénérescence hydropique des cellules de la couche basale avec des corps colloïdes, gingivite desquamative d'un LPE d'une femme de 63 ans (HES, x400)

De même, Eisenberg (2000) a proposé, pour faciliter le diagnostic de LPB, de préciser les altérations importantes. Celles-ci sont : (36).

- une dégénérescence et une liquéfaction des kératinocytes des couches basales (Fig28),
- 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 (Fig29),
- la présence de quelques corps hyalins (Fig30),
- une kératose de surface.

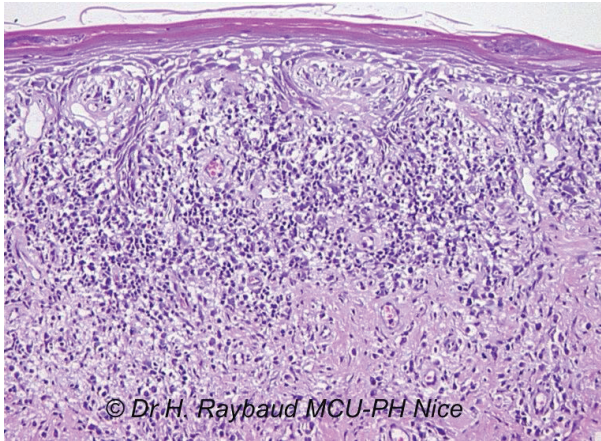


Figure 29 : Aspect en dents de scie des crêtes épithéliales, gingivite desquamative (LPE) chez un homme de 32 ans (HES, x200)

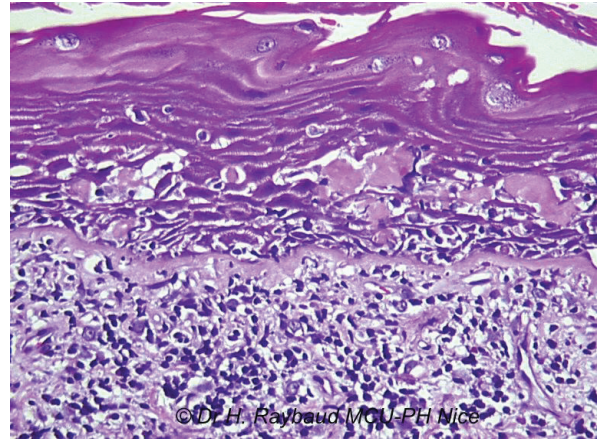


Figure 30 : Corps colloïdes, éosinophiles, hyalins ou de Civatte au niveau d'une gingivite desquamative (LPE) chez une femme de 79 ans (HES, x400)

Edwards et Kelsch (2002) révèlent les deux aspects majeurs du LP : (31)

- un infiltrat inflammatoire en bande sous-épithéliale, dans le derme superficiel, en relation intime avec la jonction dermo-épidermique, à limite inférieure nette, à majorité lymphocytaire,
- une atteinte des kératinocytes basaux due au « grignotage » de la membrane basale par les lymphocytes.

Remarque :

La dégénérescence vacuolaire de la couche basale de l'épithélium aboutissant à la formation de corps colloïdes peut être associés à une incontinence pigmentaire de l'assise basale. Des pigments mélaniques provenant de la destruction des mélanocytes, sous l'effet de l'attaque des lymphocytes de l'infiltrat inflammatoire, migrent dans le chorion superficiel (Fig31). Le lichen est nommé « nigricans », il est présent dans les formes anciennes et chez les patients à peau pigmentée (Fig32).

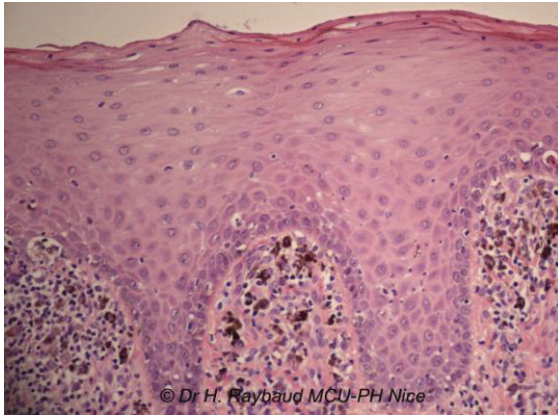


Figure 31 : Lichen plan pigmenté du palais chez une femme de 63 ans (HES, x200)

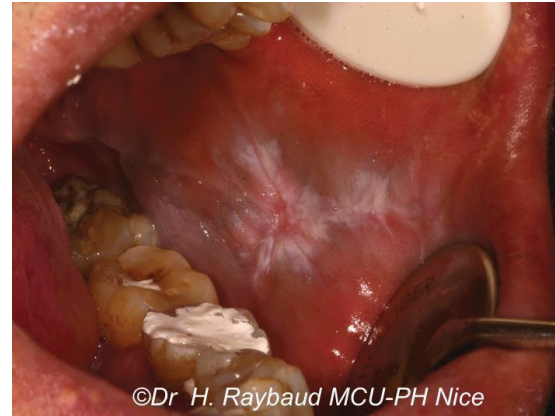


Figure 32 : Lichen plan nigricans, face interne de la joue, homme 42ans

Les corps de Civatte ou corps colloïdes sont des structures éosinophiles homogènes, composées d'agrégats de filaments de kératine, provenant de kératinocytes apoptotiques. Ils sont présents dans l'épithélium ou dans la partie superficielle du tissu conjonctif. Leur présence en grand nombre ou regroupés en amas est évocatrice de lichen plan. (109, 111)

III-2 Caractères histologiques accessoires du lichen plan buccal

Lombardi (2016) définit les caractères accessoires qui sont représentés par (72) :

- *une para- ou orthokératose réactionnelles, d'épaisseur variable,*
- *une couche granuleuse, répartie de façon irrégulière, qui correspond aux stries blanches visibles cliniquement (Fig33),*

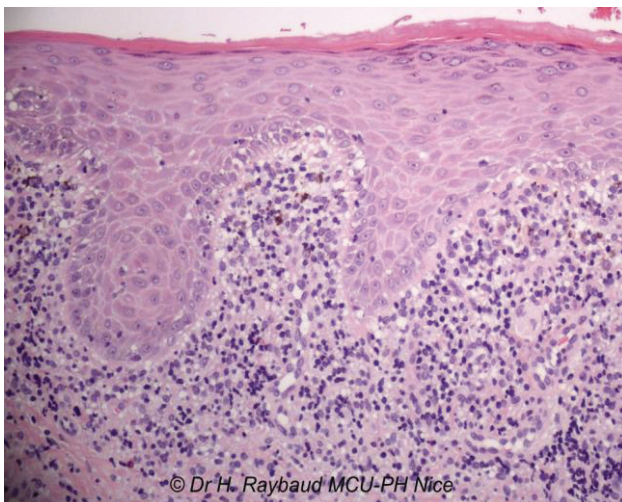


Figure 33 : Couche granuleuse irrégulière, LPR homme de 34 ans (HES, x200)

- la destruction de l'épithélium à sa face profonde d'où un amincissement et une épaisseur irrégulière ;
- le « grignotage » des crêtes épithéliales par l'infiltrat lichénien qui leur donne un aspect effiloché, aminci puis elles vont se raccourcir, prendre une forme triangulaire « en dents de scie », avant de disparaître dans la forme atrophique (Fig34),
- de rares « fentes de Max Joseph » qui sont dues à des petits décollements sous-épithéliaux (Fig35).

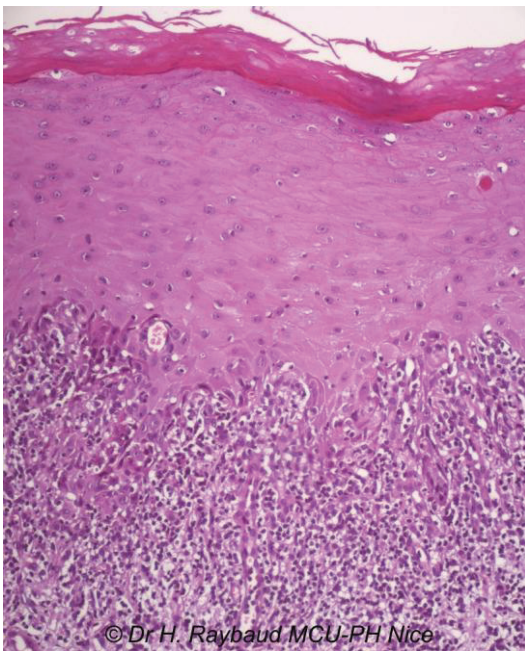


Figure 34 : Aspect effiloché des crêtes épithéliales, lichen plan érosif de la joue d'un homme de 83 ans (HES, x200)

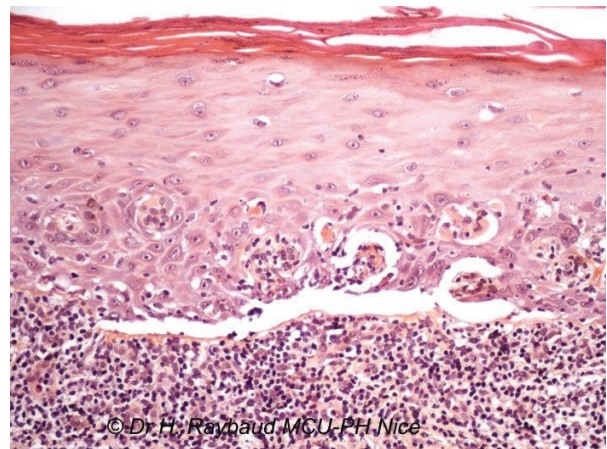


Figure 35 : Décollement sous-épithélial "fente de Max Joseph", lichen plan érosif au niveau de la joue d'une femme de 78 ans (HES, x200)

III-3 Caractères histologiques d'exclusion du lichen plan buccal

Eisenberg (2000) a proposé les altérations permettant d'exclure le diagnostic de LPB. Les critères d'exclusion sont les suivants : (36).

- une absence de dégénérescence et de liquéfaction de la couche basale,
- un infiltrat inflammatoire hétérogène,
- une morphologie cellulaire atypique,
- une augmentation de la taille des noyaux,

- une augmentation du nombre de mitoses,
- des crêtes interpapillaires aplaties,
- une absence de corps hyalins et de kératose de surface anormale

III-4 Spécificités histopathologiques des différentes formes du lichen plan (99)

III-4a La forme érosive

- se traduit par une ulcération de la muqueuse qui est tapissée de fibrine et de polynucléaires.

III-4b La forme réticulée ou en plaque

- montre un épithélium avec des zones d'hyperkératose et d'acanthose qui correspondent aux lésions blanches.

III-4c La forme atrophique

- l'épithélium est mince avec une couche basale rectiligne (Fig36),
- l'infiltrat inflammatoire est minime ou inexistant (Fig36),
- par place persistent quelques zones kératinisées

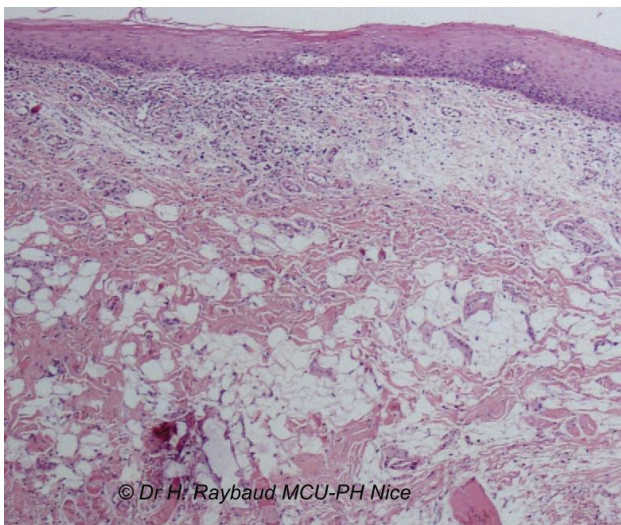


Figure 36 : Lichen plan atrophique, épithélium mince à basale rectiligne, infiltrat inflammatoire minime (HES, x40)

© Dr H. Raybaud MCU-PH Nice

III-4d Les formes actives sont définies par :

- l'abondance des corps apoptotiques, aboutissant parfois à des décollements sous-épithéliaux ou à des érosions (Fig35)
- l'intensité de l'infiltrat

III-4e Les formes peu actives comportent (126) :

- peu de corps colloïdes,
- une atrophie épithéliale
- une couche basale rectiligne
- ou une hyperkératose

Immunofluorescence directe

Le test d'IFD permet de mettre en évidence la présence et la disposition des auto-anticorps dans les sites lésionnels. Comme le LPB n'est pas associé à un dépôt d'anticorps ou de complément, l'IFD n'est pas essentielle au diagnostic (104). Elle démontre un dépôt linéaire de fibrine et de fibrinogène au niveau de la membrane basale (68, 26). De plus, les corps colloïdes, d'aspect globuleux, prennent une fluorescence non spécifique avec des antisérums dirigés principalement contre les IgM, mais aussi contre les IgG, IgA et le C3 (26, 109). Par contre, elle est très utile dans les cas de gingivite desquamative, de LPB érosif ou bulleux, cet examen permet d'éliminer les autres diagnostics possibles, comme la pemphigoïde bulleuse, pemphigoïde cicatricielle, pemphigus vulgaire ou lupus érythémateux (34, 59)

IV- LES LESIONS LICHENOIDES

Des lésions identiques, cliniquement et histologiquement, aux lésions du LPB peuvent se développer sur la muqueuse buccale, elles sont dénommées « lésions lichénoïdes ».

Elles peuvent être induites soit par (63) :

- des traitements médicamenteux topiques ou systémiques, cette réaction

représente un effet indésirable du traitement et elle ne régresse pas toujours après l'arrêt du traitement causal,

- des matériaux utilisés pour les restaurations dentaires.

IV-1 Aspects cliniques

La réaction lichénoïde buccale d'origine médicamenteuse a été décrite pour la première fois au début des années 1930, sous le terme de stomatite érosive et nacrée. Cette stomatite, induite par les sels d'or, a été pendant longtemps assimilée à un LPB (102).

Les médicaments les plus souvent mis en cause sont nombreux (55, 31) :

- les antipaludéens de synthèse,
- les antidépresseurs,
- les médicaments prescrits pour la polyarthrite rhumatoïde (sels d'or, D-pénicillamine, INF),
- certains antituberculeux,
- des antihypertenseurs,
- des diurétiques,
- des médicaments hypoglycémiants,
- des anti-inflammatoires non stéroïdiens, l'allopurinol...

On peut aussi noter l'utilisation excessive de produits à saveur de cannelle (dentifrice, rince-bouche, gomme à mâcher ou bonbons), responsable de lésions lichénoïdes principalement au niveau des gencives, des joues et de la langue.

Les lésions induites par les matériaux de restauration dentaire, dont les principaux sont le mercure, l'or, le chrome et le sulfate de cuivre, se présentent sous la forme de lésions blanches ou érythémateuses, associées ou non à des érosions ou à des ulcérations. Ces lésions sont limitées à la zone de contact avec le matériau de restauration et associées à des douleurs ou à une sensation de sécheresse buccale. L'élimination du matériau responsable aboutit le plus souvent à la guérison des lésions (73, 91, 21, 49).

Les réactions lichénoïdes à l'amalgame s'améliorent si on polit l'amalgame et régressent ou disparaissent complètement au retrait de la restauration (134). Le LPB peut aussi être associé à une maladie systémique auto-immune : la myasthénie, la colite ulcéreuse,

la cirrhose biliaire primitive... .

Le syndrome de Grinspan qui comporte un LPB, un diabète et une hypertension artérielle, constitue la première association décrite dans les années 1960. Ce syndrome semble en réalité d'origine iatrogène : ce serait les médicaments prescrits pour le traitement du diabète ou de l'hypertension qui induiraient les lésions lichénoïdes (66, 111, 40).

L'association décrite entre le LPB et l'hépatite C a suscité un intérêt certain. Le LPB associé à cette hépatite ne se différencie pas du LPB idiopathique ; toutefois, on note une fréquence élevée de lésions érosives intéressant la langue (19). On trouve cette association 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 (88, 50).

Une association possible entre le LPB et les HPV (human papilloma virus) a aussi été mentionnée dans certaines études (25). 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. La présence d'HPV pourrait être fortuite ou favorisée par le traitement immunosuppresseur prescrit dans le LPB (71).

La maladie du greffon contre l'hôte 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 (31). Elle peut, dans sa forme chronique, présenter des lésions blanches réticulées qui ressemblent cliniquement au LP, elles sont toutefois en général plus étendues. L'histoire d'une greffe de moelle osseuse est souvent suffisante pour arriver à un diagnostic (44)

IV-2 Aspects histologiques

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 (24, 121). Dans les formes induites par les médicaments,

l'infiltrat peut être riche en histiocytes et polynucléaires éosinophiles.

Van der Meij et coll. (2003) ont suggéré de modifier les critères diagnostiques de l'OMS (Organisation mondiale de la Santé) (Tableau. I). Ils ont proposé des critères cliniques et histologiques qu'ils considèrent comme nécessaire pour poser le diagnostic de LPB et suggèrent d'utiliser le terme de «réaction lichénoïde» dans les conditions suivantes :

- lésion ayant l'aspect clinique typique d'un LPB mais dont l'aspect histologique est seulement compatible avec celui du LPB,
- lésion ayant l'aspect histologique typique d'un LPB mais dont l'aspect clinique est seulement compatible avec celui d'un LPB,
- lésion ayant un aspect clinique et histologique seulement compatible avec celui d'un LPB.

| Critères cliniques | Critères histopathologiques |
|---|--|
| 1- Présence de lésions bilatérales, plus ou moins symétriques | 1- Présence d'un infiltrat inflammatoire en bande dans le chorion, constitué principalement de lymphocytes |
| 2- Présence de stries (forme réticulée) | 2- Liquéfaction et dégénérescence de la couche basale |
| 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 buccales | 3- Absence de dysplasie épithéliale |

Tableau 1 : Critères pour le diagnostic du LPB proposés par l'OMS (120)

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. Lombardi et Kuffer (2016) font remarquer que l'emploi des critères cliniques et histopathologiques ci-dessus sont statiques, figés et beaucoup trop restrictifs. Ils ne tiennent pas compte des diverses modifications que va subir le LPB au cours du temps (des dizaines d'années) et sous l'influence de facteurs extrinsèques (tabac, alcool,

hygiène, stress, etc.). L'application stricte et généralisée de ces critères aboutirait à une méconnaissance de nombreux cas de LPB ancien, de forme clinique particulière ou de variété rare, et à une multiplication des « diagnostics » de LL sans précision quant à la nature exacte de la lésion, aux dépens de ceux de LPB (72).

V- HISTOIRE NATURELLE DU LICHEN PLAN BUCCAL

L'histoire naturelle du LPB comporte quatre phases successives, évolutives :

- la phase initiale,
- la phase d'état avec ses périodes de quiescence et d'activité,
- la phase tardive
- l'état cicatriciel post-lichenien.

Les limites entre ces différentes phases ne sont pas bien nettes. L'aspect du LPB varie avec le temps et avec son activité. L'activité est constante à la phase initiale, variable à la phase intermédiaire, diminuée à la phase tardive, éteinte à la phase post-lichénienne. Les altérations irréversibles de l'état post-lichenien persistent ainsi que le risque d'évolution maligne. (10, 102, 72).

V-1 La phase initiale (10, 102, 72)

V-1a Aspects cliniques :

Elle dure entre 6 et 12 mois et intéresse le plus souvent la région jugale postérieure et se traduit par des lésions kératosiques blanchâtres, punctiformes, hémisphériques. Ces lésions vont progressivement s'étendre et confluer pour former des lignes, les stries de Wickham, qui en se réunissant, forment un réseau réticulé puis dessinent en s'étalant différentes figures (dendritique, circinée...), ou des plages kératosiques.

- Au niveau de la langue, le lichen touche en premier les extrémités des papilles filiformes puis il s'étend sur la surface de la papille et enfin entre les papilles.
- Au niveau de la gencive, l'atteinte est surtout vestibulaire elle se traduit par la disparition de son aspect granité et un changement de couleur, la fibromuqueuse devient érythémateuse ou kératosique.

V-1b Aspects histopathologiques :

On observe une :

- *une parakératose de surface,*
- *un épaissement ou un amincissement de l'épithélium,*
- *un effilochage des crêtes interpapillaires.*

La couche granuleuse irrégulière et l'infiltrat inflammatoire sous-épithélial sont responsables de l'apparition des lésions blanches, punctiformes ou réticulées, caractéristiques de la phase initiale.

V-2 La phase d'état (10, 102)

Elle s'installe progressivement et les rares éléments punctiformes persistants rappellent la phase initiale.

V-2a Aspects cliniques :

La phase d'état dure une dizaine d'années ou plus, avec une alternance de poussées d'activité et de périodes de quiescence.

Chaque poussée d'activité est marquée par :

- *des plages érythémateuses entourant les stries de Wickham ou apparaissant entre elles ou au pourtour des plages kératosiques*
- *des zones d'érosions (LPB érosif)*
- *l'extension des lésions kératosiques préexistantes (LPB hyperkératosique ou verruqueux)*
- *plus rarement, la formation de bulles sur la muqueuse jugale postérieure (LPB bulleux)*

Durant ces phases d'activité qui sont plus ou moins intenses, les patients peuvent ressentir, avec la langue, un relief ou une perte de souplesse, une gêne, une douleur ou une sensation de brûlures.

En dehors des poussées, le LPB est asymptomatique et se traduit par des lésions

kératosiques qui régressent le plus souvent, sans disparaître totalement. Il persiste un aspect réticulé, dendritique, circiné, en feuille de fougère, en nappe, en pain à cacheter, en cire de bougie, etc. Sur la langue, elles s'accompagnent progressivement d'une dépapillation irréversible. La forme hyperkératosique est, semble-t-il, plus fréquente chez les fumeurs. Quelquefois, chez les sujets à peau foncée, des macules brun noirâtre apparaissent progressivement à la place des anciennes lésions blanches : c'est le LPB nigricans qui traduit un stade avancé de la maladie. La mélanogénèse est stimulée par l'inflammation chronique présente dans le LPB.

V-2b Aspects histopathologiques :

Il existe :

- *une ortho ou une parakératose de surface,*
- *un aspect en dents de scie des crêtes épithéliales,*
- *une forme en dôme des papilles conjonctives*
- *quelques corps hyalins dans l'assise basale*
- *un infiltrat inflammatoire*
- *en bande, à prédominance lymphocytaire, dans le chorion superficiel*

Les poussées d'activité sont marquées par :

- *une diminution de la kératose de surface,*
- *la présence éventuelle :*
 - *d'érosions,*
 - *d'une spongiose,*
 - *d'une exocytose,*
 - *d'une augmentation du nombre de corps hyalins*
 - *d'une augmentation de la densité de l'infiltrat inflammatoire.*

V-3 La phase tardive (10, 102)

V-3a Aspects cliniques :

La phase tardive apparaît après plusieurs années d'évolution marquée par des poussées successives d'intensité variable. Elle se traduit par le développement d'un état atrophique ou scléro-atrophique qui intéresse principalement les zones de la muqueuse buccale où il y a eu des lésions actives. La muqueuse buccale atrophique a un aspect lisse et une couleur qui, souvent, n'est plus uniforme : blanchâtre, jaunâtre, brunâtre ou rougeâtre. Elle permet parfois de voir par transparence le réseau vasculaire sous-jacent. Dans les formes sévères, la muqueuse buccale perd son élasticité avec une limitation de l'ouverture buccale et une diminution de la protraction de la langue. L'atrophie de la face dorsale de la langue se traduit par des plages dépapillées, recouvertes ou non par une couche kératosique parfois épaisse.

La gencive devient lisse, d'un rouge non homogène et présente de discrètes plages kératosiques. On observe une rétraction gingivale souvent associée à une diminution de la profondeur des vestibules, surtout visible dans les régions postéro-inferieures. L'atrophie favorise le développement d'érosions pour des traumatismes mineurs.

V-3b Aspects histopathologiques :

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*
- *l'infiltrat inflammatoire s'éclaircit*

V-4 Le stade post-lichénien

V-4 a Aspects cliniques :

Le stade post-lichénien est parfois difficile à diagnostiquer, il faut établir la relation avec un LPB ancien. Il peut être le siège de foyers de transformation maligne aboutissant au développement d'un carcinome verruqueux ou d'un carcinome épidermoïde, souvent bien différencié (8).

V-4b Aspects histopathologiques :

L'activité du LPB est éteinte, très faible ou presque nulle. La muqueuse est devenue atrophique et l'infiltrat inflammatoire a disparu.

L'atrophie épithéliale est assez souvent accompagnée :

- *d'une hyperkératose de surface,*
- *d'une fibrose du chorion correspondant à un état cicatriciel*
- *d'une pigmentation éventuellement*

Ces altérations sont irréversibles. (61, 118)

VI- TRANSFORMATION MALIGNNE

La complication potentielle la plus redoutable du LPB est la transformation maligne qui reste un sujet de controverse. L'OMS inclut le LP dans la liste des affections précancéreuses. Cependant, le risque de cancérisation reste faible : seulement 0,2 % par an selon un comité d'experts internationaux (79).

Dans la forme réticulée classique, quiescente et asymptomatique, le risque avoisinerait 0%. Dans les formes inflammatoires, évolutives, symptomatiques douloureuses, érosives, ulcérées et anciennes atrophiques, le risque serait majoré (8, 36). Pour Kaplan et col (1985) la transformation maligne se produit dans 40 à 66 % des formes érosives, 28 à 34 % des formes hypertrophiques et 16 à 28 % des formes réticulaires (54). La dégénérescence survient dans les dix ans en moyenne après le diagnostic et le début du suivi des lésions de LPB (49).

Le premier cas de carcinome épidermoïde survenu sur un LPB a été rapporté en 1910

par Hallopeau (47). Depuis ce cas, de nombreuses études rétrospectives ont été menées dans plusieurs pays, montrant une fréquence de transformation allant de 0 à 10 % (79) mais, en général, le taux dépasse rarement 2 % (106). Dans une étude sur 173 patients, Van der Meij et col (2003) concluent que la transformation maligne (1,7 %) fait partie de l'évolution naturelle du LPB car aucun des patients ayant développé un carcinome épidermoïde ne fumait ou ne consommait de l'alcool (120).

Lo Muzio et col proposent trois hypothèses quant à la transformation maligne du LPB : (70)

- a) le LPB, état précancéreux, 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

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 (107). En effet, dans le LPB, l'inflammation chronique et le renouvellement rapide des cellules épithéliales (turnover cellulaire) surtout durant les périodes de réparation tissulaire pourraient favoriser l'augmentation du nombre des mutations génétiques prédisposant ainsi au développement du carcinome épidermoïde au sein d'un LPB (24, 111; 40, 70).

De plus, l'instabilité chromosomique liée à l'altération de la protéine p53 observée dans les LPB érosifs serait impliquée dans la transformation cancéreuse de ces lésions (86). Une autre cause possible serait une susceptibilité plus élevée de la muqueuse atrophique affectée par le LPB aux carcinogènes présents dans l'environnement buccal. Ces derniers proviendraient du tabac et de l'alcool ou de certains agents infectieux présents en bouche comme le *Candida albicans* et certains virus (104, 56, 85, 33, 98).

Les patients ayant un LPB ont tendance à développer de multiples foyers de carcinome épidermoïde (champ de cancérisation). La multiplicité des foyers de transformation maligne constitue la principale caractéristique des carcinomes épidermoïdes associés au LPB (82). Quelques cas de carcinomes verruqueux linguaux ont été rapportés (114). Le risque de transformation semble faible mais présent. De ce fait, il est fortement souhaitable d'établir un protocole de suivi régulier pour les patients atteints de LPB (80,

120) et de pratiquer une biopsie dès l'apparition d'un changement dans l'apparence clinique des lésions.

La transformation maligne des réactions lichénoïdes constitue également un sujet de controverse. Van der Meij et col. suggèrent que la dégénérescence carcinomateuse concernent plutôt les réactions lichénoïdes que le LPB idiopathique, ayant observé une transformation uniquement dans le groupe de patients présentant des réactions lichénoïdes (119). A l'opposé, Mattsson et al. n'ont pas observé de transformation survenant sur des réactions lichénoïdes (76) tandis que pour Larsson et Warfvinge le taux de transformation est le même pour le LPB et les réactions lichénoïdes (67).

VII- ETIOPATHOGENIE

L'image histologique de destruction de la membrane basale et d'infiltrat en bande témoigne très probablement d'une réaction immunologique médiée par les lymphocytes T et dirigée contre les kératinocytes de la membrane basale (18). Un changement biochimique ou antigénique au niveau des kératinocytes semble être l'étape initiale dans la pathogenèse du LP. Cependant, le processus inflammatoire et les interactions cellulaires conduisant au développement des lésions de LPB restent obscurs (111, 93, 41)

Divers éléments sont en faveur de cette étiologie dysimmunitaire :

- *chronicité de la maladie,*
- *apparition chez l'adulte,*
- *prévalence féminine,*
- *association avec d'autres maladies autoimmunes,*
- *présence de cellules T cytotoxiques dans les lésions,*
- *développement de lésions lichénoïdes chez les patients présentant une GVH,*
- *efficacité du traitement immunosuppresseur.*

Le développement du LP serait expliqué soit par : (34, 73)

- *une altération des kératinocytes d'origine inconnue, avec libération ou formation d'antigènes entraînant une réponse immunitaire*

- *une réaction immunologique primaire serait responsable de l'altération des kératinocytes et de leur apoptose*

La majorité des lymphocytes retrouvée dans l'infiltrat à proximité des kératinocytes basaux endommagés sont des lymphocytes T CD8 cytotoxiques et des CD4 non cytotoxiques (31). Les lymphocytes CD8 sont des cellules effectrices et seraient responsables d'induire l'apoptose kératinocytaire. Par contre, les lymphocytes CD4 sont des cellules immunitaires de type Helper qui orchestrent la réponse immunitaire. Un changement biochimique ou antigénique au niveau des kératinocytes semble être l'étape initiale dans la pathogenèse du LP.

VII-1 Hypothèses

Deux hypothèses ont été proposées pour expliquer le caractère chronique du processus inflammatoire (24, 111).

VII-1a Première hypothèse

Elle est basée sur la présence d'antigène. Les cellules de Langerhans présentent des antigènes associés au complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de type II aux lymphocytes CD4 (Schéma 1). Ceux-ci, stimulés, produisent des cytokines pro-inflammatoires : interleukine 2 (IL-2) et interféron gamma (IFN γ). Les lymphocytes CD8 peuvent être activés soit par un antigène associé au CMH de type I des kératinocytes de la couche basale ou par l'IL-2 et l'IFN γ (53, 71). Les lymphocytes CD8 libèreraient des molécules susceptibles de déclencher l'apoptose :

- le TNF- α qui se fixe sur le TNF- α R1, récepteur présent à la surface des kératinocytes
- le CD95L (Fas L) qui se fixe sur le CD95 des kératinocytes
- les granzyme B, qui pénètrent dans les kératinocytes (41, 111).

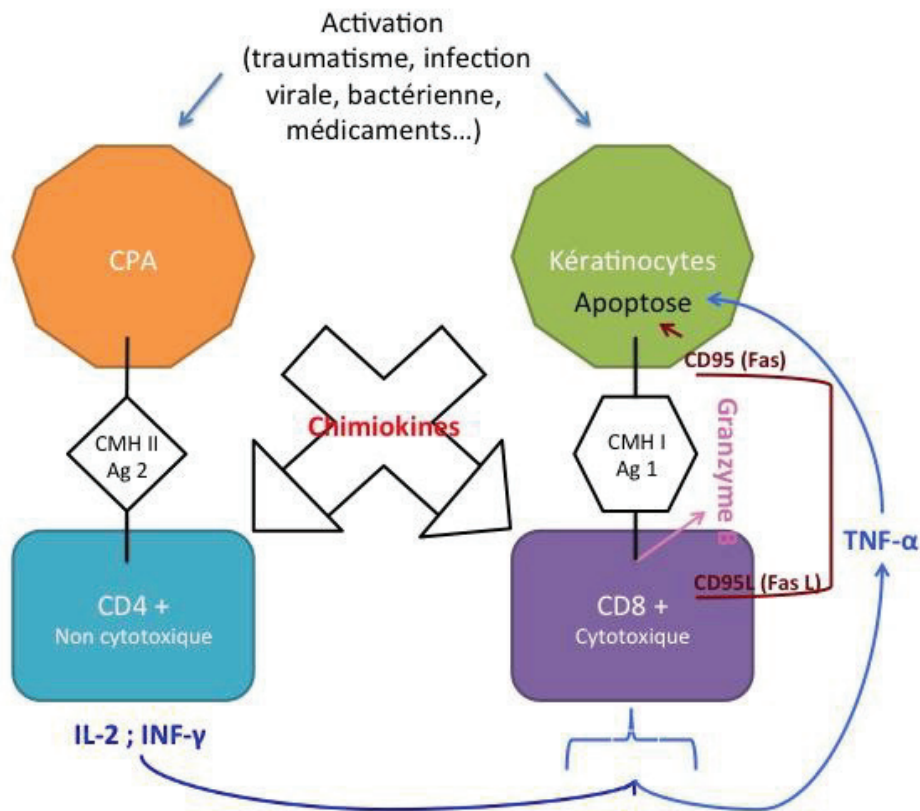


Schéma 1 : Immunopathogénèse du lichen plan buccale : hypothèses (D'après schéma Seintou 2012)

L'antigène présenté par les CMH de types I et II pourrait être un peptide, ce qui confirmerait la nature auto-immune de LP (73, 111). Lors de la réunion de consensus qui a eu lieu en 2005 sur l'étiopathogénie du LPB, il a été émis l'hypothèse que les cellules présentant les antigènes et les kératinocytes de la couche basale pourraient être activées par une infection virale, des molécules d'origine bactérienne, des traumatismes mécaniques, un traitement systémique, une sensibilité de contact ou des agents non identifiés (71).

VII-1b Deuxième hypothèse

Elle fait intervenir plusieurs mécanismes non spécifiques qui impliquent l'interruption de la membrane basale par des métalloprotéinases matricielles. Celles-ci sont sécrétées par les lymphocytes, elles facilitent le passage des CD8+ entre les cellules épithéliales (133). Des taux plus élevés de métalloprotéinases MMP-1 et 3 ont été retrouvés dans le

LPB érosif que dans les formes réticulées ou chez les sujets sains ; ces MMPs interviennent dans l'altération de la membrane basale et l'induction du processus apoptotique (77).

On constate également une augmentation du nombre des mastocytes dans le LPB, (133) et plus de 60 % des mastocytes ont perdu leurs granules (71). Cette dégranulation, stimulée par la chimiokine RANTES, libère de nombreux médiateurs pro-inflammatoires incluant le TNF- α . Celui-ci entraîne la surexpression des molécules qui facilitent l'adhésion des lymphocytes sur les parois vasculaires et la migration des cellules inflammatoires au site lésionnel (71). Dans le même temps, 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. L'ensemble de ces mécanismes entretiendrait le processus d'apoptose (24, 111).

VII-2 Facteurs génétiques

Les études concernant les facteurs de prédispositions génétiques au LP sont assez contradictoires. Une prédisposition génétique et une sévérité du LP cutané, avec ou sans lésion muqueuse, sont associées à l'antigène HLADR1, en particulier les allèles DRB1*0101 et fréquemment DRB1*0102. En revanche, cette susceptibilité génétique n'est pas retrouvée dans le LP muqueux isolé (64, 18).

Le LPB familial est une entité discutée, il survient à un âge précoce, dans près de 40 % des cas avant 20 ans, les lésions apparaissent plus sévères, érosives ou atypiques (78). Le groupe HLA type B7 est retrouvé dans huit cas sur neuf (23). Une prédisposition liée au HLA-B57 et un possible effet protecteur lié au HLA-DQ1 sont observés chez 40 patients caucasiens porteurs de LPB (96).

B- LES VIRUS HERPES DANS LE LICHEN PLAN

I- Les différents types de virus herpes

Les virus herpes font partis de la famille des herpes viridae (42). Ce groupe de virus comporte 178 virus connus à ce jour, dont 8 virus humains (5). Les herpes viridae sont des virus à enveloppe, composés d'ADN (37), qui se classent en 3 sous-familles, les α , β et γ - herpes viridae. Parmi les 8 herpes virus humains, 3 font partie des α - herpes viridae (HSV1, HSV2 et VZV), 3 des β - herpes viridae (CMV, HHV6, HHV7) et les deux derniers font partie des γ -herpes viridae (EBV et HHV8) (Tableau 2) (42). Cette classification dépend de plusieurs critères : l'organisation du génome, les différents aspects de croissance et le tropisme cellulaire. Environ 95% de la population mondiale est porteuse d'un ou plusieurs herpes virus (42).

| Nom descriptif | Human Herpes virus | Primo-infection | Principales maladies dues à la réactivation du virus |
|-----------------------|---------------------------|--|---|
| HSV1 | HHV 1 | Gingivostomatite | Herpes labial |
| HSV2 | HHV 2 | Asymptomatique, herpes génital ou néonatal | Herpes génital |
| VZV | HHV3 | Varicelle | Zona |
| EBV | HHV4 | Mononucléose infectieuse | Infection asymptomatique |
| CMV | HHV5 | Asymptomatique | Asymptomatique |
| HHV6 | HHV6 | Exanthème | Asymptomatique |
| HHV7 | HHV7 | Exanthème | Asymptomatique |
| KSV | HHV8 | Sarcome de Kaposi | |

Tableau 2 : Classification des herpes virus humain

I-1 HSV1 et HSV2, Herpes virus de type 1 et 2

Ces virus ont 83% d'ADN en commun et sont intimement liés. Cliniquement, les lésions causées par le HSV1 ne peuvent être distinguées de celles liées au HSV2 (38). Ces deux virus se transmettent par contact humain étroit, il s'en suit alors une primo-infection, la plupart du temps asymptomatique. Chaque virus a un tropisme différent, en effet, le HSV1 infecte la partie supérieure du corps, au dessus de la taille, tandis que HSV2, infecte la partie inférieure et est responsable d'une infection sexuellement transmise. Cependant, nous pouvons retrouver HSV2 dans les lésions orales et HSV1 dans les lésions génitales (38).

La primo-infection herpétique peut se manifester, chez l'enfant, par l'apparition d'une gingivostomatite aiguë avec des lésions érosives et ulcérées buccales accompagnée de fièvre et d'adénopathies. Le virus

se multiplie dans les cellules épithéliales puis chemine dans le nerf sensitif et se localise dans le ganglion nerveux correspondant où il reste quiescent. Le virus se réactivera ensuite au cours de la vie, toujours au même endroit, le site de la primo-infection. Des sensations de cuisson, de picotements précèdent de quelques heures l'apparition de vésicules groupées en bouquet puis laissant place à une érosion suivie d'une croûte qui tombe en quelques jours. La guérison spontanée se fait en 1 à 2 semaines. Les signes d'accompagnement sont absents ou minimes (OMS 1985).

L'herpès virus 2 (HSV2), virus de l'herpès génital, devient, après la primo-infection, latent dans les neurones sensitifs. Il voyage jusqu'à ces cellules par le biais des terminaisons nerveuses qu'il pénètre lors du premier contact hôte/virus. Il infecte différentes cellules telles que les cellules épithéliales, les fibroblastes, les lymphocytes et les neurones (125).

I-2 HHV3, Varicelle-zona virus (VZV)

Ce virus est ubiquitaire, il est responsable, en primo infection, d'une maladie infantile bien connue : la varicelle (97). Elle se présente cliniquement comme une éruption de vésicules rouges au niveau de la peau et des muqueuses (orales et génitales) (45). Ces

vésicules vont ensuite se transformer en pustules puis en croûtes, et s'accompagner de fièvre et de malaises. Les signes cliniques durent de 5 à 7 jours en général (45). A la fin de cette primo-infection, le virus se loge dans les ganglions périphériques sensitifs (97, 57). La réactivation du virus est responsable du zona, représenté par un bouquet de vésicules unilatéral sur un trajet nerveux. Le zona peut atteindre les différentes nerfs du trijumeau : V1 (nerf ophtalmique), V2 (nerf maxillaire) et V3 (nerf mandibulaire) et chacun des territoires qu'il innerve (135).

I-3 HHV4, Virus Epstein-Barr (EBV)

Il est le quatrième virus humain de la famille des herpes viridae. C'est un virus très répandu et ubiquitaire, dont le tropisme pour les lymphocytes le fait classer dans la sous-famille des γ herpes viridae. Il a été initialement découvert par Epstein et Barr, en 1964, dans des lymphomes de Burkitt (lymphoproliférations malignes B) atteignant des enfants africains dans les zones endémiques de paludisme (39). L'EBV code une centaine de protéines impliquées dans la régulation de l'expression de gènes, la réplication de l'ADN et la modulation de la réponse immune (89).

Plus de 90 % de la population mondiale adulte présente des anticorps anti-EBV. La primo-infection se fait le plus souvent dans l'enfance où elle est le plus souvent asymptomatique. Lorsque la primo-infection survient tardivement chez l'adolescent ou l'adulte, elle donne dans 50 % des cas une mononucléose infectieuse (116).

EBV est associé à des maladies bénignes comme la mononucléose infectieuse, la leucoplasie chevelue mais également à deux types de cancers : les lymphoproliférations (B majoritairement mais aussi T et NK) et les épithélioproliférations, essentiellement le carcinome nasopharyngé mais aussi certains carcinomes gastriques, voire mammaires ou pulmonaires (89).

Récemment, des études ont montré que EBV pourrait être associé à certaines pathologies comme la polyarthrite rhumatoïde, la sclérose en plaque, la myasthénie, le syndrome de fatigue chronique (89).

Le virus se transmet par la salive et infecte les cellules épithéliales orales et le

lymphocyte B par son récepteur CD21. Les cellules dendritiques et les cellules T activées expriment également ce récepteur (131, 117). Comme tous les virus de la famille des herpès, EBV connaît des phases de latence et des phases actives où l'infection se déclenche (12). Lors des phases de latence, le virus est quiescent dans deux types de cellules différentes : les lymphocytes B et les cellules épithéliales de l'oropharynx. On dénombre environ 1 lymphocyte B infecté pour 10^6 (128). Il existe environ 60% de porteurs sains dans la population (128) le virus se situe alors dans les sécrétions pharyngées de l'hôte ainsi que dans les cellules épithéliales et lymphocytes B. Les cellules épithéliales constitueraient un réservoir pour EBV, il serait latent dans les cellules basales de l'épithélium de l'oropharynx, se répliquerait et passerait dans les couches supérieures de l'épithélium. Il pourrait ainsi infecter de nouveaux lymphocytes B en permanence. Cette hypothèse est soutenue par le fait que EBV est retrouvé dans les cellules desquamées de la gorge des porteurs sains ainsi que dans celles de patients atteints de mononucléose infectieuse (12).

I-4 HHV5, Cytomégalovirus (CMV)

Il est le cinquième herpès virus humain. Ubiquitaire, il n'est pas ou peu symptomatique chez le sujet sain (65). Les complications existent surtout chez le sujet immunodéprimé pour lequel le taux de morbidité reste élevé (65). Une surveillance de la transmission in-utéro est recommandée, elle peut être responsable, dans les trois premiers mois de grossesse, de malformations mentales ou physiques (65). Le CMV infecte différentes cellules de son hôte lors de la primo-infection, en particulier les cellules endothéliales, épithéliales et dendritiques, ainsi que les fibroblastes, les cellules musculaires et les leucocytes (65). Il va ensuite rester latent dans les monocytes et les CD34+ (65) avant une phase de réactivation (17).

I-5 HHV6, Roseolovirus

Il est le sixième virus de la famille des herpes viridae humain et est très similaire au HHV7 (48). Ce virus s'attrape très jeune et reste ensuite latent dans le corps, il touche une très grande partie de la population (48). La primo-infection se manifeste par de la fièvre ainsi que des éruptions cutanées (48). Le virus infecte principalement les

lymphocytes T CD4+ (129), ainsi qu'un grand nombre de cellules : les macrophages, les cellules endothéliales rénales, les cellules des glandes salivaires (1) et même certaines cellules du système nerveux central (15). Comme tous les herpès virus humain, le HHV6 se développe en deux temps, d'abord une primo-infection, souvent asymptomatique, puis, une phase de latence et une phase de réactivation qui peut être due à une baisse de l'immunité (15). Pendant la phase de latence, HHV6 se trouve dans la salive et dans les cellules des glandes salivaires. Selon Takahashi et al. le virus se logerait principalement dans les lymphocytes CD4+ lors de l'infection primaire, et 4 semaines après, se trouverait seulement dans les macrophages (113), qui pourraient être des hôtes potentiels du virus pendant l'infection latente (60). La réactivation de HHV6 pourrait être responsable de l'exanthème lié à la drogue et du DRESS (drug related exanthema and systemic side effect syndrome) (29).

I-6 HHV7

Il peut causer les mêmes symptômes que HHV6 (48). Il fait parti de la sous-familles des β herpes viridae et a été découvert par Frenkel en 1990 dans les lymphocytes T CD4+ d'individus sains. C'est un virus ubiquitaire avec une prévalence atteignant 90% de la population adulte. La primo infection se déroule dans l'enfance (43, 14). Son ADN est très différent des autres herpès virus : HSV1,2, EBV, VZV, CMV, HHV8 (43). L'infection au HHV7 peut être accompagnée d'une roséole infantile (exanthème subit) ou d'un pityriasis rosé (14). Son interaction avec le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) est une source de recherche car tous deux affectent les LT CD4+ (14).

I-7 HHV8, Kaposi's sarcoma associated herpes virus (KSHV)

Ce virus n'est pas ubiquitaire, il est associé aux différentes formes du sarcome de kaposi (132). Il est surtout retrouvé chez les patients atteints par le virus du SIDA et sa transmission peut se faire par la salive ou bien par voie sanguine (132). Il a un tropisme pour différentes cellules : les cellules endothéliales, épithéliales, les lymphocytes B, ainsi que les monocytes et les CD34+. Chez les patients atteints du Sarcome de Kaposi, le virus est retrouvé dans les cellules de la peau et du plasma (110).

II- LES HERPES VIRUS AU SEIN DE LA MUQUEUSE SAINTE ET DU LICHEN PLAN BUCCAL

Il a été montré que les 8 virus herpes peuvent donner des lésions orales mais très peu d'études concernant l'implication des virus herpes dans les LPB ont été réalisées.

II-1 Le virus d'Epstein Barr

Nous avons vu précédemment que le virus est associé aussi bien dans des maladies bénignes (mononucléose, leucoplasie chevelue) que malignes (carcinome du nasopharynx, différents lymphomes) dans la région de la tête et du cou. EBV est un virus oncogène et LPB est une lésion précancéreuse qui peut se transformer dans de rare occasion en carcinome épidermoïde. Différentes études ont recherché l'implication possible d'EBV comme facteur étiologique du LPB (71).

Le virus EBV peut il être impliqué dans la pathogénèse du LPB ?

Certains auteurs nient le rôle d'EBV dans la pathogénèse du LPB, détectant une très faible, voire aucune présence d'EBV dans les biopsies effectuées sur les LPB. Sahebamee et col (2006) étudient la présence d'EBV par PCR dans une population iranienne composée de 22 patients (20 femmes et 2 hommes âgés de 26 à 78 ans), atteints de LPB diagnostiqués cliniquement et histologiquement et d'un groupe de contrôle de 22 patients (6 hommes et 16 femmes âgés de 31 à 74 ans). Cette étude rapporte que toutes les biopsies aussi bien celles provenant des LPB que celles du groupe de contrôle sont négatives quant à la présence du virus (100). De même, Sun et al (1998) ne détectent aucun virus par PCR dans 10 LPB érosifs et 5 muqueuses saines (112). Oflatharta et al (2003) recherchent, par PCR, la possible association entre le LPB et EBV. Deux groupes sont effectués pour cette étude, un groupe composé de 38 patients atteints de LPB et un groupe contrôle de 20 patients. Seul un très faible pourcentage de LPB est positif pour EBV. Les auteurs concluent qu'il n'y a pas de cause à effet entre EBV et le LPB (90).

| Reference | Country | LPB (nb tot) | LPB- EBV+ % (nb+) | Controle (nb tot) | contrôle EBV+ (nb+ / %) | Méthode |
|------------------|----------|-----------------|----------------------|----------------------|----------------------------|---------|
| Mao, 1993 | UK | 20 | 50 (10) | 60 | 25 (15) | PCR |
| Pedersen, 1996 | Danemark | 22 | 55 (12) (IgG- EA) | 22 | 23 (5) (IgG- EA) | ELISA |
| | | 22 | 55 (12) (IgG- EBNA) | 22 | 100 (22) (IgG- EBNA) | |
| | | 22 | 9 (2) (IgM- EA) | 22 | 18 (4) (IgM- EA) | |
| | | 9 | 77,8 (7) | 12 | 8,3 (1) | |
| D'Costa, 1998 | Inde | 100 | 13 (13) | 76 | 4 (3) | PCR |
| Sun, 1998 | Taiwan | 10 | 0 | 5 | 0 | PCR |
| Sand, 2002 | Suède | 23 | 26,1 (6) | 55 | 7,3 (4) | PCR |
| OFlatharta, 2003 | Ireland | 38 | ~0 | 20 | ~0 | PCR |
| Sahebamee, 2007 | Iran | 22 | 0 | 22 | 0 | PCR |
| Kis, 2009 | Hongrie | 116 | 46,6 (54) | 68 | 19,1 (13) | PCR |
| Yildirim, 2011 | Turquie | 65 | 35 (23) (LMP) | 15 | 0 (LMP) | IHC |
| Vieira, 2015 | Brésil | 24 | 62,5 (15) | 17 | 35,3 (6) | PCR |
| Adtani, 2015 | Inde | 25 | 16 (4) | 25 | 0 | ELISA |
| Al-Tahan, 2015 | Baghdad | 30 | 46,6 (14) (LMP) | | | IHC |

Tableau 3 : Détection d'EBV dans les LPB et les muqueuses de contrôle

EA = early antigen

EBNA = EBV nuclear antigen

LMP = latent membrane protein

PCR = polymerase chain reaction

IHC = immunohistochimie

Par contre, pour d'autres auteurs, EBV est impliqué dans la pathogénèse du LPB.

Walsh et al (1990) ont observé une surexpression du récepteur CD21 au niveau des kératinocytes dans les LPB ; CD21 étant le récepteur d'EBV (124). Pedersen et al (1996) montrent que la réponse immunitaire contre EBV peut être parfois disproportionnée au cours d'un lichen plan. En effet, sur deux groupes de patients, l'un composé de 22 patients atteint de LPB et l'autre composé lui aussi de 22 patients non atteints de LP, mais qui correspondent en âge et en sexe au premier groupe, les auteurs montrent qu'il existe clairement une réponse immunitaire plus importante chez le groupe atteint de LPB. Ils rapportent un taux plus élevé d'anticorps anti-EA d'EBV (55%) comparé au groupe contrôle (23%) et observent de l'ADN spécifique d'EBV dans un certain nombre de LPB suggérant que EBV jouerait un rôle dans la pathogénèse du LPB. De plus, ils notent une corrélation entre la durée des symptômes et l'importance de la réponse immunitaire (94). De même, Sand et al (2002) montrent par PCR que 26,1% des LPB sont infectés par EBV contre 7,3% dans le groupe contrôle (101). Kis et al (2009) dans une étude sur 116 sujets présentant un LPB, prélèvent également de la muqueuse apparemment « saine » pour chacun des patients. Ils trouvent une positivité pour EBV dans 46,6% des LPB contre 31,9% pour les muqueuses apparemment « saines », et seulement 19,1% pour le groupe contrôle. De plus, dans cette même étude, les patients avec un LPB et un carcinome épidermoïde oral mais pas ceux présentant une leucoplasie orale (OL) ont un taux d'EBV plus élevé que le groupe contrôle. La différence entre LPB et OL peut être expliquée par un mécanisme pathogène différent entre ces 2 maladies. Le lichen plan d'origine dysimmunitaire favoriserait un environnement plus favorable à la réactivation du virus, de part un profil de cytokines spécifiques (58). Dans une étude sur 65 LPB, Yildirim et al (2011) détectent, par immunohistochimie, EBV dans 35% des cas. Sur les 23 cas de LPB-EBV positifs, 16 concernent des LP réticulés, 4 des LP en plaque et 3 des LP érosifs. Il n'existe pas de corrélation significative entre la présence d'EBV et les caractéristiques histopathologiques, la localisation, le type clinique du LP ou l'âge du patient.

Les hauts taux d'EBV observés dans les LPB (94, 101) peuvent être expliqués par une diminution des défenses immunitaires locales ou générales. Des études réalisées chez des immunodéprimés semblent étayer cette hypothèse car ceux-ci présentent des taux importants d'EBV même au niveau des tissus sains (2). Cependant, EBV n'a été observé

dans aucun prélèvement de langue normale de sujets immunodéprimés (83). Il est difficile de dire si l'infection EBV est impliquée dans la pathogénèse du LPB ou si l'infection EBV est secondaire aux lésions du LP, résultat d'une immunosuppression locale.

Dans une étude récente, Vieira et al (2015) trouvent des taux importants d'EBV aussi bien dans un groupe de 24 sujets atteints de lichen que dans un groupe de contrôle de 17 sujets. Ils ont comparé la présence d'EBV dans les 2 groupes sur des biopsies, sur des cellules exfoliées obtenues par cytologie en brosse, dans la salive et dans des prélèvements de plasma sanguin. La présence d'EBV est détecté dans 62,5% des prélèvements de lichen contre 35,3% du groupe contrôle, dans 70,8 % de cellules exfoliées de lichen contre 82,4 % dans le groupe contrôle, dans 33,3% de lymphocytes circulants contre 47,1% dans le groupe contrôle et dans 75% de la salive contre 64,7% dans le groupe contrôle. Cependant, il n'a pas été trouvé de différence significative entre les deux groupes. Ils notent une présence d'EBV plus importante dans le groupe des lichens érosifs / atrophiques par rapport au groupe des lichens kératinisés non érosifs-atrophiques sans que la différence soit significative. Ce taux élevé de détection d'EBV aussi bien dans les LPB que les muqueuses saines peut être expliqué par l'utilisation de prélèvements de tissu frais et non pas inclus en paraffine, celle-ci dégradant l'ADN et par le fait de la technique PCR qui est connue pour être la plus sensible utilisée en biologie moléculaire (122).

Nous venons de rapporter que Vieira et al (2015) ont noté un taux important d'EBV dans la salive et sur des cellules issues de cytologie par brosse, de patients atteints de LPB et de sujets « sains ». Ce même résultat chez le sujet sain a également été observé par Ammatuna et al (1998) qui trouvent une positivité pour EBV de 15% dans la salive et de 30% par cytologie (3) quant à Saygun et al (2005) la détection d'EBV va de 0 à 100% (103). Le taux détecté dans la salive s'explique par le fait que la salive est considérée comme la source majeure du virus. La haute positivité trouvée dans les cellules exfoliées suggère que le virus pourrait être dans sa phase répliquative et peut être détecté dans les couches superficielles de l'épithélium (123). D'autres études ont montré que la cytologie et le rinçage de gorge ont les meilleurs résultats avec 20 à 90% d'EBV positifs chez l'adulte. Ils expliquent ce résultat par le fait que lors de la réalisation des

frottis ou rinçage de bouche, l'ADN de EBV présent dans la salive peut contaminer les prélèvements et expliquerait le taux retrouvé dans la muqueuse normale. Cependant, Mao et Smith (1993) ont trouvé des cytologies EBV positives alors que la salive ne contenait pas de virus EBV (75).

La prévalence d'EBV dans le plasma sanguin a valeur de pronostic dans les malignités associées à EBV en particulier le carcinome du nasopharynx où le taux varie de 69 à 96%. Chez les individus sains, ce taux est compris entre 7 et 12,2% (22).

II-2 Herpes virus autres que EBV

L'infection par HSV-1 est responsable de lésions de la peau et des muqueuses. HSV-1 a été retrouvée occasionnellement dans le LPB, principalement dans le lichen érosif mais ces résultats concernent seulement de petites séries et doivent être confirmés (25, 69, 112, 129, 46). Cox et col (1993) rapportent une positivité de 50% pour HSV1 dans 4 cas de LPB. Yildirim et al (2011) détectent, par immunohistochimie, HSV dans 9% des 65 cas de LPB ; l'anticorps utilisé réagit aussi bien avec HSV1 que HSV2. Ces auteurs observent que les lésions HSV positives concernent les LPB réticulé ou en plaque dans 3 cas sur 4. La seule corrélation positive trouvée entre les caractéristiques histologiques et la positivité de HSV est la dégénérescence des cellules basales. Le faible pourcentage de HSV dans le LPB n'est pas en faveur d'un rôle causal du virus dans l'étiopathologie du LPB. Mais ces données suggèrent que la présence de HSV dans le LPB pourrait être secondaire à une réponse immunitaire localement altérée (130).

Sun et col (1996) étudient le CMV par PCR dans 12 LPB érosif et 7 muqueuses de contrôle, les résultats montrent que tous les échantillons sont négatifs pour le CMV. Dans une autre étude, Ghodrattnama et col (1997) mettent en évidence différents virus herpes par PCR dans 20 LPB. Quatre biopsies sont positives pour HHV6 et 2 pour CMV et une exprime les 2 virus HHV6 et CMV. VZV n'est retrouvé dans aucun des LPB. Les 13 muqueuses de contrôle sont toutes négatives pour chacun des virus.

Deux ans plus tard, les mêmes auteurs étudient les différents anticorps (IgG et IgM) anti CMV, VZV, HHV6 dans une série de 24 sérums de patients atteints de LPB et 15 sujets sains d'un groupe de contrôle. Ils n'observent aucune différence statistique entre les

deux groupes. Les taux d'IgG dans les LPB et dans le groupe contrôle sont respectivement de 46% contre 47% pour le CMV, 100% versus 100% pour le VZV et 71% versus 53% pour le HHV6 (46). De même, Braun et al (1997) montrent un taux d'anticorps anti HSV, VZV et CMV chez le sujet sain respectivement de 70%, 95% et 70% (15).

Yadav et al (1997) étudient HHV6 dans 51 carcinomes oraux, 18 lésions orales (9 LPB et 9 leucoplasies) et 7 muqueuses saines par 3 méthodes différentes : IHC, PCR and HIS. Les 7 tissus normaux sont négatifs quelque soit la méthode, par contre ils notent un taux élevé de positivité pour HHV6 allant de 79 à 80% pour les carcinomes avec les différentes méthodes utilisées. Pour les lésions orales le taux est de 67 à 100% par HIS et IHC et seulement de 22 à 33% par PCR. La positivité du LPB seul est de 22% par PCR, 86% par HIS et de 100% par IHC (129).

Dans 18 LP cutanés, 11 peaux non lésionnelles et 13 prélèvements de sang périphérique des mêmes patients et 4 peaux saines d'un groupe de contrôle, De Vries et col (2006) étudient différents virus herpes. Ils notent que tous les échantillons sont négatifs pour HSV-1, HSV-2, VZV, CMV et HHV8. Par contre HHV-7 DNA est retrouvé dans 11 des 18 lichens (61%) et dans 1 des 11 peaux non lésionnelles de LP. Parmi les 13 échantillons de sang périphérique, 5 sont positifs pour HHV-7 et 2 pour HHV-6. Les 4 prélèvements du groupe contrôle sont négatifs pour tous les virus. L'antigène HHV-7 est détecté plus souvent dans les LP lésionnels que les non lésionnels et que dans le groupe contrôle. HHV-7 est localisé dans les cellules dendritiques plasmacytoïdes principalement BDCA-2 positives et dans quelques lymphocytes CD3+ dans le LP lésionnel mais pas dans le LP non lésionnel des mêmes patients. Ce qui est étonnant puisque HHV7 est un virus lymphotrope T. Ces cellules dendritiques pourraient servir de cellules hôtes à HHV7, ce qui est possible puisque ces cellules expriment CD4 qui est le principal récepteur utilisé par HHV7 pour infecter les cellules (92). De Vries conclut que la présence de HHV-7 dans les lésions cutanées pourrait jouer un rôle dans la pathogénèse du LP (28). Il semble peu probable que la primo-infection par HHV7 induit le LP, car celle-ci se déroule dans l'enfance alors que le LP atteint principalement les adultes d'âge moyen. Mais la réactivation de HHV7 pourrait être associée au LP De Vries et al (2007). Pour étayer cette hypothèse De Vries et al (2007) comparent la présence de HHV-7 par PCR et de la

protéine par IHC dans le LP cutané lésionnel avant et 2 semaines après un traitement induisant sa rémission. Avant le traitement, 61% des biopsies sont positives pour HHV7 contre 8% après traitement. De plus, ils constatent que la diminution de HHV7 est corrélée à la diminution du nombre de cellules dendritiques plasmocytoides (28). Soit ces cellules transportent HHV-7, soit elles sont infectées par HHV-7 et activent le LPB mais ces données ne sont pas claires et méritent d'autres études.

| Reference | Country | LPB (nb tot) | HHV+ % (nb+) | type HHV | Controle (nb tot) | muq HHV+ % (nb+) | type HHV | Méthode |
|-----------------------|----------|-----------------|-----------------|-------------|----------------------|---------------------|-------------|---------|
| Cox 1993 Sun, 1996 | | 4 | 50 (2) | HSV1 | 5 | 60 (3) | HSV1 | SBH |
| | | 12 | 0 | CMV | 7 | 0 | CMV | PCR |
| Yadav, 1997 | Malaisie | 9 | 22 (2) | HHV6 | 7 | 0 | HHV6 | PCR |
| | | 7 | 86 (6) | HHV6 | 7 | 0 | HHV6 | HIS |
| | | 9 | 100 (9) | HHV6 | 7 | 0 | HHV6 | HIC |
| Ghodratnama, 1997 | UK | 20 | 20 (4) | HHV6 | 13 | 0 | HHV6 | PCR |
| | | 20 | 10 (2) | CMV | 13 | 0 | CMV | |
| | | 20 | 0 | VZV | 13 | 0 | VZV | |
| Ghodratnama, 1999 | UK | 24 | 71 (17) | HHV6 IgM | 15 | 53,3 (8) | HHV6 IgM | ELISA |
| | | 24 | 91 (22) | HHV6 IgG | 15 | 100 (15) | HHV6 IgG | ELISA |
| | | 24 | 8,3 (2) | CMV IgM | 15 | 13,3 (2) | CMV IgM | ELISA |
| | | 24 | 50 (12) | CMV IgG | 15 | 53,3 (8) | CMV IgG | ELISA |
| | | 24 | 0 | VZV IgM | 15 | 0 | VZV IgM | ELISA |
| | | 24 | 100 (24) | VZV IgG | 15 | 100 (15) | VZV IgG | ELISA |
| OFlatharta, 2003 | Irlande | 38 | ~0 | HHV7 | 20 | 0 | HHV7 | PCR |
| De Vries, 2006 | Pays Bas | 18 | 61 (11) | HHV7 | 4 | 0 | HHV7 | PCR |
| | | 18 | 0 | HHV6 | 4 | 0 | HHV6 | PCR |
| | | 18 | 0 | HSV1/2 | 4 | 0 | HSV1/2 | PCR |
| | | 18 | 0 | VZV | 4 | 0 | VZV | PCR |
| | | 18 | 0 | CMV | 4 | 0 | CMV | PCR |
| | | 18 | 0 | HHV8 | 4 | 0 | HHV8 | PCR |
| Yildirim, 2011 | Turquie | 65 | 9,2 (6) | HSV1 | 15 | 0 | HSV1 | IHC |
| Ebrahimi, 2012 | | 120 | 60 (72) | HSV | 83 | 44 (36) | HSV | IHC |

Tableau 4 : Détection des herpes virus excepté EBV dans les LPB et les muqueuses de contrôle

SBH = Southern blot hybridization; HIS = hybridation in situ; IHC = immunohistochimie

C- ETUDE DE L'INFECTION EBV DANS 10 LICHEN PLAN BUCCAL et 10 LÉSIONS LICHENOIDES

I-1 Population

La population étudiée se compose de 20 patients, 15 femmes et 5 hommes avec un âge moyen de 60,2 ans. Dix d'entre eux présentent un LPB et les 10 autres des lésions lichénoides (LL) qui ont été confirmées cliniquement et histologiquement. Les patients atteints de LPB se composent de 8 femmes et 2 hommes avec un âge moyen de 62 ans contre 7 femmes et 3 hommes avec un âge moyen de 58,4 ans pour les LL.

Les biopsies des LPB ont été effectuées au niveau de 5 joues et 5 gencives, celles des LL concernent 3 joues, 6 langues et 1 gencive (Tableau 3). Un groupe de 8 personnes composées de 6 hommes et 2 femmes présentant des lésions bénignes (diapneusies) sert de groupe de contrôle.

| | Lichen plan bucal | Lésion lichénoïde |
|------------------|--------------------------|--------------------------|
| Sexe | | |
| Femme | 8 | 7 |
| Homme | 2 | 3 |
| Age moyen | 60,2 | 58,4 |
| Sites | | |
| Gencive | 5 | 1 |
| Joue | 5 | 3 |
| Langue | 0 | 6 |

Tableau 5 : Caractéristiques cliniques de notre échantillon

Au niveau histologique, on a évalué la densité de l'infiltrat inflammatoire d'une manière semi-quantitative étalonnée de 0 à 3.

Densité inflammatoire 1 : légère ; 2 : modérée ; 3 : sévère

Les lichens ont été divisés en deux catégories :

- type 1 : lichen érosif /atrophique
- type 2 : lichen kératinisé : réticulaire/ en plaque.

I-2 Détection du virus par HIS : EBER

Le virus EBV est détecté par la technique EBER d'hybridation in situ qui marque les ARNs non codant du virus (les ebers) qui sont produits en très grande quantité.

On a évalué le nombre de cellules marquées d'une manière semi-quantitative :

0 : pas de cellule marquée;

1 : < 50 cellules ;

2 : de 50 à 100 cellules

3 : > à 100 cellules

I-3 Résultats

Au niveau du groupe de contrôle

Les 8 biopsies du groupe de contrôle sont négatives pour EBV.

Selon le type de LPB

Il y a 4 LPB de type 1 (kératinisé) pour 6 de type 2 (érosifs/atrophiques).

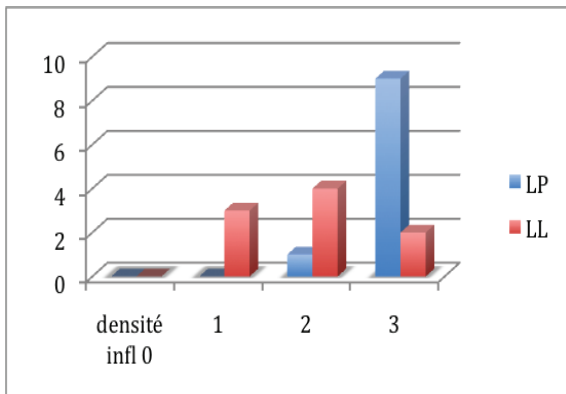
Parmi les LPB de type 1, il y a 2 lichens au niveau de la gencive et 2 au niveau de la joue.

Le type 2 se compose de 3 lichens gingivaux et de 3 lichens jugaux.

Evaluation de la densité de l'infiltrat inflammatoire dans les LPB et LL:

Neuf cas de LPB ont une densité inflammatoire sévère et 1 cas une densité modérée ; la totalité des LPB de type 2 ont une densité inflammatoire sévère.

Les LL ont une densité inflammatoire moindre avec 2 cas de densité sévère, 4 cas de densité modérée et 2 cas de densité légère

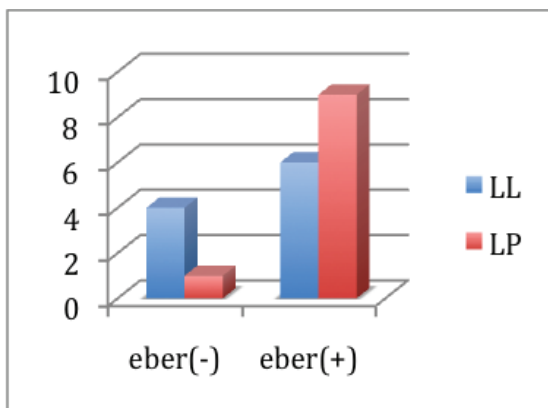


Graphique 1 : Densité de l'infiltrat inflammatoire dans les LPB et LL

Evaluation de l'infection par EBV :

- EBV dans les LPB et LL :

Quinze prélèvements sur 20 sont positifs pour EBV soit 75% des lésions.

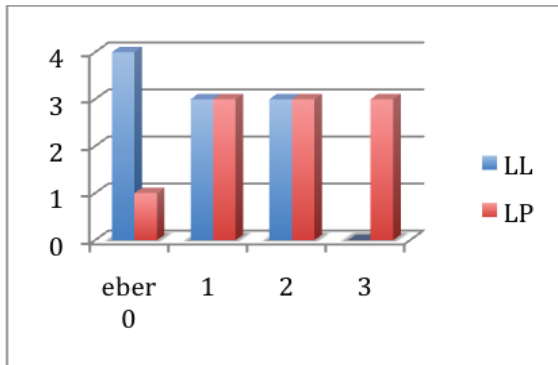


Graphique 2 : EBV dans les LPB et LL

Concernant les LPB, un seul prélèvement est négatif, ainsi 90% des LPB contiennent EBV contre 60 % des LL (4 négatifs et 6 positifs)

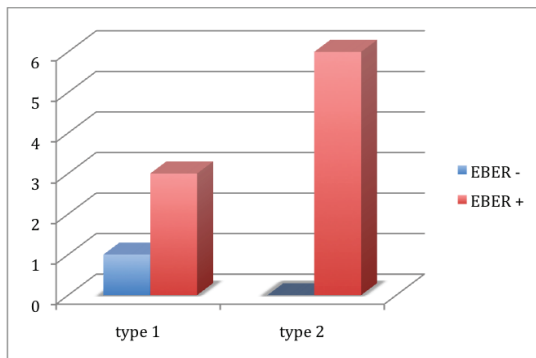
Parmi les LPB positifs, on note 3 LPB avec un score de 1, 3 avec un score de 2 et 3 avec un score de 3 ;

Pour les LL positives, on note 3 LL avec un score de 1 et 3 avec un score de 2



Graphique 3 : Score EBER dans les LPB et LL positifs

Pour le LPB, le type 1 est EBV positifs dans 3 cas sur 4 contre 6 cas sur 6 pour le type 2

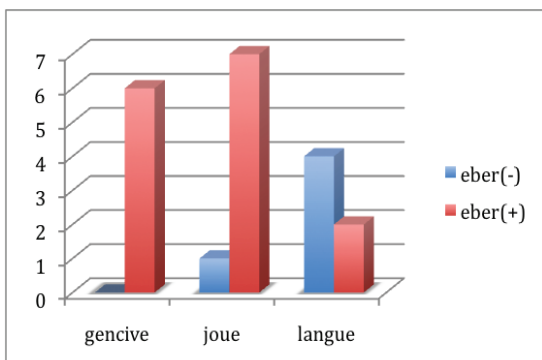


Graphique 4 : Score EBV selon le type de LPB

Parmi le LPB de type 1 on note 1 score de 0 et 1 et 2 score de 2 ; pour le LPB de type 2 on observe 2 score de 1, 1 score de 2 et 3 score de 3.

EBV par rapport aux sites des LPB et LL :

Le virus est retrouvé respectivement dans 7 joues sur 8 (87,5%); dans 6 gencives sur 6 (100%) et dans 2 langues sur 6 (33%).



Graphique 5 : EBV dans les différents sites des LPB et LL

Pour les LPB, EBV est retrouvé dans 5 gencives sur 5 et dans 4 joues sur 5 contre 3 joues sur 3, 1 gencive sur 1 et 2 langues sur 6 pour les LLs.

I-4 Discussion

- Notre échantillon se compose d'une majorité de femmes comme cela est décrit dans la littérature (15 femmes/ 5 hommes). On observe que la moyenne d'âge est plus jeune pour les LL que pour les LPB (58,4 ans versus 62 ans).

- L'infiltrat inflammatoire des LPB se révèle très dense (9 cas sur 10 sont au niveau 3) et plus dense que dans les LL.

EBV est recherché par *hybridation in situ* par la technique EBER ; les ebers sont des ARNs non codants du virus et qui ont l'avantage d'être nombreux. Ainsi, on peut marquer des cellules qui contiennent peu de virus.

- Nous avons obtenu une positivité pour EBV de 75% pour l'ensemble des lésions LPB et LLs contre une négativité de 100% dans le groupe contrôle composé de 8 personnes.

- Les LPB sont positifs pour EBV dans 90% des cas, ce résultat est plus fort que dans la plupart des études ce qui peut provenir de notre petit échantillon (10 LPB).

- On observe que le LPB de type 2 érosif/atrophique est positif à 100% (6/6) avec un score plus important que pour le type 1 (kératinisé) (3 score de 3 versus 0 score de 3). Le lichen érosif atrophique est un lichen douloureux qui peut dégénérer.

- Les LLs sont EBV positives dans 60% des cas et sont donc moins infectées que les LPB mais l'échantillon est trop petit pour pouvoir conclure.

- Nous remarquons une différence de marquage par rapport aux sites, la gencive est la plus infectée (100%) suivi de la joue (87,5%) puis de la langue (33%). Le rapport est inversé seulement pour la langue où l'on observe plus de lésions négatives que positives.

Dans notre échantillon, les lésions linguales qui sont le moins infectées correspondent toutes à des LL.

Il est cependant difficile de tirer des conclusions sur ce petit échantillon de patients.

CONCLUSION

Malgré les récentes avancées dans la compréhension du mécanisme de survenu du LPB, les antigènes cibles et la pathogénèse demeurent obscures. Parmi les facteurs exogènes, les infections virales ont été proposées. Cependant seulement quelques recherches ont impliqué les herpes virus. Le plus étudié est le virus EBV, mais les résultats observés peuvent être très différents. Cette discordance de résultats peut être expliquée par une différence de sensibilité méthodologique (IHC, PCR, FIS) et des séries comportant de petits nombres d'individus. Des différences géographiques ont également été évoquées. Une présence élevée d'EBV dans le LPB peut être la conséquence d'une baisse de l'immunité locale ou générale. Des études sont en faveur de cette théorie, elles montrent qu'il existe un taux plus élevé du virus dans les muqueuses cliniquement « saines » des patients immunodéprimés.

Cependant, il est difficile de dire si l'infection EBV est impliquée dans la pathogénèse du LPB ou si l'infection EBV est secondaire aux lésions du LP, résultat d'une immunosuppression locale. Des études complémentaires, sur des échantillons de plus grande envergure, s'avèrent nécessaires pour pouvoir comprendre le mécanisme éventuel de EBV dans le mécanisme de survenu du LPB.

ANNEXES

FIGURES :

Figure 1 : Lichen plan réticulé, face interne de la joue, homme de 64 ans (Photo du Dr H. Raybaud) ----- p4

Figure 2 : Lichen plan papuleux face interne de la joue, homme de 30 ans (Photo du Dr H. Raybaud) ----- p4

Figure 3 : Lichen plan en plaque, face dorsale de la langue, homme de 80 ans (Photo du Dr H. Raybaud) ----- p5

Figure 4 : Lichen plan en plaque, face interne de la joue, homme de 43 ans (Photo du Dr H. Raybaud) ----- p5

Figure 5 : Lichen plan érosif, face interne de la joue, homme de 83 ans (Photo du Dr H. Raybaud) ----- p5

Figure 6 : Gingivite desquamative, lichen plan érosif, femme 71 ans (Photo du Dr H. Raybaud) ----- p6

Figure 7 : Lichen plan bulleux, gencive vestibulaire, femme 48 ans (Photo du Dr H. Raybaud) ----- p6

Figure 8 : Lichen plan atrophique, atteinte des bords marginaux de la langue, femme de 70 ans (Photo du Dr H. Raybaud) ----- p7

Figure 9 : Lichen plan atrophique avec persistance de stries kératosiques, face dorsale de la langue, femme 56 ans (Photo du Dr H. Raybaud) ----- p7

Figure 10a : Lichen plan atrophique, érosion traumatique, face dorsale de la langue irréversiblement décapillée, femme de 82 ans (Photo du Dr H. Raybaud) ----- p7

Figure 10b : Lichen plan atrophique avec brides cicatricielles, érosions traumatiques, face interne de la joue, femme de 82 ans (Photo du Dr H. Raybaud) ----- p8

Figure 11 : Site de prédilection du lichen plan, au niveau de la muqueuse jugale postéro-inférieure, homme de 45 ans (Photo du Dr H. Raybaud) ----- p9

Figure 12 : Atteinte gingivale au niveau de la fibromuqueuse, femme de 31 ans (Photo du Dr H. Raybaud) ----- p9

Figure 13 : Lichen plan, atteinte de la demi—muqueuse labiale, homme de 37 ans (Photo du Dr H. Raybaud) ----- p9

Figure 14 : Atteinte de l'ensemble de la fibromuqueuse gingivale, gingivite desquamative, femme de 71 ans (Photo du Dr H. Raybaud) ----- p10

| | |
|---|-----|
| Figure 15 : Dégénérescence maligne d'un lichen plan lingual en carcinome verruqueux, femme de 59 ans (Photo du Dr H. Raybaud) ----- | p10 |
| Figure 16 : Muguet au niveau de la face interne de la joue, s'effaçant au passage d'une compresse, homme diabétique de 52 ans (Photo du Dr H. Raybaud) ----- | p12 |
| Figure 17 : Lichen plan réticulé de part et d'autre de la ligne d'occlusion, femme de 74 ans (Photo du Dr H. Raybaud) ----- | p12 |
| Figure 18 : Morsicatio buccarum sur la face interne de la joue, homme de 40 ans (Photo du Dr H. Raybaud) ----- | p12 |
| Figure 19 : Langue géographique chez un homme de 54 ans (Photo du Dr H. Raybaud) --- ----- | p13 |
| Figure 20 : Leucoplasie tanagique (30 PA), homme 55 ans (Photo du Dr H. Raybaud) ---- ----- | p13 |
| Figure 21 : Kératose mécanique en rapport avec un bracket d'orthodontie, femme de 48 ans (Photo du Dr H. Raybaud) ----- | p14 |
| Figure 22 : Candidose chronique de la face dorsale de la langue, homme 32 ans (Photo du Dr H. Raybaud) ----- | p14 |
| Figure 23 : Leucoedème face interne des joues, femme de 25 ans (Photo du Dr H. Raybaud) ----- | p14 |
| Figure 24 : Leucoplasie verruqueuse proliférative, homme 55 ans (Photo du Dr H. Raybaud) ----- | p14 |
| Figure 25 : Lichen plan érosif rappelant un érythème polymorphe, homme 42 ans (Photo du Dr H. Raybaud) ----- | p15 |
| Figure 26 : Infiltrat inflammatoire sous-épithélial en bande à limite inférieure nette, lichen plan réticulé de la joue chez un homme de 69 ans (Photo du Dr H. Raybaud) p16 | |
| Figure 27 : Exocytose lymphocytaire au niveau des couches basales, lichen plan réticulé au niveau de la joue d'une femme de 55 ans (HES x400) (Photo du Dr H. Raybaud) p17 | |
| Figure 28 : Vacuolisation, dégénérescence hydropique des cellules de la couche basale avec des corps colloïdes, gingivite desquamative d'un LPE d'une femme de 63 ans (HES x400) (Photo du Dr H. Raybaud) ----- | p17 |
| Figure 29 : Aspect en dent de scie des crêtes épithéliales, gingivite desquamative (LPE) chez un homme de 32 ans (HES x200) (Photo du Dr H. Raybaud) ----- | p18 |
| Figure 30 : Corps colloïdes, éosinophiles, hyalins ou de Civatte au niveau d'une gingivite desquamative (LPE) chez une femme de 79 ans (HES x400) (Photo du Dr H. Raybaud) --- ----- | p18 |

- Figure 31 : Lichen plan pigmenté du palais chez une femme de 63 ans (HES x200) (Photo du Dr H. Raybaud) ----- p19
- Figure 32 : Lichen plan nigricans, homme de 42 ans (Photo du Dr H. Raybaud) -- p19
- Figure 33 : Couche granuleuse irrégulière, lichen plan réticulé, homme 34 ans (HES x 200) (Photo du Dr H. Raybaud) ----- p19
- Figure 34 : Aspect effiloché des crêtes épithéliales, lichen plan érosif de la joue d'un homme de 83 ans (HES x200) (Photo du Dr H. Raybaud) ----- p20
- Figure 35 : Décollement sous épithélial « fente de Max Joseph », lichen plan érosif au niveau de la joue d'une femme de 78 ans (HES x200) (Photo du Dr H. Raybaud) - p20
- Figure 36 : Lichen plan atrophique, épithélium mince à basale rectiligne, infiltrat inflammatoire minime (HES x40) (Photo du Dr H. Raybaud) ----- p21

GRAPHIQUES :

| | |
|---|-----|
| Graphique 1 : Densité de l'infiltrat inflammatoire dans les LPB et LL ----- | p51 |
| Graphique 2 : EBV dans les LPB et LL ----- | p51 |
| Graphique 3 : Score EBER dans les LPB et LLs positifs ----- | p52 |
| Graphique 4 : Score EBV selon le type de LPB ----- | p52 |
| Graphique 5 : EBV dans les différents sites des LPB et LLs ----- | p52 |

SCHEMA :

| | |
|--|-----|
| Schéma 1 : Immunopathogénèse du lichen plan buccale : hypothèses ----- | p34 |
|--|-----|

TABLEAUX

| | |
|--|-----|
| Tableau 1 : Critères pour le diagnostic du LPB proposés par l'OMS (120) ----- | p25 |
| Tableau 2 : Classification des herpes virus humain ----- | p36 |
| Tableau 3 : Détection d'EBV dans les LPB et les muqueuses de contrôle ----- | p42 |
| Tableau 4 : Détection des herpes virus excepté EBV dans les LPB et les muqueuses de contrôle ----- | p48 |
| Tableau 5 : Caractéristiques cliniques de notre échantillon ----- | p49 |

LEXIQUE

CD95(L) : cluster of differentiation (ligand)
CMH : complexe majeur d'histocompatibilité
CMV : cytomegalovirus
EA : early antigen
EBER : EBV-encoded-RNA
EBNA : EBV nuclear antigen
EBV : epstein barr virus
HHV : human herpes virus
HIS : hybridation in situ
HLA : antigènes des leucocytes humains
HPV : human papilloma virus
HSV : herpès simplex virus
IFD : immunofluorescence directe
IFN γ : interféron gamma
IgA : immunoglobuline A
IgG : immunoglobuline G
IgM : immunoglobuline M
IHC : immunohistochimie
IL-2 : interleukine
INF : interferon
KSHV : Kaposi's sarcoma associated herpesvirus
LMP : latent membrane protein
LP : lichen plan
LPB : lichen plan buccal
LPBE : lichen plan buccal érosif
LL : lésion lichénoïde
LLO : lésion lichénoïde orale
LPE : lichen plan érosif
LPO : lichen plan oral
LT : lymphocyte T
MMP : métalloprotéinase
NK : natural killer
OMS : organisation mondiale de la santé
PCR : réactions en chaîne par polymérase (polymerase chain reaction)
RANTES : regulated on activation, normal T cell expressed and secreted
RL : réaction lichénoïde
SBH = Southern blot hybridisation
TNF-alpha : facteur de nécrose tumorale
VZV : varicelle-zoster virus

BIBLIOGRAPHIE

1. Ablashi, Kreuger, Salahuddin. Human herpesvirus-6: epidemiology, molecular biology and clinical pathology. Amsterdam, Elsevier Science Publishers 1992
2. Alder-Storthz K, Ficarra G, Woods K, Gaglioti D, DePietro M, Shillitoe E, Prevalence of Epstein-Barr Virus and human papilloma Virus in oral mucosa of HIV-infected patients. *J Oral Pathol Med* 1992;21(2):164-170
3. Ammatuna P, Capone F, Giambelluca D et al. Detection of Epstein-Barr virus (EBV) DNA and antigens in oral mucosa of renal transplant patients without clinical evidence of oral hairy leukoplakia (OHL). *J Oral Pathol Med* 1998;27:420-427
4. Andreason - Oral lichen planus : A clinical evaluation of 115 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1968;25:31-42
5. Arvin A, Campadelli Fiume G, Mocarski E. Human Herpesviruses : biology, therapy, and immunoprophylaxis. Editors Cambridge : Cambridge university press 2007
6. Axell T, Rundquist L. Oral lichen planus : a demographic study. *Community Dent Oral Epidemiol* 1987; 15:52-6
7. Bagan-Sebastian JV, Milian-Masanet MA, Penarrocha-Diago M, Jimenez Y. A clinical study of 205 patients with oral lichen planus. *J Oral Maxillofac Surg* 1992 Feb;50(2):116-8
8. 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
9. L. Ben Slama. Lichen plan buccal. ENTRETIENS DE BICHAT 2010
10. Boisnic S, Frances C, Blanchet M-C, Szpirglas H, Charpentier Y. Immunohistochemical study of oral lesions of lichen planus: diagnostic and pathophysiologic aspects. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1990 ; 70 : 462-5
11. Bornstein MM, Kalas L, Lemp S, Altermatt HJ, Rees TD, Buser D. Oral lichen planus and malignant transformation: a retrospective follow-up study of clinical and histopathologic data. *Quintessence Int* 2006;37:261—71
12. A Boulter, NW Johnson, W Birnbaum. Epstein-Barr virus (EBV) associated lesions of the head and neck. *Oral Diseases* (1996) 2. 117-124
13. Boyd AS, Neldner KH. Lichen planus. *J Am Acad Dermatol* 1991;25:593—619
14. Black JB, Pellett PE. Human herpesvirus 7. *Rev Med Virol* 1999;9(4):245-262
15. Daniel K Braun, Geraldina Dominguez, Philip E Pellett. Human herpes virus 6. *Clinical Microbiology Reviews*, July 1997, p. 521-567 0893-8512/97/04.00+0

16. Bricker SL. Oral lichen planus: a review. *Semin Dermatol* 1994;13:87—90
17. Cannon, Schmi, Hyde. Review of cytomegalovirus seroprevalence and demographic characteristics associated with infection. *Rev Med Virol*, 2010 Jul;20(4):202-13
18. Carrozzo M, Ubaldi de Capei M, Dametto E, Fasano ME, Arduino P, Broccoletti R, et al. Tumor necrosis factor alpha and interferon gamma polymorphisms contribute to susceptibility to oral lichen planus. *J Invest Dermatol* 2004; 122:87–94
19. 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
20. Carrozzo M. How common is oral lichen planus? *Evid Based Dent* 2008;9(4):112–3
21. Cernea P, Kuffer R, Brocheriou C. L'épithélioma sur lichen plan buccal. *Act Odont Stoma* 1971 ; 96 : 473- 90
22. Chai SJ, Pua KC, Saleh A et al. Clinical significances of plasma Epstein-Barr virus DNA loads in a large cohort of Malaysian patients with nasopharyngeal carcinoma. *J Clin Virol* 2012;55:34-9
23. Copeman PW, Tan RS, Timlin D, Samman PD. Familial lichen planus. Another disease or a distinct people? *Br J Dermatol* 1978;98:573—7
24. Cortès-Ramires Di-Al, Gainza-Cirauqui, Echebarria-Goikouria, Aguirre-Urizar JM. Oral lichenoid disease as a premalignant condition : the controversies and the unknown. *Med Oral Pathol Oral Cir Bucal* 2009;14E118-22
25. 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
26. Daniels TE, Quadra-White C. Direct immunofluorescence in oral mucosal disease: a diagnostic analysis of 130 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1981 ; 51 : 38-47
27. M. Davarmanesh, A. Samsami Dehaghani, Z. Deilami, A. Monabbati and L. Dastgheib. Frequency of Genital Involvement in Women with Oral Lichen Planus in Southern Iran. *Dermatol Res Pract.* 2012; 2012: 365230
28. HJC De Vries, J Van Marle, MBM Teunissen, D Picavet, F Zorgdrager, JD Bos, J Weel, M Cornelissen. Lichen planus is associated with human herpesvirus type 7 replication and infiltration of plasmacytoid dendritic cells. 2005 British Association of Dermatologists • *British Journal of Dermatology* 2006 154, pp361–364
29. Descamps V, Valance A, Edlinger C, Fillet AM, Grossin M, Lebrun-Vignes B, Belaich S, Crickx B. Association of human herpesvirus 6 infection with drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms. *Arch Dermatol* 2001;137(3):301-304

30. Ebrahimi M, Lundqvist L, Wahlin YB, Nylander E. Mucosal lichen planus, a systemic disease requiring multidisciplinary care : a cross-sectional clinical review from a multidisciplinary perspective. *J Low Genit Tract Dis.* 2012 Oct;16(4):377-80. doi: 10.1097/LGT.0b013e318247a907.
31. Paul C. Edwards, Robert Kelsch. Oral lichen planus : clinical presentation and management. *J Can Dent Assoc* 2002; 68(8):494-9
32. Eisen D. The vulvovaginal-gingival syndrome of lichen planus. The clinical characteristics of 22 patients. *Arch Dermatol* 1994;130:1379-82
33. 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
34. 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 Oct;88(4):431-6.
35. Eisen D, Carrozzo M, Bagan Sebastian JV, Thongprasom K. Number V Oral lichen planus: clinical features and management. *Oral Dis* 2005;11:338-49
36. Eisenberg E. Oral lichen planus: a benign lesion. *J Oral Maxillofac Surg* 2000;58:1278-85
37. Roselyn J. Eisenberg, Doina Atanasiu, Tina M. Cairns, John R. Gallagher, Claude Krummenacher, Gary H. Cohen. Herpes virus fusion and entry : a story with many characters. 2012 May; 4(5): 800–832
38. Scend Ellermann-Eriksen. Macrophages and cytokines in the early defence against herpes simplex virus. *Virol J.* 2005; 2: 59
39. Epstein MA, Achong BG, Barr YM. Virus particles in cultured lymphoblasts from Burkitt's lymphoma. *Lancet* 1964 ;1(7335):702-3
40. 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
41. 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
42. Mona Farhat-Hamze. Ambivalence de la réponse à la mort cellulaire programmée des lymphocytes B immortalisés par l'EBV: exemple de la molécule B7-H1 et des MAP kinases. Le 10 décembre 2013
43. Frenkel N, Schirmer EC, Wyatt LS, Katsafanas G, Roggman E, Danovich RM, June CH. Isolation of a new herpesvirus from human CD4+ T cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990;87(2):748-752

44. Fricain JC, Sibaud V, Hafian H, Deminière C, Taiëb A, Boiron JM. Oral manifestations of chronic graft-versus-host disease. *Ann Dermatol Venereol* 2005 ;132:1017—25
45. Anne A. Gershon, Michael D. Gershon. Pathogenesis and current approaches to control of varicella-zoster virus infections. *Clin Microbiol Rev* 2013 Oct; 26(4): 728-743
46. Ghodrattnama F, Riggio MP, Wray D. Search for human herpesvirus 6, human cytomegalovirus and varicelle zoster virus DNA in recurrent aphtous stomatitis tissue. *J Oral Pathol Med*, 1997 Apr;264):192-7
47. 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
48. Joshua A Hill, Ruth Hall Sedlak, Keith R Jerome. Past, present and future perspectives on the diagnosis of roseolovirus infections. *Curr Opin Virol*. 2014 Dec; 9: 84-90
49. Holmstrup P, Thorn JJ, Rindum J, Pindborg JJ. Malignant development of lichen planus-affected oral mucosa. *J Oral Pathol* 1988 ; 17 : 219-25
50. 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
51. John Isaac, Navid R Qureshi, Usha Isaac. Oral lichen planus : a study of 150 cases. *Pakistan Oral and Dent. Jr.* 23(2) dec 2003
52. 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.
53. 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
54. Kaplan B, Barnes L. Oral lichen planus and squamous carcinoma. Case report and update of the literature. *Arch Otolaryngol* 1985;111:543—7
55. Katta, McCartan BE, McCreary CE. Oral lichenoid drug eruptions. *Oral Dis* 1997;3:58-63 ; 2000
56. Adel Kauzman, Mélanie Cox, Joséphine Bach Ngoc Tran, Benoît Lalonde. Le lichen plan buccal mise à jour et revue de la littérature. *Journal de l'Ordre des dentistes du Québec* Volume 43 Avril 2006
57. Peter GE Kennedy, Joel Rovnak, Hussain Badani, Randall J Cohrs. A comparison of herpes simplex virus type 1 and varicella-zoster virus latency and reactivation. *J Gen Virol* 2015 Jul; 96(Pt 7): 1581-1602

58. Kis A, Fehér E, Gall T, et al. Epstein-Barr virus prevalence in oral squamous cell cancer and in potentially malignant oral disorders in an eastern Hungarian population. *Eur J Oral Sci* 2009;117:536-540
59. Kolde G, Wesendahl C, Stein H, Reichart PA. Oral lichen planus: diagnostic immunofluorescence testing on routine histological material. *Br J Dermatol* 2003;148:374—7
60. Kondo, K., T. Kondo, T. Okuno, M. Takahashi, and K. Yamanishi. Latent human herpesvirus 6 infection of human monocytes/macrophages. 1991. *J. Gen. Virol.* 72:1401–1408
61. Kuffer R. Traitement du lichen plan buccal. I. Généralités, les particularités évolutives du lichen plan buccal, le bilan avant traitement. *Rech Dermatol* 1988 ; 1 : 496- 506
62. Kuffer R, Lombardi T. Erosion and ulceration occurring on oral lichen planus. Comments on the article “Erosive lichen planus: what is this?” by Reborá A et coll. in *Dermatology* 2002;205:226- 8. *Dermatology* 2003;207:340
63. 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
64. La Nasa G, Cottoni F, Mulargia M, Carcassi C, Vacca A, Pizzati A, et al. HLA antigen distribution in different clinical subgroups demonstrates genetic heterogeneity in lichen planus. *Br J Dermatol* 1995;132:897—900
65. Corinna La Rosa, Don J Diamond. The immune response to human CMV. *Future Virol.* 2012 Mar 1; 7(3): 279-293
66. 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
67. Larsson A, Warfvinge G. Malignant transformation of oral lichen planus. *Oral Oncol* 2003;39:630-1
68. Laskaris G, Sklavounou A, Angelopoulos A. Direct immunofluorescence in oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1982 ; 53 : 483-7
135. D Leclercq, JB Thiebaut, F Héran. Névralgie du trijumeau. *Journal de radiologie diagnostique et interventionnelle*, 2013-10-01, volume 94, numéro 10, pages 1000-1008, copyright 2013
69. Leimola-Virtanen R, Happonen RP, Suyjanen S. Cytomegalovirus and helicobacter pylori found in oral mucosal ulcers. *J Oral Pathol Med* 1995 Jan;24(1):14-7
70. 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
71. Giovanni Lodi, Crispian Scully, Marci Carrozzo, Mark Griffiths, Philip B. Sugerman, Kobkan Thongprasom. 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

72. Lombardi T, Kuffer R. Concept actuel du lichen plan oral. Le diagnostic facile au début, peut devenir très difficile dans les lichen anciens. Presse Med. 2016; 45: 227–239

73. 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

74. Vijaylaxmi Madalli, Shrinivas M Basavaraddi. Lichen planus – A review. IOSR Journal of Dental and Medical Sciences (IOSR-JDMS) ¹¹¹¹ISSN: 2279-0853, p-ISSN: 2279-0861. Volume 12, Issue 1 (Nov.- Dec. 2013), PP 61-69

75. Mao E, Smith C. Detection of Epstein-Barr virus (EBV) DNA by the polmerase chain reaction (PCR) in oral smears from healthy individuals and patients with squamous cell carcinoma. J Oral Pathol Med 1993;22(1):12-7

76. 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

77. Mazzarella N, Femiano F, Gombos F, De Rosa A, Giuliano M. Matrix metalloproteinase gene expression in oral lichen planus: erosive vs reticular forms. J Eur Acad Dermatol Venereol 2006;20:953—7

78. Mahood JM. Familial lichen planus. A report of nine cases from four families with a brief review of the literature. Arch Dermatol 1983;119:292—4

79. Mignogna, Lo Muzio, Lo Russo, Fedele, Ruoppo, Bucci. Clinical guidelines in early detection of oral squamous cell carcinoma arising in oral lichen planus : a 5 years experience. Oral Oncol. 2001;37:262–7

80. Mignogna, Lo Russo, Fedele, Ruoppo, Califano, Lo Muzio. Clinical behaviour of malignant transforming oral lichen planus. Eur J Surg Oncol . 2002;28:838–43

81. 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

82. 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

83. Miller D, Heard P, Cagle M. Absence of reservoir of Epstein-Barr Virus (EBV) in normal tongue epithélium. J Oral Pathol Med 1994;23(2):156-160

84. Mollaoglu N. Oral lichen planus: a review. Br J Oral Maxillofac Surg 2000;38:370-7

85. Moncarz V, Ulmansky M, Lustmann J. Lichen planus: exploring its malignant potential. J Am Dent Assoc 1993;124:102-8

86. Montebugnoli L, Farnedi A, Marchetti C, Magrini E, Pession A, Foschini MP. High proliferative activity and chromosomal instability in oral lichen planus. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2006;35:1140—4
87. Alan Motta do Canto, Helena Müller, Ronaldo Rodrigues de Freitas, Paulo Sérgio da Silva Santos. Oral lichen planus (OLP): clinical and complementary diagnosis. *An Bras Dermatol.* 2010;85(5):669-75
88. 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
89. Odumade OA, Hogquist KA, Balfour HH Jr. Progress and problems in understanding and managing primary Epstein-Barr virus infections. *Clin Microbiol Rev* 2011; 24(1):193-209
90. O'Flatharta C, Flint SR, Toner M, Butler D, Mabruk MJ. Investigation into a possible association between oral lichen planus, the human herpesviruses and the human papilloma viruses. 2003 *Mol Diagn*, 7(2): 73-83
91. 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
92. Patterson S, Rae A, Hockey N, Gilmour J, Gotch F (2001) Plasmacytoid dendritic cells are highly susceptible to human immunodeficiency virus type 1 infection and release infectious virus. *J Virol* 75(14):6710–6713
93. Payeras MR, Cherubini K, Figueiredo MA, Salum FG. Oral lichen planus: focus on etiopathogenesis. *Arch Oral Biol* 2013;100 (9):1057–69
94. Pedersen A. Abnormal EBV immune status in oral lichen planus. *Oral Dis* 1996 Jun; 2(2):125-8
95. Pelisse M. The vulvo-vaginal-gingival syndrome. A new form of erosive lichen planus. *Int J Dermatol* 1989 ; 28 : 381-4
96. Porter K, Klouda P, Scully C, Bidwell J, Porter S. Class I and II antigens in British patients with oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1993;75:176—80
97. Poonam Rajan, Jason K. Rivers. Varicella zoster virus : Recent advances in management. *Can Fam Physician* 2001;47:2299-2304
98. Rajentheran R, McLean NR, Kelly CG, Reed MF, Nolan A. Malignant transformation of oral lichen planus. *Eur J Surg Oncol* 1999 ; 25 : 520-3
99. Regezi JA, Sciubba JJ, Jordan RCK. *Oral Pathology: Clinical Pathologic Correlations.* Fourth edition. USA: Saunders; 2003 : 92-7

100. M Sahebamee, M Eslami, I Jahanzad, M Babaei, N Kharazani Tafreshi. Presence of Epstein-Barr virus in oral lichen planus and normal oral mucosa. *Iranian J Publ Health*, vol 36, No.2, 2007, PP.92-98
101. Sand LP, Jalouli J, Larsson PA, Hirsch JM. Prevalence of Epstein-Barr virus in oral squamous cell carcinoma, oral lichen planus and normal oral mucosa. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2002 May; 93(5):586-92
102. Samson J, Carrel JP, Gabioud F. Le lichen plan buccal. *Rev Méd Suisse Romande* 1998;118:57-60
103. Saygun I, Kubar A, Ozdemir A et al. Periodontitis lesions are a source of salivary cytomegalovirus and Epstein-Barr virus. *J Periodontal Res* 2005;40:187-191
104. Scully C, Beyli M, Ferreiro MC, et coll. Update on oral lichen planus: etiopathogenesis and management. *Crit Rev Oral Biol Med* 1998 ; 9 : 86-122
105. Scully C, Carrozzo M. Oral mucosal disease: lichen planus. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2008;46:15-21
106. Aikaterini Seintou, Nikolay Gaydarov, Tommaso Lombardi, Jacky Samson. Histoire naturelle et transformation maligne du lichen plan buccal. 1^{ère} partie : mise au point. *Med Buccale Chir Buccale* 2012;18:89-107 © SFMBCB, 2012
107. 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
108. Silverman S, Bahl S. Oral lichen planus update: clinical characteristics, treatment responses, and malignant transformation. *Am J Dent* 1997;10:259—63
109. Smoller BR, Glusac EJ. Immunofluorescent analysis of the basement membrane zone in lichen planus suggests destruction of the lamina lucida in bullous lesions. *J Cutan Pathol* 1994;21:123–8
110. Noemy Starita, Clorinda Annunziata, Keith M. Waddell, Luigi Buinaguro, Franco M. Buonaguro, Maria Lina Tornesello. Identification of human herpesvirus 8 sequences in conjunctiva intraepithelial neoplasia and squamous cell carcinoma of ugandan patients. *Biomed Res Int* 2015; 2015: 801353
111. P.B. Sugerman, N.W. Savage, L.J. Walsh, Z.Z. Zhao, X.J. Zhou, A. Khan, G.J. Seymour, M. Bigby. The pathogenesis of oral lichen planus. *Crit Rev Oral Biol Med* 2002 ; 13 : 350-65
112. Sun A, Chang JG, Chu CT, Liu BY, Yuan JH, Chiang CP. Preliminary evidence for an association of Epstein-Barr virus with pre-ulcerative oral lesions in patients with recurrent aphthous ulcers or Behcet's disease. 1998 *J Oral Pathol Med*, 27(4): 168-75
113. M. Takahashi, K.E. Segal, T. Kondo, T. Mukai, M. Moriyama, K. Yamanishi. Interferon and natural killer cell activity in patients with exanthem subitum. 1992, *Pediatr infect dis J* 11:369-373

114. Tomb R, El-Hajj H, Nehme E, Haddad A. Carcinome verruqueux de la langue survenu sur des lésions de lichen plan. *Ann Dermatol Venereol* 2003;130:55—7
115. 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
116. Tsuchiya S. Diagnosis of Epstein-Barr virus-associated diseases. *Crit Rev Oncol Hematol* 2002 ;44(3):227-38
117. Tugizov SM, Herrera R, Palefsky JM. Epstein-Barr virus trancytosis through polarized oral epithelial cells. *J Virol* 2013;87(14):8179-94
118. Vallejo MJ, Huerta G, Cerero R, Seoane JM. Anxiety and depression as risk factors for oral lichen planus. *Dermatology* 2001 ; 203 : 303-7
119. Van der Meij EH, Schepman KP, Smeele LE, Van der Waal JE, Bezemer PD, Van der Waal I. A review of the recent littérature regarding malignant transformation of oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1999;88:307-10
120. Van der Meij EH, van der Waal I. Lack of clinico-pathologic 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 (9):507–12
121. 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
122. Vieira R da R, Ligia Lavezo Ferreira, Eder Ricardo Biasoli, Daniel Galera Bernabé, Caris Maroni Nunes, Glaucio Issamu Miyahara. Detection of Epstein-Barr virus in different sources of materials from patients with oral lichen planus : a case-control study. *J Clin Pathol* 2015;0:1-6
123. Walling DM, Flaitz CM, Nichols CM et al. Persistent productive Epstein-Barr virus replication in normal epithelial cells in vivo. *J Infect Dis* 2001;184:1499-1507
124. Walsh LJ, Savage NW, Ishii T. Immunopathogenesis of oral lichen planus. *J Oral Pathol Mad* 1990;19:389-396
125. Kening Wang, Justin D Kappel, Caleb Canders Wilmer F Davila, Dean Sayre, Mayra Chavez Lesley Pesnicak, Jeffrey I Cohen. A herpes simplex virus 2 glycoprotein D mutant generated by bacterial artificial chromosome mutagenesis is severely impaired for infecting neuronal cells and infects only vero cells expressing exogenous HVEM. *J Virol* 2012 Dec; 86(23): 12891-12902
126. Wechsler J. *Pathologie cutanée non tumorale*. Elsevier 2005, 544-46
127. 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.

128. Yao QY, Rickinson AB. Are-examination of the Epstein- Barr virus carrier state in healthy seropositive individuals. (1985) 1/it J Curicer 35: 35-42
129. Manmohan Yadav, Meena Arivananthan, Anil Chandrashekran, Bee Siew Tan, Bin Yaacob Hasim. Human herpesvirus-6 (HHV-6) DNA and virus-encoded antigen in oral lesions. Oral Pathol Med 1997: 26: 393-01
130. Yildirim B, Senguven B, Demir C. Prevalence of herpes simplex, Epstein Barr and human papilloma viruses in oral lichen planus. Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2011 Mar 1;16(2):e170-4
131. Young LS, Rickinson AB. Epstein-Barr virus : 40 years on. Nat Rev Cancer 2004;4(10):757-68
132. Tiejun Zhang, Na He, Yingying Ding, Kay Crabtree, Veenu Minhas, Charles Wood. Prevalence of human herpesvirus 8 (HHV8) and hepatitis C virus (HCV) in a rural community with high risk for blood borne infections in central China. Clin Microbiol Infect. 2011 Mar; 17(3): 395-401
133. Zhao ZZ, Savage NW, Pujic Z, Walsh LJ. Immunohistochemical localization of mast cells and mast cell-nerve interactions in oral lichen planus. Oral Dis 1997 ; 3 : 71-6
134. Neville BW, Day TA. Oral cancer and precancerous lesions. CA Cancer J Clin, 2002 Jul-Aug;52(4):195-215



Approbation - Improbation

Les opinions émises par les dissertations présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, sans aucune approbation ou improbation de la Faculté de Chirurgie dentaire (1).

Lu et approuvé,

Vu,
Nice, le

Le Président du jury,

Le Doyen de la Faculté de
Chirurgie Dentaire de l'UNS

Professeur

Professeur Armelle MANIERE

(1) Les exemplaires destinés à la bibliothèque doivent être obligatoirement signés par le Doyen et par le Président du Jury.

Serment d'Hippocrate

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples, devant l'effigie d'Hippocrate,

Je promets et je jure, au nom de l'Être Suprême, d'être fidèle aux lois de l'Honneur et de la probité dans l'exercice de La Médecine Dentaire.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail, je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui se passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon Devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine dès sa conception.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'Humanité.

Respectueux et reconnaissant envers les Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses,

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

Emilie WENTZY

HERPES VIRUS ET LICHEN PLAN BUCCAL : RÔLE POTENTIEL DU VIRUS EPSTEIN BARR DANS LA PATHOGÉNÈSE DU LICHEN PLAN BUCCAL

Thèse : Chirurgie Dentaire, Nice, 2016, n°42571625

Directeur de thèse : **Docteur Hélène RAYBAUD**

Mots-clés : Lichen plan buccal, herpes virus, epstein barr virus

Résumé:

Le lichen plan (LP) est une dermatose cutanéomuqueuse inflammatoire, chronique, récidivante relativement fréquente. Il est décrit au niveau de la peau, de la muqueuse buccale, génitale, du cuir chevelu et des ongles. Le LP buccal (LPB) prend différentes formes cliniques dont la plus caractéristique est la forme réticulée. Il touche 1 à 2 % de la population, atteint les 2 sexes avec une prédilection pour les femmes entre 30 et 50 ans et reste exceptionnel chez l'enfant. Dans 25 % des cas, le LPB évolue seul, sans lésions cutanées et a tendance à persister pendant plusieurs années et à résister aux traitements.

Certains auteurs nient le rôle d'EBV dans la pathogénèse du LPB, détectant une très faible, voire aucune présence d'EBV dans les biopsies effectuées, par contre, pour d'autres auteurs, EBV est impliqué dans la pathogénèse du LPB.

Malgré les récentes avancées dans la compréhension du mécanisme de survenu du LPB, les antigènes cibles et la pathogénèse demeurent obscures. Seulement quelques recherches ont impliqué les herpes virus. Le plus étudié est le virus EBV, mais les résultats observés peuvent être très différents. Cette discordance de résultats peut être expliquée par une différence de sensibilité méthodologique (IHC, PCR, FIS) et des séries comportant de petits nombres d'individus. Des différences géographiques ont également été évoquées.

Il est difficile de dire si l'infection EBV est impliquée dans la pathogénèse du LPB ou si l'infection EBV est secondaire aux lésions du LP, résultat d'une immunosuppression locale. Des études complémentaires, sur des échantillons de plus grande envergure, s'avèrent nécessaires pour pouvoir comprendre le mécanisme éventuel de EBV dans le mécanisme de survenu du LPB.