



**HAL**  
open science

## Revue de la littérature sur la transformation maligne du lichen plan buccal

Livia Roux

► **To cite this version:**

Livia Roux. Revue de la littérature sur la transformation maligne du lichen plan buccal. Chirurgie. 2019. dumas-02295906

**HAL Id: dumas-02295906**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02295906>**

Submitted on 24 Sep 2019

**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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0  
International License

Revue de la littérature sur la  
transformation maligne du  
lichen plan buccal

**THESE**

Présentée et publiquement soutenue devant la  
Faculté d'Odontologie de Marseille  
(Doyen : Monsieur le Professeur Jacques DEJOU)

Aix Marseille Université  
(Président : Monsieur le Professeur Yvon BERLAND)

Le jeudi 18 juillet 2019

par

**ROUX Livia**  
née le 08 février 1993  
à HYÈRES

**Pour obtenir le Diplôme d'Etat de Docteur en Chirurgie Dentaire**

**EXAMINATEURS DE LA THESE :**

Président	: Madame le Professeur	D. TARDIVO
Assesseurs	: Monsieur le Docteur	D. BELLONI
	Monsieur le Docteur	J-H. CATHERINE
	<u>Monsieur le Docteur</u>	<u>F. CAMPANA</u>



Revue de la littérature sur la  
transformation maligne du  
lichen plan buccal

**THESE**

Présentée et publiquement soutenue devant la  
Faculté d'Odontologie de Marseille  
(Doyen : Monsieur le Professeur Jacques DEJOU)

Aix Marseille Université  
(Président : Monsieur le Professeur Yvon BERLAND)

Le jeudi 18 juillet 2019

par

**ROUX Livia**  
née le 08 février 1993  
à HYÈRES

**Pour obtenir le Diplôme d'Etat de Docteur en Chirurgie Dentaire**

**EXAMINATEURS DE LA THESE :**

Président	: Madame le Professeur	D. TARDIVO
Assesseurs	: Monsieur le Docteur	D. BELLONI
	Monsieur le Docteur	J-H. CATHERINE
	<u>Monsieur le Docteur</u>	<u>F. CAMPANA</u>

## ADMINISTRATION

Mise à jour : juin 2019

DOYENS HONORAIRES	Professeur	R. SANGIUOLO†
	Professeur	H. ZATTARA
	Professeur	A. SALVADORI
DOYEN	Professeur	J. DEJOU
VICE – DOYEN CHARGE DES ENSEIGNEMENTS DIRECTEUR DU DEPARTEMENT DE FORMATION INITIALE	Professeur	J.D. ORTHLIEB
VICE – DOYEN CHARGE DE LA RECHERCHE DIRECTEUR DU DEPARTEMENT DE LA RECHERCHE	Professeur	C. TARDIEU
DIRECTEUR DU DEPARTEMENT DE FORMATION CONTINUE	Professeur	V. MONNET-CORTI
CHARGES DE MISSION RELATIONS INTERNATIONALES	Professeur	A. RASKIN
RESPONSABLE DES SERVICES ADMINISTRATIFS ET TECHNIQUES	Madame	K. LEONI

## LISTE DES ENSEIGNANTS

<b>56<sup>ème</sup> SECTION :</b> <b>DEVELOPPEMENT, CROISSANCE ET PREVENTION</b>
---

### 56.01 ODONTOLOGIE PÉDIATRIQUE ET ORTHOPÉDIE DENTO-FACIALE

#### ODONTOLOGIE PÉDIATRIQUE

<i>Professeur</i>	<b>C. TARDIEU *</b>	<i>Assistant</i>	H. AL AZAWI
<i>Maître de Conférences</i>	D. BANDON	<i>Assistant</i>	E. CASAZZA
<i>Maître de Conférences</i>	A. CAMOIN		
<i>Maître de Conférences associé</i>	I. BLANCHET		

#### ORTHOPÉDIE DENTO-FACIALE

<i>Maître de Conférences</i>	M. LE GALL *	<i>Assistant</i>	M. BARBERO
<i>Maître de Conférences</i>	J. BOHAR	<i>Assistant</i>	I. CAMBON
<i>Maître de Conférences</i>	J. GAUBERT	<i>Assistant</i>	D. DORISON-BACHET
<i>Maître de Conférences</i>	C. PHILIP-ALLIEZ	<i>Assistant</i>	L. LEVY
		<i>Assistant</i>	R. MATTERA
		<i>Assistant</i>	M. VINAÏ

## 56.02 PRÉVENTION - ÉPIDÉMIOLOGIE - ÉCONOMIE DE LA SANTÉ - ODONTOLOGIE LÉGALE

<i>Professeur</i>	B. FOTI *	<i>Assistant</i>	T. DRAUSSIN
<i>Professeur</i>	D. TARDIVO		

<b>57<sup>ème</sup> SECTION :</b> <b>CHIRURGIE ORALE ; PARODONTOLOGIE ; BIOLOGIE ORALE</b>
---

### 57.01 CHIRURGIE ORALE ; PARODONTOLOGIE ; BIOLOGIE ORALE

#### CHIRURGIE ORALE

<i>Maître de Conférences</i>	P. ROCHE-POGGI*	<i>Assistant</i>	R. CASTRO
<i>Maître de Conférences</i>	J. H. CATHERINE	<i>Assistant</i>	M. HADJ-SAID
<i>Maître de Conférences</i>	D. BELLONI	<i>Assistant</i>	Y. ROMANET
<i>Maître de Conférences</i>	F. CAMPANA		
<i>Maître de Conférences associé</i>	R. LAN		

#### PARODONTOLOGIE

<i>Professeur</i>	V. MONNET-CORTI *	<i>Assistant</i>	A. BOYER
		<i>Assistant</i>	C. DUMAS
		<i>Assistant</i>	S. MELLOUL
		<i>Assistant</i>	L. THOLOZAN

#### BIOLOGIE ORALE (Responsable Pr. Imad ABOUT)

<i>Maître de Conférences</i>	P. LAURENT	<i>Assistant</i>	C. LE FOURNIS
------------------------------	------------	------------------	---------------

<b>58<sup>ème</sup> SECTION :</b> <b>REHABILITATION ORALE</b>
--

### 58.01 DENTISTERIE RESTAURATRICE, ENDODONTIE, PROTHESES, FONCTION-DYSFONTION, IMAGERIE, BIOMATÉRIAUX

#### DENTISTERIE RESTAURATRICE, ENDODONTIE

<i>Professeur</i>	F. BUKIET *	<i>Assistant</i>	B. BALLESTER
<i>Professeur</i>	H. TASSERY	<i>Assistant</i>	H. DE BELENET
<i>Maître de Conférences</i>	G. ABOUDHARAM	<i>Assistant</i>	A. DEVICTOR
<i>Maître de Conférences</i>	M. GUIVARC'H	<i>Assistant</i>	S. MANSOUR
<i>Maître de Conférences</i>	C. PIGNOLY	<i>Assistant</i>	L. MICHEL-ROLLET
<i>Maître de Conférences</i>	L. POMMEL	<i>Assistant</i>	V. PILLIOL
<i>Maître de Conférences</i>	E. TERRER		

#### PROTHÈSE

<i>Professeur</i>	M. RUQUET *	<i>Assistant</i>	N. CHAUDESAYGUES
<i>Maître de Conférences</i>	G. LABORDE	<i>Assistant</i>	M. DODDS
<i>Maître de Conférences</i>	M. LAURENT	<i>Assistant</i>	C. MANSUY
<i>Maître de Conférences</i>	G. MAILLE	<i>Assistant</i>	C. MENSE
<i>Maître de Conférences</i>	B.E. PRECKEL	<i>Assistant</i>	A. REPETTO
<i>Maître de Conférences</i>	G. STEPHAN	<i>Assistant</i>	A. SETTE
<i>Maître de Conférences</i>	P. TAVITIAN	<i>Assistant</i>	F. SILVESTRI
<i>Maître de Conférences</i>	A. TOSELLO		

*FONCTION-DYSFONTION, IMAGERIE, BIOMATÉRIAUX*

<i>Professeur</i>	J. DEJOU	<i>Assistant</i>	M. JEANY
<i>Professeur</i>	J. D. ORTHLIEB *		
<i>Professeur</i>	A. RASKIN		
<i>Maître de Conférences</i>	T. GIRAUD		
<i>Maître de Conférences</i>	A. GIRAUDEAU		
<i>Maître de Conférences</i>	B. JACQUOT		
<i>Maître de Conférences</i>	J. P. RÉ		

<p><b>65<sup>ème</sup> SECTION :</b> <b>BIOLOGIE CELLULAIRE</b></p>
---

<i>Professeur</i>	I. ABOUT *
-------------------	------------

**À Madame le Professeur Delphine TARDIVO,**

Président de Jury, Professeur d'université – Praticien Hospitalier

Vous me faites l'immense honneur de présider mon jury de thèse.

J'ai eu la chance de bénéficier de votre accompagnement tout au long de mon parcours d'étudiante, que ce soit à la faculté ou en clinique. Je vous remercie pour la qualité de votre enseignement et les précieux conseils qui m'ont guidée pendant toutes ces années.

Veillez trouver dans ce travail le témoignage de ma profonde gratitude.

**À Madame le Professeur Anne RASKIN,**

Président de Jury, Professeur d'université – Praticien Hospitalier

Je suis très heureuse que vous ayez accepté, contre toute attente, de présider cette thèse.

J'espère que ce travail vous donnera entière satisfaction.

Veillez trouver ici, ma profonde considération et mes remerciements les plus sincères.

**À Monsieur le Docteur Didier BELLONI,**

Maître de Conférences des Universités

Je vous remercie d'avoir accepté avec spontanéité de faire partie de mon jury de thèse.

Je vous suis également reconnaissante pour l'intérêt que vous avez bien voulu porter à ce travail.

Veillez trouver ici ma plus sincère considération.

**À Monsieur le Docteur Jean-Hugues CATHERINE,**

Maître de Conférences des Universités

Je suis très heureuse de vous compter parmi les membres de mon jury.

Je vous remercie pour la bienveillance et la disponibilité dont vous avez toujours fait preuve à mon égard tout au long de mon cursus universitaire.

Veillez trouver ici l'expression de mon plus profond respect.

**À Monsieur le Docteur Fabrice CAMPANA,**

Maître de Conférences des Universités

Vous avez accepté de diriger cette thèse, et je vous en suis profondément reconnaissante.

Je vous remercie pour votre sympathie et votre implication tout au long de la rédaction de ce travail. Votre expérience et votre savoir m'ont permis de choisir un sujet qui me tenait à cœur et de le mener à bien. J'espère que cette thèse est à la hauteur de vos espérances.

Veillez trouver ici l'assurance de ma plus grande estime.

# REVUE DE LA LITTÉRATURE SUR LA TRANSFORMATION MALIGNE DU LICHEN PLAN BUCCAL

<b>I.</b>	<b>Liste des abréviations et acronymes utilisés dans les tableaux.....</b>	<b>i</b>
<b>II.</b>	<b>Introduction.....</b>	<b>1</b>
<b>III.</b>	<b>Matériel et méthode .....</b>	<b>2</b>
	<b>II.1. Schéma de l'étude .....</b>	<b>2</b>
	<b>II.2. Définition des mots clés.....</b>	<b>2</b>
	<b>II.3. Stratégie de recherche .....</b>	<b>2</b>
	II.3.1. Source.....	2
	II.3.2. Méthode .....	2
	<b>II.4. Sélection des articles .....</b>	<b>3</b>
	<b>II.5. Extraction des données et synthèse.....</b>	<b>5</b>
<b>IV.</b>	<b>Résultats.....</b>	<b>6</b>
	<b>IV.1. Résultats de la recherche sur la transformation maligne .....</b>	<b>6</b>
	IV.1.1. Résultats des études rétrospectives.....	6
	IV.1.2. Résultats des méta-analyses.....	10
	IV.1.3. Résultats discutés.....	12
	<b>IV.2. Résultats de la recherche sur la pathogénie maligne.....</b>	<b>13</b>
<b>V.</b>	<b>Discussion .....</b>	<b>19</b>
	<b>V.1. Données actuelles du taux de transformation maligne .....</b>	<b>19</b>
	V.1.1. Taux de transformation maligne .....	19
	V.1.2. Formes cliniques à risque de transformation maligne .....	21
	<b>V.2. Pathogénie de la transformation maligne .....</b>	<b>25</b>
	V.2.1. Biomarqueurs de l'apoptose .....	29
	V.2.1.1. p53.....	29
	V.2.1.2. BAX et BCL-2.....	31
	V.2.1.3. Survivine.....	32
	V.2.2. Biomarqueurs la prolifération et de la régulation du cycle cellulaire.....	34
	V.2.2.1. PCNA et Ki67 <sup>INK4A</sup> .....	34
	V.2.2.2. P16, P21 et les CDKs.....	35
	V.2.3. Les facteurs de remodelage tissulaire .....	36
	V.2.3.1. MMP-3.....	37
	V.2.3.2. MMP-2 et MMP-9 .....	38
	V.2.3.3. ET-1.....	39
	V.2.4. Facteurs liés à l'inflammation et à l'immunité .....	39
	V.2.4.1. COX-2 .....	39
	V.2.4.2. 8-OHdG.....	41
	V.2.4.3. MDA.....	41
	V.2.4.4. TAC et TAA .....	42
	V.2.4.5. CD44 .....	43
	V.2.5. Les cellules souches cancéreuses .....	43
<b>VI.</b>	<b>Présentation de cas .....</b>	<b>46</b>
<b>VII.</b>	<b>Conclusion .....</b>	<b>49</b>
<b>VIII.</b>	<b>Liste des tableaux et figures .....</b>	<b>50</b>
<b>IX.</b>	<b>Annexes .....</b>	<b>51</b>
<b>X.</b>	<b>Bibliographie .....</b>	<b>I</b>

## I. Liste des abréviations et acronymes utilisés dans les tableaux

8-OHdG : 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine

### A

ABCG2 : ATP-binding cassette G2 subfamily

ALDH1 : Aldehyde dehydrogenase 1

AOPM : Affections orales à potentiel malin

ATCD : Antécédent(s)

### B

BAX : BCL-2-associated X protein

BCL-2 : B-cell lymphoma protein-2

BUBR1 : BUB1-related kinase

βFGF : Fibroblast growth factor

### C

C : Crête osseuse alvéolaire

CAV-1 : Caveolin-1

CDKs : Cyclin-dependent kinases

Cdk4 : Cyclin-dependent kinase 4

Cdk6 : Cyclin-dependent kinase 6

CE : Carcinome épidermoïde

CE ⇔ LL : Diagnostic concomitant CE et LL

CE ⇔ LPB : Diagnostic concomitant CE et LPB

COX-2 : Cyclooxygenase-2

CPG : Chromatographie en phase gazeuse

CRP : C-reactive protein

### D

DYS : Dysplasie

### E

EGF : Epidermal growth factor

ET-1 : Endothelin-1

## G

G :	Gencive
GAL-1 :	Galectin-1
GAL-3 :	Galectin-3
GAL-9 :	Galectin-9

## H

HBD- :	Hygiène bucco-dentaire insuffisante
Hsp90 :	Heat shock protein 90

## I

IL-6 :	Interleukin-6
--------	---------------

## L

L :	Langue
LL :	Lésions lichénoïdes
LL* :	Lésions lichénoïdes médicament-induites ou consécutives à la présence de restaurations dentaires
LPB :	Lichen plan buccal
LV :	Lèvre(s)

## M

MAGE-A antigen :	Melanoma associated antigen-A
MDA :	Malondialdehyde
MDM2 :	Mouse double minute 2 homolog
MJ :	Muqueuse jugale
MMPs :	Matrix metalloproteinases
MMP-2 :	Matrix metalloproteinase-2
MMP-3 :	Matrix metalloproteinase-3
MMP-7 :	Matrix metalloproteinase-7
MMP-9 :	Matrix metalloproteinase-9
MMP-13 :	Matrix metalloproteinase-13
MT1-MMP :	Membrane-type matrix metalloproteinase subfamily type 1 transmembrane-type

## N

Nd : Non déterminé

## O

OMS 1978 : Critères diagnostiques du LPB établis par l'OMS en 1978

## P

P : Palais  
PB : Plancher buccal  
PCNA : Proliferating cell nuclear antigen  
Phospho-pS6 : Phosphorylated S6 protein  
p-Akt : Phosphorylated Akt  
p-mTOR : Phosphorylated mTOR  
p16 : Protein 16  
p21 : Protein 21  
p53 : Protein 53

## R

R : Rétrospectif  
ROS : Reactive oxygen species

## S

Smad 3 : Small body size mothers against decapentaplegic 3  
SCCA : Squamous cell carcinoma antigen  
SUMO-1 : Small ubiquitin-related modifier-1

## T

TAA : Total antioxidant activity  
TAC : Total antioxidant capacity  
Taux1 : Taux annuel  
Taux2 : Taux global  
TGF-  $\beta$ 1 : Transforming growth factor-beta 1  
TIMP-1 : Tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1  
TIMP-2 : Tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-2  
TIMP-9 : Tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-9  
TM : Transformation maligne  
TNF- $\alpha$  : Tumor necrosis factor-alpha

# V

- VDM2003 : Critères diagnostiques du LPB établis par l’OMS en 1978 et modifiés en 2003 par Van Der Meij
- VEGF : Vascular endothelial growth factor
- VHC : Virus de l’hépatite C

## II. Introduction

Le lichen plan est une pathologie chronique inflammatoire cutanéomuqueuse. Il affecte la peau, les différentes muqueuses dont celles de la cavité orale ainsi que les ongles (1). Fréquent, le lichen plan buccal (LPB) concerne 0.5 à 4% de la population générale (2). Son étiopathogénie est mal connue et résulterait de l'apoptose auto-immune des kératinocytes basaux (1). Les corticostéroïdes et les immunosuppresseurs sont les principaux traitements administrés, mais la rémission complète est rare.

En 1910, Hallopeau fut le premier à rapporter un cas de transformation maligne (TM) de LPB en carcinome épidermoïde (CE) (3). En 2005, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a introduit la notion d'affection orale à potentiel malin (AOPM), ce terme désignant « toute lésion ou pathologie de la muqueuse orale susceptible de dégénérescence maligne » (1). Le LPB est considéré comme telle (2). Dans sa méta-analyse publiée en 2014, Fitzpatrick et al. évaluent le taux global de la TM du LPB entre 0 et 3.5% (4). En 2017, l'équipe de Bandyopadhyay rapporte un taux de 1.4% (5). Aujourd'hui encore, la dégénérescence maligne du LPB reste un sujet controversé dans la littérature scientifique.

L'objectif principal de ce travail est d'évaluer le taux de TM du LPB en CE au travers des résultats publiés ces dix dernières années.

L'objectif secondaire est de préciser les différents marqueurs biologiques impliqués dans la transformation, en particulier ceux à l'origine des hypothèses étiopathologiques.

Enfin, notre dernière partie expose une série de cas cliniques.

### **III. Matériel et méthode**

#### **II.1. Schéma de l'étude**

L'étude réalisée s'est déroulée comme suit : identification de mots-clés pertinents à la recherche d'articles scientifiques – recherche et sélection des articles – extraction des données et synthèse – exposition des résultats – discussion – conclusion.

#### **II.2. Définition des mots clés**

Le « HeTOP » (« Health Terminology/Ontology Portail ») est un site qui référence les principales terminologies et ontologies de santé. Il permet de rechercher et d'identifier les « MESH » (« Medical Subject Headings »), thésaurus de référence dans le domaine biomédical.

Nous avons identifié et sélectionné 5 mots-clés [Mesh] pour notre recherche d'articles :

- "Lichen Planus, Oral" [Mesh]
- "Lichenoid Eruptions" [Mesh]
- "Carcinoma, Squamous Cell" [Mesh]
- "Cell Transformation, Neoplastic" [Mesh]
- "Therapeutics" [Mesh]

#### **II.3. Stratégie de recherche**

##### II.3.1. Source

Nous avons choisi plusieurs bases de données scientifiques : PubMed, Dentistry and Oral Science Source et Summon.

- PubMed : moteur de recherche en sciences biomédicales (contient MEDLINE)
- Dentistry and Oral Science Source – DOSS : base bibliographique spécifique à l'odontologie
- Summon : outil de recherche permettant l'accès aux ressources en ligne pour la communauté universitaire d'Aix-Marseille Université

##### II.3.2. Méthode

Nous avons construit une équation de recherche dans le but de cibler plus précisément les articles. Une équation de recherche est un ensemble de mots clés combinés par des opérateurs « boléens », le tout constituant alors une « formule » qui sera lue par le moteur de recherche afin d'extraire les articles correspondants.

Nous avons effectué une recherche sur les bases de données PubMed (2008-2018), DOSS (2008-2018) et Summon (2008-2018) avec la stratégie établie dans la figure 1 ci-dessous :

Base de données	Recherche par mots-clés [Mesh]
PubMed	(("Lichen Planus, Oral"[Mesh] OR "Lichenoid Eruptions"[Mesh]) AND ("Carcinoma, Squamous Cell"[Mesh] OR "Cell Transformation, Neoplastic"[Mesh])) NOT "Therapeutics"[Mesh]
DOSS	(("oral lichen planus" or "lichenoid eruptions") and ("squamous cell carcinoma" or "neoplastic cell transformation")) not "therapeutics"
Summon	((TitleCombined:(Lichen Planus, Oral)) OR (TitleCombined:(Lichenoid Eruptions))) AND ((Carcinoma, Squamous Cell) OR (Cell Transformation, Neoplastic)) NOT (Therapeutics)

Figure 1 : stratégie de recherche pour PubMed, Doss et Summon

#### II.4. Sélection des articles

Aux résultats de nos différentes recherches avancées sur les trois bases de données, nous avons appliqué les filtres suivants : langue (français et anglais), espèce humaine. Seuls les articles disponibles en intégralité et accessibles en ligne à partir de l'abonnement Aix-Marseille Université ont été considérés.

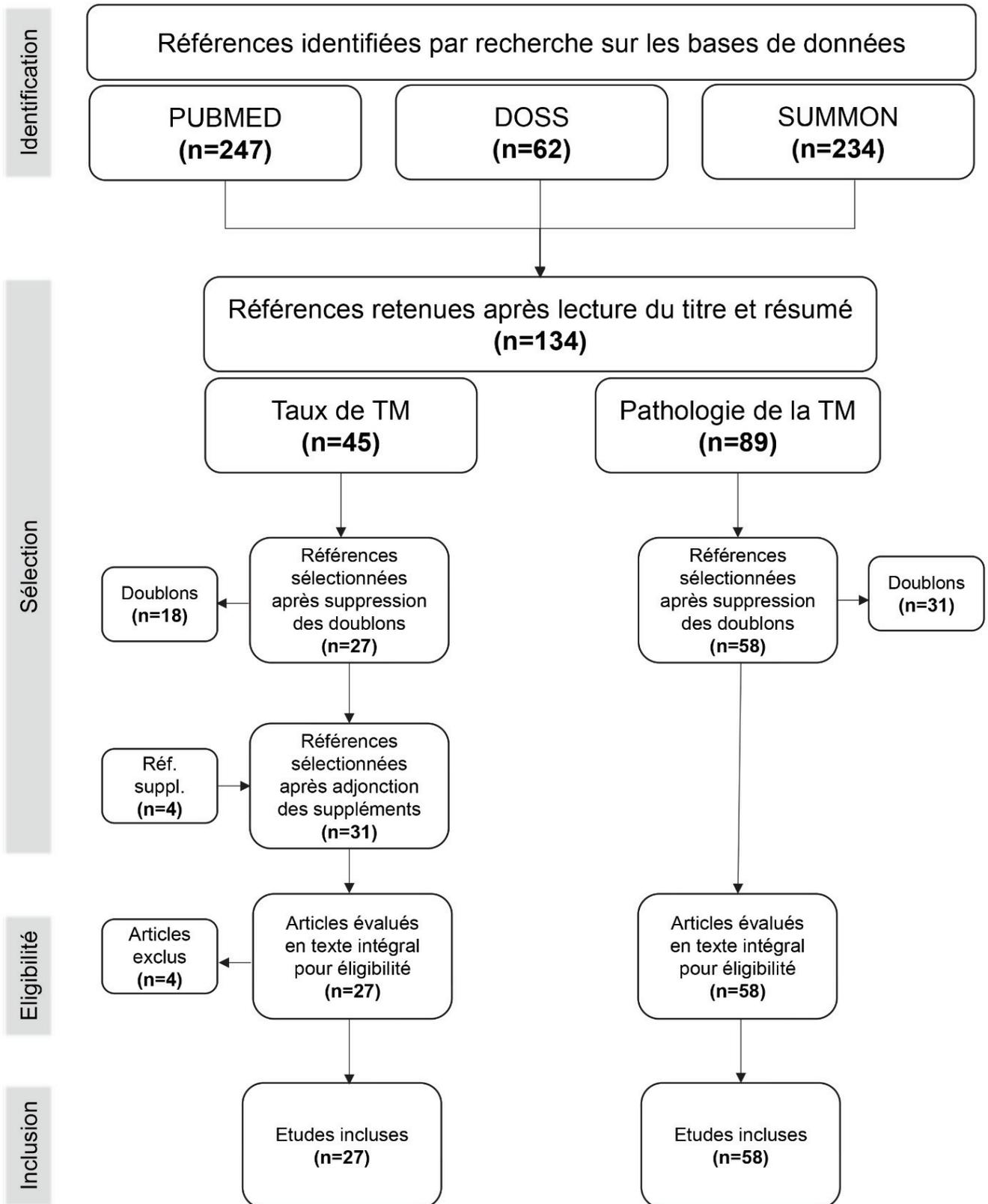


Figure 2 : diagramme de flux

## **II.5. Extraction des données et synthèse**

Après une phase de pré-sélection des articles sur la base de leur titre et résumé, nous avons procédé à l'extraction des données à l'aide d'une grille d'extraction en 2 étapes :

- Dans un premier temps, nous avons comparé les taux de TM des différentes études renseignées. Le design des études, les populations concernées et les caractéristiques de la maladie sont répertoriés dans les figures 3, 4 et 5.
- Dans un second temps, nous avons évalué l'ensemble des études pertinentes relatives aux marqueurs biologiques (figure 6). Tous les marqueurs identifiés ont été relevés et classés en fonction de leur fréquence d'apparition : les figures 8 et 9, exposées dans le chapitre V, mettent en évidence les principaux marqueurs retrouvés.

## **IV. Résultats**

### **IV.1. Résultats de la recherche sur la transformation maligne**

Notre recherche concernant le taux de TM du LPB en CE a permis de retrouver 45 publications. 18 études ont été supprimées pour cause de doublons. Une recherche additionnelle, grâce aux références des articles retrouvés, a fourni 4 articles supplémentaires (6–9). Au total, 31 publications ont été sélectionnées et analysées. Les détails concernant le flux complet de sélection des articles sont rapportés figure 2.

Après lecture complète des 31 articles, 27 ont été inclus pour l'extraction finale des données : 23 études rétrospectives (figures 3 et 4) et 4 méta-analyses (figure 5). 4 publications ont été exclues (10–13) car les données fournies ne nous ont pas paru pertinentes.

Toutes études confondues, notre revue de la littérature intègre 53415 patients atteints de LPB et 1051 patients atteints de LL. Le taux de TM global s'élève à 1.42%.

#### **IV.1.1. Résultats des études rétrospectives**

23 études rétrospectives ont été analysées, 20 études concernent le LPB (5–9,14–28) et 3 étudient à la fois le LPB et/ou les LL (29–31). Les figures 3 et 4 recensent, respectivement pour le LPB et les LL, les caractéristiques des études sélectionnées (auteurs et pays, population étudiée, critères diagnostics, type de LPB et/ou de LL, localisation) et les informations spécifiques au CE (taux de TM, sites concernés, facteurs de risques). Au total, on dénombre un effectif de 8656 patients dont 8355 atteints de LPB et 301 de LL. Le rapport H:F est de 1:1.75.

Dans les études concernant le LPB (figure 3) : le suivi moyen des patients est de 43.9 mois, et 96 cas de CE ont été décrits. Le taux de TM du LPB en CE s'élève globalement à 1.15% et annuellement à 0.38% (10 études renseignées).

Dans les études concernant les LL (figure 4) : le suivi moyen des patients n'a pas pu être défini. 8 cas de CE ont été décrits. Le taux de TM des LL en CE s'élève globalement à 2.66%. Pour certains patients ayant développé un CE, il n'a pas été possible d'obtenir toutes les informations recherchées du fait de résultats incomplets.

Dans un total de 23 publications, l'âge moyen au diagnostic de CE est de 61 ans avec une prédilection pour le sexe féminin (53 femmes contre 30 hommes selon 17 résultats). Le délai moyen de transformation est de 37.11 mois.

Les détails de la TM (âge, sexe, durée de suivi, site anatomique impliqué dans le CE, facteurs de risque potentiels) figurent dans le tableau 3b pour le LPB et le tableau 4b pour le LPB et/ou les LL.

D'une manière générale, les facteurs de risque éventuellement impliqués dans la survenue du CE ainsi que les traitements administrés et symptômes du LPB ont été inégalement renseignés. 15 études sur 23 (65%) rapportent des facteurs de risque potentiels, essentiellement le tabac et l'alcool. Sur un total de 86 cas de CE, 50 (58%) n'étaient pas exposés au tabac, 49 (60%) à l'alcool, et 15 (17%) se sont exprimés chez des patients atteints de pathologies diverses (diabète, infection par le virus de l'hépatite C (VHC), pathologie cardiaque).

Auteur Pays, Année	Design de l'étude	Population étudiée			Caractéristiques des patients inclus				Durée de suivi moyenne (mois)
		Critères d'inclusion	Critères de non inclusion	Critères d'exclusion	Effectif total	Femme	Homme	Âge moyen	
Mexian Fang et al. Chine, 2009	R	LPB (VDM 2003)	LL*	-	2119	1127	992	45 ans	-
Kesic et al. Serbie, 2009	R	LPB (ECH)	-	-	163	114	49	54 ans	-
Carbone et al. Italie, 2009	R	LPB (VDM 2003)	LL*	CE ⇔ LPB (Gandolfo et al.)	808	493	315	60 ans	45,8
Pakfetrat et al. Iran, 2009	R	LPB (ECH)	LL	Suivi < 3 mois	420	273	147	42 ans	-
Thongprasom et al. Thaïlande, 2009	R	LPB (ECH)	LL LL*	-	175	135	40	61 ans	42,4
					175	136	39	50 ans	26,7
Torrente-Castells et al. Espagne, 2010	R	LPB (VDM 2003)	-	CE ⇔ LPB	65	40	25	59 ans	18,2
Bermejo-Fenoll et al. Espagne, 2010	R	LPB (OMS 1978)	LL* DYS	CE ⇔ LPB (Gandolfo et al.)	550	422	128	56 ans	24
Shen et al. Chine, 2011	R	LPB (OMS 1978)	LL*	CE ⇔ LPB (Gandolfo et al.)	518	353	165	46 ans	40
Bombecari et al. Italie, 2011	R	LPB (VDM 2003)	LL*	CE ⇔ LPB (Gandolfo et al.)	327	229	98	58 ans	81,7
Kaplan et al. Israël, 2012	R	LPB (VDM 2003)	LL LL*	-	171	120	51	59 ans	51
Bardellini et al. Italie, 2013	R	LPB (VDM 2003)	LL	CE ⇔ LPB (Gandolfo et al.)	204	163	41	59 ans	-
Gümrü Turquie, 2013	R	LPB (VDM 2003)	LL*	-	370	260	110	50 ans	-
Munde et al Inde, 2013	R	LPB (VDM 2003)	-	-	128	49	79	37 ans	-
Budimir et al. Croatie, 2014	R	LPB (OMS 1978 VDM 2003)	-	-	563	414	149	67ans	-
Radochová et al. Tchéquie, 2014	R	LPB (VDM 2003)	LL*	-	171	116	55	55 ans	-
Wang et al. Taiwan, 2014	R	LPB (ECH)	-	CE ⇔ LPB (Gandolfo et al.)	381	232	149	51 ans	-
Irani et al. Iran, 2016	R	LPB (VDM 2003)	-	-	112	73	39	44 ans	-
Lauritano et al. Italie, 2016	R	LPB (VDM 2003)	-	-	87	56	31	59 ans	65
Bandyopadhyay et al. Inde, 2017	R	LPB (VDM 2003)	-	-	143	65	78	-	-
Laniosz et al. Etats-Unis, 2018		LPB (OMS 2003)	-	-	303	197	106	55 ans	-

### 3.a Tableau des données démographiques de la population étudiée

Auteur Pays, Année	Caractéristiques des patients ayant développé la maladie				Caractéristiques de la maladie				FDR identifiés	Délai moyen avant TM (mois)	Taux <sup>1</sup> de TM	Taux <sup>2</sup> de TM
	CJ	Effectif total	Femme	Homme	Âge moyen	Forme(s) clinique(s)	Site impliqué	Même site				
Mexian Fang et al. Chine 2009	CE	23	12	11	52 ans	Érosive (n=17) Plaque (n=3) Papulaire (n=1) Type bulleux (n=1) Autre (n=1)	L (n=16) MJ (n=4) LV (n=2) G (n=1)	23	Tabac (n=13) Alcool (n=12)	16	-	1,1%
Kesic et al. Serbie, 2009	CE	2	-	-	-	Érosive (n=2)	MJ (n=2)	2	-	-	-	1.22%
Carbone et al. Italie, 2009	CE	15	12	3	67 ans	Rouge (n=9) Blanche (n=6)	L (n=6) MJ (n=8) G (n=1)	4	Tabac (n=5) HTA (n=4) Alcool (n=3)	52,3	0.69%	1.85%
Pakfetrat et al. Iran, 2009	CE	3	1	2	-	Érosive (n=3)	L (n=2) MJ (n=1)	3	Tabac (n=0) Alcool (n=0)	26	-	0,7%
Thongprasom et al. Thaïlande, 2009	CE	0 1	- -	- -	- -	- Érosive (n=1)	- MJ (n=1)	- -	- -	- -	0% -	0% 0.57%
Torrente Castells et al. Espagne, 2010	CE	1	-	1	64 ans	Érosive (n=1)	L (n=1)	1	Tabac (n=1) Alcool (n=1) HBD- (n=1)	24	1.01 %	1.5%
Bermejo-Fenoll et al. Espagne, 2010	CE	5	2	3	-	Atrophique (n=3) Réticulaire (n=2)	-	-	Alcool (n=0) Tabac (n=0)	24	0.45%	0.9%
Shen et al. Chine, 2012	CE	5	5	-	50 ans	Rouge (n=4) Blanche (n=1)	L (n=1) LV (n=1) G (n=1)	5	Alcool (n=0) Tabac (n=0)	70,4	0.29%	0.96%
Bombeccari et al. Italie, 2011	CE	8	5	3	66 ans	Érosive (n=4) Kératosique (n=3) Mixte (n=1)	L (n=5) MJ (n=3)	8	HTA (n=3) Diabète (n=2)	39,3	0.35%	2.4%
Kaplan et al. Israël, 2012	CE	6	-	-	-	-	-	6	Tabac (n=2) Alcool (n=0)	-	0.82%	3.5%
Bardellini et al. Italie, 2013	CE	2	2	-	60 ans	Érosive (n=2)	MJ (n=1) G (n=1)	2	VHC (n=2) Tabac (n=0)	50	-	0.98%
Gümrü Turquie, 2013	CE	1	1	-	-	Érosive (n=1)	MJ (n=1)	1	Tabac (n=0) Alcool (n=0)	24	-	0,27%
Munde et al Inde, 2013	CE	0	-	-	-	-	-	-	-	-	0%	0%
Budimir et al. Croatie, 2014	CE	4	4	-	68 ans	Érosive (n=2) Atrophique (n=1) Plaque (n=1)	-	-	Tabac (n=3)	91,2	-	0.7%
Radochová et al. Tchéquie, 2014	CE	0	0	0	-	-	-	-	-	-	0%	0%
Wang et al. Taiwan, 2014	CE DYS	2	1	1	-	-	L (n=2)	2	-	8	-	0.52%
Irani et al. Iran, 2016	CE	1	1	-	61 ans	Érosive (n=1)	L (n=1)	-	-	36	-	0.89%
Lauritano et al. Italie, 2016	CE	1	-	1	-	-	MJ (n=1)	1	Tabac (n=0)	60	0,22%	1,2%
Bandyopadhyay et al. Inde, 2017	CE	2	1	1	62 ans	Érosive (n=2)	MJ (n=2)	2	Tabac (n=0) Alcool (n=0)	42	-	1.4%
Laniosz et al. Etats-Unis, 2018	CE	7	-	-	66 ans	Érosive (n=5) Réticulaire (n=1) Plaque (n=1)	L (n=4) MJ (n=2) G (n=1) P (n=1)	6	-	33	-	2.3%

Taux<sup>1</sup> : taux annuel, Taux<sup>2</sup> : taux global

### 3.b Tableau des données synoptiques sur le taux de transformation maligne

Figure 3 : À propos du LPB : tableaux descriptifs des études sélectionnées

Auteur Pays, Année	Design de l'étude	Population étudiée			Caractéristiques des patients inclus				Durée de suivi moyenne (mois)
		Critères d'inclusion	Critères de non inclusion	Critères d'exclusion	Effectif total	Femme	Homme	Âge moyen	
Casparis et al. Suisse, 2015	R	LPB (ECH)	-	CE ↔ LPB	381	335	207	58 ans	-
		LL		CE ↔ LL	102				
Gonzalez-Moles et al. Espagne, 2017	R	LPB (VDM 2003)	LL*	-	21	76	26	58 ans	-
		LL			81				
Thomson et al. Royaume-Uni, 2018	R	LL	-	-	118	60	58	57 ans	-

#### 4.a Tableau des données démographiques de la population étudiée

Auteur Pays, Année	Caractéristiques des patients ayant développé la maladie				Caractéristiques de la maladie			FDR identifiés	Délai moyen avant TM (mois)	Taux <sup>1</sup> de TM	Taux <sup>2</sup> de TM	
	CJ	Effectif total	Femme	Homme	Âge moyen	Forme(s) clinique(s)	Site impliqué					Même site
Casparis et al. Suisse, 2015	CE	LPB 5	3	2	57 ans	Blanche (n=1)	L (n=1) MJ (n=1) P (n=1) C (n=2)	-	Diabète (n=2) Tabac (n=2)	21,6	-	1.31%
		LL 5	3	2	64 ans	Blanche (n=3) Lichénoïde (n=2)	L (n=1) MJ (n=2) C (n=2)	-	Tabac (n=2) Alcool (n=1) Diabète (n=1)	< 19	-	4.9%
Gonzalez-Moles et al. Espagne, 2017	CE	LPB 2	-	-	54 ans	Érosive (n=3)	-	-	-	13	-	9.5%
		LL 1	-	-							-	1.23%
Thomson et al. Royaume-Uni, 2018	CE	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1,7%

Taux<sup>1</sup> : taux annuel, Taux<sup>2</sup> : taux global

#### 4.b Tableau des données synoptiques sur le taux de transformation maligne

Figure 4 : À propos du LPB et des LL : tableaux descriptifs des études sélectionnées

### IV.1.2. Résultats des méta-analyses

Le tableaux 5a et 5b récapitulent les données extraites des méta-analyses (figure 5). Les méta-analyses ont des effectifs rassemblés importants et un niveau de preuve plus élevé ; elles nous permettent de comparer la significativité de nos résultats et valeurs au cours de ce travail.

Comme notre revue, les 4 méta-analyses sélectionnées (4,32–34) ont traité les données de plusieurs études. Parmi elles, Aghbari et al. (33), Giuliani et al. (34) et Fitzpatrick et al. ont étudié à la fois les LPB et les LL. Une étude (32) s'est concentrée sur le LPB seulement. L'étude la plus récente, celle de Giuliani et al. (34), publiée en 2018, retrouve un taux global de TM pour le LPB de 1.37% et de 2.42% pour les LL.

Auteur Pays, Année	Nombre d'études incluses	Population étudiée			Caractéristiques des patients inclus				Durée de suivi moyenne (mois)
		Critères d'inclusion	Critères de non inclusion	Critères d'exclusion	Effectif total	Femme	Homme	Âge moyen	
Garcia de Sousa et Paradella Brésil, 2009	24	LPB	-	Études malmenées	11225	-	-	-	-
Fitzpatrick et al. États-Unis, 2014	16	LPB	-	-	7806	5101	2830	52 ans	83,4
		LL			125				
Aghbari et al. Egypte, 2017	57	LPB	Rapports de cas	-	19676	-	-	-	-
		LL	Résumés sc. Articles non anglosaxons		419				
Giuliani et al. Italie, 2018	21	LPB	Rapports de cas	DYS	6353	4374	1944	55 ans	83.3
		LL	Absence du taux TM		206				

5.a Tableau des données démographiques de la population étudiée

Auteur Pays, Année	Caractéristiques des patients ayant développé la maladie				Caractéristiques de la maladie				FDR identifiés	Délai moyen avant TM (mois)	Taux <sup>1</sup> de TM	Taux <sup>2</sup> de TM
	CJ	Effectif total	Femme	Homme	Âge moyen	Forme(s) clinique(s)	Site impliqué	Même site				
Garcia de Sousa et Paradella Brésil, 2009	CE	183	-	-	-	-	-	-	-	72	0.27%	1.63%
Fitzpatrick et al. États-Unis, 2014	CE	LPB 85	-	-	61 ans	Rouge (n=43)	MJ (n=28)	-	Tabac (n=11) Alcool (n=4)	51.4		1.09%
		LL 4				Blanche (n=20)	G (n=10)					3.2%
Aghbari et al. Egypte, 2017	CE	LPB 280	-	-	58 ans	-	L (n=45)	-	Tabac (nd) Alcool (nd)	-	-	1.4%
		LL 13					Mixte (n=20)					LV (n=2)
Giuliani et al. Italie, 2018	CE	LPB 87	-	-	63 ans	-	L (nd)	-	Tabac Alcool	61.9	0.20%	1.37%
		LL 5					G (n=13)					PB (n=1)

Taux<sup>1</sup> : taux annuel, Taux<sup>2</sup> : taux global

5.b Tableau des données synoptiques sur le taux de transformation maligne

Figure 5 : Méta-analyses : tableaux descriptifs des études sélectionnées

#### IV.1.3. Résultats discutés

Alors que les études de méta-analyses font preuve d'une grande rigueur méthodologique, certains articles rétrospectifs adoptent un travail plus souple. Ainsi, malgré une lecture complète des articles sélectionnés et l'exclusion de papiers mal renseignés, une certaine hétérogénéité persiste dans les résultats des articles intégrés à notre revue.

Par exemple, la durée de suivi est inégalement renseignée et les perdus de vue trop peu mentionnés. En revanche, toutes les études intégrées précisent qu'une biopsie confirme le diagnostic clinique du LPB. Nous pouvons donc penser que le biais de sélection des patients est réduit.

## IV.2. Résultats de la recherche sur la pathogénie maligne

Nous avons relevé 58 publications pertinentes sur les marqueurs biologiques. Ils répertorient 66 molécules différentes susceptibles d'être impliquées à l'échelle cellulaire dans la TM du LPB (figure 6 et 7). Parmi les 58 études rapportées, seulement 2 (35,36) abordent les LL (figure 7).

Les principales techniques d'analyses effectuées pour mettre en évidence les marqueurs sont l'immunohistochimie (IHC) et la technique ELISA (*Enzyme-Linked Immuno Assay*).

La précision des résultats énoncés est variable. De nombreux auteurs ne font part d'aucune information concernant le seuil de positivité pour la détection des marqueurs. Lorsqu'il est précisé, celui-ci est fonction du marquage cellulaire et de l'intensité de coloration. Selon les études, le biomarqueur étudié est considéré positif si l'échantillon de tissu compte plus de 0% et jusqu'à 70% de cellules marquées.

Parmi les 66 marqueurs biologiques mis en évidence, 8 se distinguent par leur récurrence : il s'agit de p53, BCL-2, Ki-67, COX-2, p16, MMP-3, MDA et Survivine. Ils sont mentionnés au moins 3 fois dans un ensemble de 29 papiers (35,37–64). Parmi ces 8 marqueurs recensés, la protéine p53 est analysée par 8 auteurs différents (figure 8a). On remarque un autre groupe de marqueurs pertinents : 12 marqueurs ont fait l'objet de 2 études distinctes chacun (39,42,43,47,54–56,62,64–73). Il s'agit de MMP-2, MMP-9, BAX, PCNA, p21, Cdk4, ET-1, TAC et TAA, 8-OHdG, ALDH1, CD44 (figure 9a).

Au total, sur les 58 études recensées, 38 traitent des 20 marqueurs biologiques principaux retrouvés. Leurs caractéristiques détaillées sont présentées dans la partie « V. Discussion » (figures 8 et 9), notamment la significativité statistique de leurs résultats (figure 8b et 9b).

Notre travail s'est essentiellement concentré sur l'analyse de ces 20 marqueurs les plus répétés.

Auteur Pays, Année	Population étudiée			Marqueur(s)	Détection du marqueur			Technique d'analyse	Seuil de positivité
	MBN	LPB	CE		MBN	LPB	CE		
Chen et al. Chine, 2008	11	27	15	MMP-2	+	+	+	IHC	Nd
				(n=1)	(n=20)	(n=14)			
				MMP-9	+	+	+		
				(n=1)	(n=20)	(n=14)			
				MT1-MMP	+	+	+		
(n=1)	(n=22)	(n=14)							
Chaiyarit et al. Thaïlande, 2009	29	29		TIMP-2	+	+	+	IHC	Nd
				(n=1)	(n=16)	(n=10)			
				TGF-β1	+	+	+		
(n=3)	(n=24)	(n=13)							
De Sousa et al. Brésil, 2009		24	24	Survivin	+	+	+	IHC	Marquage ≥ 5%
				(n=29)	(n=28)	(n=22)			
				Hsp90	+	+	+		
				(n=28)	(n=25)	(n=16)			
Ogmundsdóttir et al. Islande, 2009		45	54	PCNA		+	+	IHC	Coloration nucléaire intense ou modérée
				p53		+	+		
				(n=10)	(n=16)	(n=16)			
				BAX		+	+		
(n=12)	(n=16)	(n=4)							
Danielsson et al. Suède, 2010	10	22	8	BCL-2		+	+	IHC	Nd
				(n=4)	(n=4)				
Hsieh et al. Taiwan, 2010	9	16	43	TP53		+	+	IHC	Coloration nucléaire intense ou modérée
				(n=16)	(n=29)				
Safadi et al. Jordanie, 2010	10	18	10	Smad 3	+	+	+	IHC	Marquage ≥ 10%
				BUBR1	-	+	+		
(n=9)	(n=16)	(n=43)							
Shi et al. Chine, 2010		110	9	p53	+	+	+	IHC	Coloration nucléaire
				(15.06%)	(40.27%)	(78.16%)			
p21	+	+	+						
(16%)	(39.98%)	(85.44%)							
Cheng et al. États-Unis, 2011	24	49	18	Podoplanin		+	+	ELISA	-
				ABCG2		+	+		
				(n=48)	(n=8)	(n=6)			
Costa et al. Brésil, 2011	10	10	13	Co-expression Podoplanin/AB CG2		+	+	IHC	Coloration cytoplasmique et/ou membranaire
				(n=12)	(n=6)				
Krauss et al. Allemagne, 2011	64	26	41	Endothelin-1	4.529 ± 3.7 pg/mL	5.152 ± 4.1 pg/mL	13.51 ± .4 pg/mL	IHC	-
				Perforin	115.8 /mm <sup>2</sup>	487.5 /mm <sup>2</sup>	1058.2 /mm <sup>2</sup>		
Montebugnoli et al. Italie, 2011	14	56		Granzyme B	37.7 /mm <sup>2</sup>	53.8 /mm <sup>2</sup>	20.8 /mm <sup>2</sup>	IHC	-
				MAGE-A antigènes	-	-	+		
(n=64)	(n=26)	(n=23)							
Poomsawat et al. Thaïlande, 2011	10	23		p16	-	+	+	IHC	Marquage ≥ 5%
				(n=14)	(n=36)				
				cdk4	+	+	+		
(n=3)	(n=18)	(n=23)							
Poomsawat et al. Thaïlande, 2011	10	23		cdk6	+	+	+	IHC	Marquage ≥ 1%
				(n=1)	(n=8)	(n=15)			
p16	-	+	+						
(n=10)	(n=15)	(n=15)							

Auteur Pays, Année	Population étudiée			Marqueur(s)	Détection du marqueur			Technique d'analyse	Seuil de positivité		
	MBN	LPB	CE		MBN	LPB	CE				
Sudha et Hemavathy Inde, 2011		10	30	bcl-2		+	+	IHC	nd		
Agha-Hosseini et Mirzaii-Dizgah Iran, 2012	30	32	26	MDA	+	+	+	TBA test	-		
				TAC	+	+	+	FRAP test			
				8-OHdG	+	+	+	ELISA			
Ayinampudi et Narsimhan, Inde, 2012	6	5	10	Zinc	175.62 µg/L	Nd	411.3 µg/L	Spectrométrie de masse	-		
				Cuivre	9.08 µg/L	Nd	86.93 µg/L				
Danielsson et al. Suède, 2012	18	18		COX-2	- (n=18)	+	(n=17)	IHC	nd		
Fakhrjou et Seyed Toutouchi Iran, 2012	20	30	20	p53	+	+	+	IHC	Marquage ≥ 5%  Coloration nucléaire		
				Ki-67	+	+	+				
Farzin et al. Iran, 2012	34	34		MMP-3	21.6±24.3 ng/mL	13.5±17.9 ng/mL		ELISA	-		
Gorugantula et al. États-Unis, 2012	29	58	24	bFGF	4.60±3.38 pg/mL	6.60±4.61 pg/mL	9.87±14 pg/mL	ELISA	-		
Leyva-Huerta et al. Mexique, 2012	4	21	16	p53	- (n=4)	+	(n=15)	+	(n=11)	IHC	Marquage ≥ 5%
				BCL-2	+	-	-				
Alves et al. Brésil, 2013	5	65	19	p53	- (n=5)	+	(n=60)	+	(n=17)	IHC	Marquage ≥ 6%
				MDM2	+	+	+				
				SUMO-1	+	+	+				
Juretić et al. Croatie, 2013	19	19	19	TNF-α	0.013±0.03 pg/mL	0.601±0.17 pg/mL	0.739±0.17 pg/mL	ELISA	-		
				IL-6	0.002±0.00 pg/mL	0.431±0.21 pg/mL	0.707±0.23 pg/mL				
Li et Cui Chine, 2013	10	33	38	COX-2	- (n=10)	+	(n=14)	+	(n=34)	IHC	Marquage ≥ 10%
				MMP-7	- (n=10)	+	(n=14)	+	(n=32)		
Ma et al. Chine, 2013	10	87	6	Bmi1	- (n=10)	+	(n=32)	+	(n=6)	IHC	Coloration nucléaire (protocole de Kang et al)
				p-Akt	- (n=9/9)	+	(n=2/40)	+	(n=7/10)		
Prodromidis et al. Grèce, 2013	10	40	10	p-mTOR	- (n=10/10)	+	(n=4/39)	+	(n=4/9)	IHC	Marquage > 0%
				Phospho-pS6	+	+	+				
Segura et al. Espagne, 2013		9	11	C-MYC		+	(n=4)	+	(n=8)	IHC	Marquage > 0%
Sun et al. Chine, 2013	10	100	6	CD133	- (n=10)	+	(n=29)	+	(n=6)		Marquage ≥ 5%
Xu et al. Chine, 2013	10	89	6	ALDH1	- (n=10)	+	(n=27)	+	(n=6)	IHC	Coloration modérée à forte

Auteur Pays, Année	Population étudiée			Marqueur(s)	Détection du marqueur			Technique d'analyse	Seuil de positivité
	MBN	LPB	CE		MBN	LPB	CE		
Zargaran et al. Iran, 2013		16	20	Ki67		+	+	IHC	Nd
				MMP-2	0.67±1.03 pg/mL	7.85±14.22 pg/mL	36.50 ± 17.6 pg/mL		
Al-Rawi et al. Irak, 2014	6	28	6	MMP-9	1.50±0.54 pg/mL	2.5±3.06 pg/mL	23.17±6.67 pg/mL	IHC	Coloration cytoplasmique
				TIMP-1	0.33±0.51 pg/mL	27.78±14.4 pg/mL	25.00±11.40 pg/mL		
				TIMP-9	01.00±0.63 pg/mL	40.68±22.4 pg/mL	20.83±9.17 pg/mL		
Czerninski et al. Israël, 2014	6	15	9	SCCA	Nd	- (n=15)	+ (n=3)	ELISA	Concentration > 1.5 ng/mL
Lopez-Jornet et al. Espagne, 2014	30	40		MDA	1.5±0.1 nmol/mL	2.49±0.3 nmol/mL		TBA test	-
				TAA	591±103 µmol/mL	567±89.7 µmol/mL		FRAP test	-
Salehinejad et al. Iran, 2014	8	15	45	P16	- (n=8)	+ (n=4)	- (n=45)	IHC	Coloration nucléaire et cytoplasmique > 70% cellules
Agha-Hosseini et al. Iran, 2015	41	34	24	P53	0.41±0.25 U/mL	0.94±1.81 U/mL	5.36±5.29 U/mL	ELISA	Concentration > 0.33 U/mL
Agha-Hosseini et al. Iran, 2015	27	27	27	EGF	0.39±0.04 n g/mL	0.18±0.03 ng/mL	0.16±0.03 ng/mL	ELISA	-
Agha-Hosseini et al. Iran, 2015		30	20	MMP-3		+	+	ELISA	-
Agha-Hosseini et Mirzaii-Dizgah Iran, 2015		20	30	MMP-13		+	+	ELISA	-
Baghaei et al. Iran, 2015	24	24	24	P21	+ (n=11)	+ (n=24)	+ (n=24)	IHC	Marquage > 10%
Goel et al. Inde, 2015	10	60	10	CDK4	+ (n=4)	+	+ (n=10)	IHC	Coloration nucléaire et/ou cytoplasmique
				P16	- (n=10)	+	+ (n=10)		
Kumar et al. Inde, 2015	20	20		Ki-67	22.05±2.06	44.15±12.19		IHC	Coloration nucléaire
				Galectin-1	+	+	+		
Muniz et al. Brésil, 2015	13	20	40	Galectin-3	+	+	+	IHC	Coloration cytoplasmique
				Galectin-9	+	+	+		
				MMP-3	+	+	+		
Pigatti et al. Brésil, 2015	9	14		BCL-2	+ (n=2)	+ (n=1)		IHC	Marquage > 0%
				Ki-67	+ (n=7)	+ (n=14)			
Santarelli et al. Italie, 2015	15	30		Osteopontine	- (n=15)	+		IHC	Marquage ≥ 10%
				CD44	+	+			
				Survivin	+	+			

Auteur Pays, Année	Population étudiée			Marqueur(s)	Détection du marqueur			Technique d'analyse	Seuil de positivité
	MBN	LPB	CE		MBN	LPB	CE		
Shailaja et al. Inde, 2015	10	30		Ki-67	+ (n=2)	+ (n=22)		IHC	Coloration nucléaire > 5%
				P53	+ (n=2)	+ (n=21)			
				BCL-2	- (n=10)	+ (n=6)			
				BAX	+ (n=5)	+ (n=17)			
Chankong et al. Thaïlande, 2016	13	25		COX-2	+ (n=13)	+ (n=25)		IHC	Coloration cytoplasmique
Kaur et al. Belgique, 2016	40	40	40	8-OHdG	0.07±0.07 ng/mL	0.47±0.07 ng/mL	1.19±0.19 ng/mL	ELISA	-
				MDA	0.08±0.07 ng/mL	0.43±0.007 ng/mL	1.00±0.21 ng/mL	TBA Reaction	
				Vitamin C	1.2±0.06 ng/mL	0.56±0.012 ng/mL	0.27±0.07 ng/mL	HPLC	
				Vitamin E	1.4±0.06 ng/mL	0.56±0.11 ng/mL	0.37±0.08 ng/mL	HPLC	
Siponen et al. Finlande, 2016	14	25		Cathepsin K	+ (n=14)	+ (n=25)		IHC	Coloration faible
Suganya et al. Inde, 2016	10	50	10	Survivin	+ (2.25)	+ (16.65)	+ (28.43)	IHC	Coloration nucléaire
Jaafari- Ashkavandi et Aslani Iran, 2017		24	23	CAV-1		+ (n=14)	+ (n=22)	IHC	Coloration membranaire et/ou cytoplasmique
Mansourian et al. Iran, 2017	30	30		ALDH1	6.62±2.21	4.16 6.32		ELISA	-
Nosratzahi et al. Iran, 2017	25	25	25	Endothelin-1	137.19 pg/mL	160.90 pg/mL	163.98 pg/mL	ELISA	-
Satelur et al. Inde, 2017	10	50	10	Cathepsin B	+ (n=6)	+ (n=47)	+ (n=10)	IHC	Coloration cytoplasmique
Tvarijonaviciute et al. Espagne, 2017	31	20		ROS	39679 cps	29600 cps		Chimi- luminescence du luminol	-
				CRP	+	+		Dosage fluoro- immunologique	-
Sheelam et al. Inde, 2018	10	10	30	PCNA	+ (n=5)	+ (n=6)	+ (n=29)	IHC	Marquage > 5%
				VEGF	1	1.4	3.4333		Coloration cytoplasmique
				CD34	7.4	17.2	51.766		
Zargaran et al. Iran, 2018		20	20	β-Catenin		+ (n=20)	+ (n=20)	IHC	Marquage > 20%
			CD44		+ (n=20)	+ (n=20)			

Figure 6 : À propos du LPB : études sélectionnées et marqueurs biologiques impliqués

Auteur Pays, Année	Population étudiée					Marqueur(s)	Détection du marqueur					Technique d'analyse	Seuil de positivité	
	MBN	LPB <sup>1</sup>	LL <sup>2</sup>	<sup>3</sup>	CE		MBN	LPB <sup>1</sup>	LL <sup>2</sup>	<sup>3</sup>	CE			
Marttila et al. Royaume-Uni, 2013	30			24	30	Acétaldéhyde	158 μM				134 μM	182 μM	Chromatographie en phase gazeuse	-
Arreaza et al. Venezuela, 2014		31	34	65		Bcl-2		+	+	+			IHC	Marquage > 1%
						COX-2		+	+	+				

<sup>3</sup> : effectif obtenu par <sup>1</sup> + <sup>2</sup>

Figure 7 : À propos du LPB et des LL : études sélectionnées et marqueurs biologiques impliqués

## V. Discussion

### V.1. Données actuelles du taux de transformation maligne

#### V.1.1. Taux de transformation maligne

Entre 1924 et 2017, la littérature scientifique estime entre 0% et 12,5% le risque de TM du LPB. Bien que ces données semblent corroborer le caractère potentiellement malin du LPB, le sujet reste controversé (74). Le principal obstacle à l'estimation d'un taux fiable de la TM relève de l'absence de critères universels pour le diagnostic du LPB. Il y a quarante ans, le « Journal of Oral Pathology » publiait le premier article critique sur le potentiel malin du LPB (Krutchkoff et al., 1978). En 1978, l'OMS a établi des critères diagnostiques avec des caractéristiques cliniques et histologiques (75). Malgré cela, de nombreuses lésions, dites lichénoïdes, imitent le LPB et établir un diagnostic de certitude se révèle difficile. Les LL sont cliniquement et histologiquement similaires au LPB mais leur morphologie et leur distribution dans la cavité orale sont moins spécifiques (76). Les LL peuvent être classées en 4 sous-groupes : (a) les hypersensibilités de contact dues aux matériaux dentaires telles que les restaurations à l'amalgame, (b) les LL d'origine médicamenteuse, (c) les LL qui accompagnent le traitement de la maladie du greffon contre l'hôte (GVHD) et enfin (d) les autres LL non classées. Les critères diagnostiques établis en 1978 par l'OMS ne permettaient pas la distinction entre LPB et LL. En 1999, Van Der Meij et al. ont réalisé une revue des études sur la TM du LPB publiées entre 1977 à 1999 (77). Pour eux, certains LPB ont été diagnostiqués à tort, expliquant l'incidence élevée du taux de TM dans la population ciblée. Ils préconisent d'adopter de nouveaux critères diagnostiques universels et stricts pour le LPB. Ainsi en 2003, Van Der Meij et Van Der Waal modifient les critères OMS de 1978 et différencient le LPB des LL (78). Ils se basent sur les différences cliniques et histologiques entre LPB et LL. Parmi les critères modifiés de l'OMS, la caractéristique clinique essentielle du LPB est définie par la présence de lésions blanches bilatérales. Pourtant, tous les LPB ne présentent pas cet aspect clinique (79) mais d'autres formes lésionnelles. Les lésions qui ne présentent pas un réseau blanc réticulaire bilatéral sont considérées comme « cliniquement compatibles avec le LPB » (80). Sur le plan histologique, les LL ne répondent pas aux mêmes critères que ceux attribués au LPB. Par le passé, plusieurs auteurs ont proposé certains paramètres permettant le diagnostic différentiel entre LL et LPB. L'interprétation du diagnostic clinique est soumise à la subjectivité du clinicien. Le diagnostic histopathologique est sujet à l'interprétation de l'anatomopathologiste (76). Les critères de diagnostic du LPB modifiés en 2003 montrent une plus forte corrélation clinico-pathologique comparés aux critères de 1978 (81).

LPB ou LL, il existe une controverse majeure au sujet du potentiel malin de ces 2 affections dans la littérature scientifique (2). Le problème de la normalisation des critères diagnostiques persiste et alimente le débat autour de leur potentiel malin (74). Pour certains scientifiques, certaines lésions malignes attribuées au LPB ont été en réalité mal diagnostiquées (3). Les caractéristiques des LL sont subjectives, difficiles à standardiser et leur interprétation varie selon les spécialistes. Tous ces éléments font obstacle à un diagnostic fiable (74).

Dans leur étude, Mravak-Stipetit et al. (76) souhaitent déterminer la corrélation entre les diagnostics histopathologique et clinique des LL et des LPB. Les résultats montrent que parmi les 92 diagnostics cliniques de LPB et les 14 de LL, 52.2% et 42.9% respectivement ont été confirmés par l'analyse histologique. Les caractéristiques cliniques, la topographie des lésions et le choix de la zone de biopsie sont autant de facteurs susceptibles d'influencer le jugement des médecins anatomo-pathologistes et donc leur diagnostic. D'après la littérature scientifique, trop peu d'auteurs utilisent les critères modifiés de l'OMS pour établir le diagnostic du LPB. Pourtant, universellement appliqués, ces critères permettraient de dépister un nombre plus élevé de LL. La prévalence du LPB au sein de la population serait moindre. Cette normalisation influencerait le taux de TM des deux pathologies et confirmerait le potentiel malin plus élevé des LL. Au cours d'une étude de suivi prolongé, Van Der Meij et al. constatent ce risque accru de TM chez les patients atteints de LL par rapport à ceux atteints de LPB.

Les caractéristiques des LL peuvent être fréquentes et non-spécifiques aux AOPM, ce qui ne facilite pas le diagnostic (74). Pour Van Der Meij et Van Der Waal, un diagnostic de LPB peut être posé dès lors que la lésion répond aux critères cliniques et histologiques définis. Dans les autres cas, l'affection devra être considérée comme une LL. Pour Krutchkoff et Eisenberg, les lésions imitant le LPB mais également pourvues de zones dysplasiques doivent être considérées comme des « dysplasies lichénoïdes ». Le vrai défi est de définir si le LPB a un potentiel malin intrinsèque ou si les dysplasies lichénoïdes sont les réelles lésions à risque (3). La relation entre LPB, LL, lésions avec caractéristiques histologiques lichénoïdes et CE reste un sujet de controverse (74).

On essaie d'expliquer l'association potentielle entre LPB, LL et CE : (a) la dégénérescence maligne du LPB et des LL résulte directement de la TM de ces lésions ; (b) la dégénérescence maligne du LPB et des LL résulte d'une réponse lichénoïde au sein d'un tissu dysplasique non-détecté ; (c) bien qu'un nombre relativement restreint de LPB et de LL puisse évoluer vers la malignité, un effectif bien plus large de dysplasies épithéliales et CE présente des caractéristiques lichénoïdes ; (d) les phénomènes sont indépendants (74).

La détection de caractéristiques lichénoïdes est plus importante au sein du groupe des dysplasies épithéliales de bas grade que celui des dysplasies de grade avancé. Ceci

proviendrait du fait que les atypies débutantes ou dysplasies légères pourraient être négligées ou attribuées à tort aux composants ulcérés de la lésion. Enfin, l'identification des lésions à potentiel malin reste un vrai défi, même avec l'utilisation de critères standardisés pour évaluer la part des caractéristiques lichénoïdes des AOPM, avec ou sans dysplasie épithéliale (74).

Des cas de TM ont été rapportés à la fois chez des patients atteints de LPB, de LL et de dysplasies lichénoïdes. Tant que l'ensemble de ces lésions ne seront pas correctement classifiées et le risque concomitant de TM confirmé ou écarté, un suivi rigoureux et régulier des patients atteints devrait être respecté (3).

Les caractéristiques des études dédiées à ce sujet sont autant de critères susceptibles d'influencer l'estimation d'un taux fiable de la TM du LPB. Il est vrai que les études rétrospectives ont davantage de portée scientifique que les rapports de cas, mais leurs données sont souvent incomplètes. La précision des études sélectionnées doit donc être prise en compte et détaillée. La durée du suivi, par exemple, est une question importante. Un suivi trop court représente un inconvénient majeur et peut engendrer une sous-estimation de l'incidence réelle du CE. De même, l'effectif des cohortes étudiées doit être suffisamment important pour ne pas entraîner de biais (79).

Dans notre revue, sur 10 études renseignées (43.5%), la durée moyenne de suivi des patients recrutés était de 51 mois. 13 études (56.5%) n'ont pas fourni cette donnée. Les effectifs des échantillons varient de 21 sujets (31) à 2119 (14) avec un total de 53415 cas de LPB, 1051 de LL et 761 cas de CE.

Lorsqu'il est précisé, le délai moyen entre le diagnostic de LPB et celui de CE est de 37.11 mois toutes études confondues. Le délai moyen le plus court (8 mois) concerne l'étude de Wang et al. (15) tandis que le plus long (91.2 mois) revient à l'étude de Budimir et al. (16)

#### V.1.2. Formes cliniques à risque de transformation maligne

Il est admis que LPB survient le plus souvent entre 40 et 60 ans, avec une prédilection pour le sexe féminin (rapport H:F 1:2 à 3) (80). Notre analyse confirme ce fait : on observe une moyenne d'âge de 56 ans toutes études confondues. Toutefois, la moyenne d'âge est plus élevée dans les pays d'Europe Occidentale (entre 55 et 60 ans en Italie, Suisse, Espagne) que dans les pays d'Asie (entre 45 et 51 ans en Chine ou Taïwan, 37 ans pour la cohorte de Munde (26) en Inde). Thongprasom et al. (19) font le même constat dans leur étude en comparant la moyenne d'âge de leur 2 cohortes : 61 ans pour le groupe croate et 50 ans pour le groupe thaïlandais. Le rapport H:F des études que nous avons sélectionnées s'élève à 1:1.75, ce qui est cohérent avec les chiffres de la littérature scientifique. On trouve un rapport plus féminin dans l'étude de Garcia De Sousa et Paradella (rapport H:F de 1:5) (32). Ce sont,

une nouvelle fois, les études indiennes qui signent des rapports différents : Bandyopadhyay et al. (5) et Munde et al. (26) dénombrent tous les 2 plus d'hommes que de femmes atteintes par le LPB (rapports H:F de 1.2:1 et de 1.6:1 respectivement). Les individus concernés sont, en moyenne, plus jeunes (dans leur troisième décennie). Bandyopadhyay et al. attribuent ces résultats à la différence géographique et ethnique des populations concernées.

Selon la littérature et l'expérience clinique individuelle, le LPB apparaît comme une pathologie chronique de longue durée et d'évolution dynamique (changements d'aspect, de forme, d'étendue) plus ou moins influencée par les traitements. Dans leur cohorte israélienne, Kaplan et al. (24) rapportent que 45% des sujets ont montré des changements dans l'apparence clinique. Au sein de la muqueuse orale, les caractéristiques cliniques du LPB varient et peuvent prendre divers aspects morphologiques plus ou moins symétriques. Les caractéristiques connues de la maladie facilitent le diagnostic clinique (76).

Les lésions blanches du LPB peuvent prendre une apparence réticulaire, papulaire ou en plaque tandis que les lésions rouges peuvent apparaître atrophiques, érythémateuses, érosives, ulcérées ou en bulles. En fonction de leur apparence clinique, ces lésions peuvent être classées en 6 groupes (réticulaire, papulaire, en plaque, atrophique, érosif, type bulleux) ou 2 groupes (lésions blanches, lésions rouges). Cependant, on privilégie le classement en 3 groupes distincts (réticulaire, atrophique, érosif) (80).

Dans notre revue, certains auteurs utilisent la classification en 2 groupes distincts : lésions blanches ou rouges (5 études). La plupart conservent les 6 formes cliniques mentionnées précédemment (13) tandis que Kesic et al. (17) utilisent une classification en 4 sous-groupes. En pratique, les lésions ne sont pas toujours homogènes et présentent un mélange de ces sous-types cliniques (80). C'est le cas des études de Fitzpatrick et al., Bombeccari et al. et Giuliani et al. qui mentionnent une « forme mixte », associant les formes rouges et blanches du LPB (4,23,34).

La forme blanche réticulaire est la plus caractéristique du LPB. On la retrouve sous la forme d'un réseau réticulaire de fines lignes blanches plus connues sous le nom de stries de Wickham. La forme érosive est la seconde forme la plus courante. Elle constitue, avec les autres formes rouges, les présentations cliniques les plus sujettes aux symptômes douloureux (80). Parmi les papiers étudiés rapportant la symptomatologie des patients (13/23), les plaintes étaient principalement d'ordre algique (dysphagie plus ou moins sévère).

On estime que la progression maligne des lésions de LPB concerne davantage les formes érosives et atrophiques (3). Parmi les hypothèses à l'origine de cette constatation, on retient une susceptibilité accrue de l'épithélium « nu » face aux agressions carcinomateuses. Van Der Meij et al. retrouvent dans leur analyse longue-durée que les patients atteints de la forme

érosive sont plus exposés au risque de TM (76). En 2004, Gandolfo et al. rapportent que les LPB réticulaires ne seraient pas moins exposés au risque de CE que les lésions atrophiques/érosives. Pour eux, cette théorie est érigée sur des études peu contrôlées et des rapports de cas isolés (79). Dans notre revue de la littérature, sur 104 cas de TM, 69,5% proviennent de lésions rouges et 30,5% de lésions blanches (18 études renseignées). Dans l'étude de Pakfretat et al. (6), 100% des CE se sont développés sur des lésions de LPB initialement rouges. Malgré la discussion qui anime le sujet, les résultats de notre revue semblent confirmer que les formes rouges prédisposent à la TM du LPB en CE. Cependant, toutes les formes cliniques évoluent au cours du temps. Elles sont donc toutes à risque d'où la nécessité d'un suivi strict et régulier.

La localisation de la lésion est intimement liée à son évolution maligne. Coombes et al. rapportent un cas de dégénérescence maligne situé sur la ligne médiane du dos de la langue. Ils alertent sur le risque accru de TM des lésions situées sur des sites anatomiques particuliers, soit parce que le potentiel malin de ce site est réellement plus élevé soit parce que la lésion ne mime pas franchement les aspects cliniques caractéristiques. Ils ne sont pas les seuls à rapporter des cas de TM situés sur le dos de la langue ce qui confirme les sites anatomiques à risque plus élevé (3). Les sites préférentiels du LPB sont la langue (dos et bords latéraux), la muqueuse jugale et la gencive. Des disparités anatomiques se retrouvent dans le CE : parties ventrale et latérale de la langue, plancher buccal et gencive. Dans notre revue, les sites les plus concernés par le CE sont par ordre d'importance : la muqueuse jugale, la langue, la gencive et les lèvres. À noter que 63,5% des cas de CE se sont développés sur des sites de LPB initial (14 études renseignées).

D'après Fitzpatrick et al. (74), le CE affecte préférentiellement une population masculine quel que soit l'âge. Pourtant, notre revue retrouve un rapport H:F analogue à celui du LPB à 1:1.76 (16 études renseignées sur 23 soit 69,5%).

Il est difficile d'identifier les facteurs de risque de la survenue d'un CE chez les patients atteints de LPB. Certains auteurs sont d'avis que la TM fait partie de l'évolution naturelle de la maladie. D'autres imputent la dégénérescence maligne à des facteurs de risque inconnus (Van Der Meij et al., 2003) (78).

Concernant le tabac, on pourrait penser que la survenue du CE chez les patients fumeurs atteints de LPB est étroitement liée à la consommation tabagique. Les perturbations histologiques observées dans le LPB favoriseraient l'action des agents carcinogènes. Pour Casparis et al. (29), le tabac est lié à la sévérité du diagnostic. Cependant, d'autres auteurs ne retrouvent aucune corrélation entre le tabac et/ou la consommation d'alcool chez les

patients atteints de LPB ayant développé un CE. C'est le cas de Carbone et al., Chen et al., Bardellini et al., Gumru et al., Budimir et al., Irani et al (9,16,18,25,27,67).

Pour certains, l'exclusion trop fréquente des patients fumeurs atteints de LPB est controversée car trop restrictive (79). Elle entraîne une sous-estimation du risque de TM.

Certains facteurs de risque infectieux ont également été mis en cause. Une prévalence plus élevée du virus de l'hépatite C (VHC) semble être retrouvée chez les patients atteints de LPB, dans le sud de l'Europe et au Japon en particulier. La survenue du CE chez les sujets affectés par le VHC a déjà été rapportée et suggère une corrélation entre cette pathologie et le risque de TM. Toutefois, ces résultats restent difficiles à interpréter et le VHC peut être un facteur de risque indépendant du carcinome buccal (79).

## V.2. Pathogénie de la transformation maligne

À l'issue de notre analyse nous avons mis en évidence un grand nombre de marqueurs biologiques de la TM. Parmi eux, 8 marqueurs se révèlent plus précisément : p53, BCL-2, Ki-67, COX-2, p16, MMP-3, MDA et Survivine. Chacun d'entre eux a fait l'objet de 3 études au moins (Figure 8).

Études/ Marqueurs	Auteur	Année	Population étudiée	Technique d'analyse	Détection du marqueur			
					MBN	LPB	CE	LL
8 études pour p53	De Sousa et al.	2009	24 LPB, 24 CE	IHC		+	+	
	Ogmundsdóttir et al.	2009	45 LPB, 54 CE	IHC		+	+	
	Safadi et al.	2010	10 MBN, 18 LPB, 10 CE	IHC	+	+	+	
	Fakhrjou et S.Toutouchi	2012	20 MBN, 30 LPB, 20 CE	IHC	+	+	+	
	Leyva-Huerta et al.	2012	4 MBN, 21 LPB, 16 CE	IHC	-	+	+	
	Alves et al.	2013	5 MBN, 65 LPB, 19 CE	IHC	-	+	+	
	Agha-Hosseini et al.	2015	41 MBN, 34 LPB, 24 CE	ELISA	0.41 U/mL	0.94 U/mL	5.36 U/mL	
	Shailaja et al.	2015	10 MBN, 30 LPB	IHC	+	+		
6 études pour Bcl-2	De sousa et al.	2009	24 LPB, 24 CE	IHC		+	+	
	Sudha et Hemavathy	2011	10 LPB, 30 CE	IHC		+	+	
	Leyva-Huerta et al.	2012	4 MBN, 21 LPB, 16 CE	IHC	+	-	-	
	Arreaza et al.	2014	31 LPB, 34 LL	IHC		+		+
	Pigatti et al.	2015	9 MBN, 14 LPB	IHC	+	+		
	Shailaja et al.	2015	10 MBN, 30 LPB	IHC	-	+		
5 études pour Ki-67	Fakhrjou et S. Toutouchi	2012	20 MBN, 30 LPB, 20 CE	IHC	+	+	+	
	Zargaran et al.	2013	16 LPB, 20 CE	IHC		13.88	41.22	
	Kumar et al.	2015	20 MBN, 20 LPB	IHC	22.05	44.15		
	Pigatti et al.	2015	9 MBN, 14 LPB	IHC	+	+		
	Shailaja et al.	2015	10 MBN, 30 LPB	IHC	+	+		
4 études pour COX-2	Danielsson et al.	2012	18 MBN, 18 LPB	IHC	+	+		
	Li et Cui	2013	10 MBN, 33 LPB, 38 CE	IHC	-	+	+	
	Arreaza et al.	2014	31 LPB, 34 LL	IHC		+		+
	Chankong et al.	2016	13 MBN, 25 LPB	IHC	+	+		
4 études pour p16	Montebugnoli et al.	2011	14 MBN, 56 LPB	IHC	-	+		
	Poomsawat et al.	2011	10 MBN, 23 LPB	IHC	-	+		
	Salehinejad et al.	2014	8 MBN, 15 LPB, 45 CE	IHC	-	+	-	
	Goel et al.	2015	10 MBN, 60 LPB, 10 CE	IHC	-	+	+	
3 études pour MMP3	Farzin et al.	2012	34 MBN, 34 LPB	ELISA	21.6ng/mL	13.5ng/mL		
	Agha-Hosseini et al.	2015	30 LPB, 20 CE	ELISA		+	+	
	Muniz et al.	2015	13 MBN, 20 LPB, 40 CE	IHC	+	+	+	
3 études pour MDA	Agha-Hosseini et Mirzaii-Dizgah	2012	30 MBN, 32 LPB, 26 CE	TBA test	+	+	+	
	Lopez-Jornet et al.	2014	30 MBN, 40 LPB	TBA test	1.5 nmol/mL	2.49 nmol/mL		
	Kaur et al.	2016	40 MBN, 40 LPB, 40 CE	TBA test	0.08 ng/mL	0.43 ng/mL	1.00 ng/mL	
3 études pour Survivin	Chaiyarit et al.	2009	29 MBN, 29 LPB	IHC		+	+	
	Santarelli et al.	2015	15 MBN, 30 LPB	IHC	+	+		
	Suganya et al.	2016	10 MBN, 50 LPB, 10 CE	IHC	2.25	16.65	28.43	

### 8.a Tableau descriptif des marqueurs biologiques

Études/ Marqueurs	Auteur	Année	Expression du marqueur biologique étudié	Valeur statistique de l'expression
8 études pour p53	De Sousa et al.	2009	Pas de différence significative entre le LPB et le CE	
	Ogmundsdóttir et al.	2009	Association <b>significative</b> entre <b>p53</b> et <b>BCL-2</b>	$r^2 = 0.98$
	Safadi et al.	2010	Pas d'association significative entre TP53 muté et pronostic du CE	$p = 0.028$
	Fakhrjou et Seyed Toutounchi	2012	<b>Différence significative</b> entre <b>MBN</b> et <b>LPB</b>	$p < 0.001$
			<b>Différence significative</b> entre <b>LPB</b> et <b>CE</b>	$p < 0.001$
			<b>Différence significative</b> entre <b>MBN</b> et <b>LPB</b>	$p < 0.001$
			<b>Différence significative</b> entre <b>LPB</b> et <b>CE</b>	$p = 0.001$
			Pas de différence significative entre LPB et CE	
	Leyva-Huerta et al.	2012	<b>Différence significative</b> entre <b>LPB</b> et <b>CE</b>	$p < 0.001$
			<b>Différence significative</b> entre <b>p53</b> et <b>forme clinique du LPB</b>	$p < 0.002$
	Alves et al.	2013	<b>Différence significative</b> entre <b>MBN</b> et <b>LPB</b>	$p < 0.05$
			Pas de différence significative entre LPB et CE	
	Agha-Hosseini et al.	2015	<b>Différence significative</b> entre <b>MBN</b> , <b>LPB</b> et <b>CE</b>	$p < 0.05$
			Pas de différence significative entre MBN et LPB	
	Shailaja et al.	2015	<b>Différence significative</b> entre <b>MBN</b> et <b>LPB</b>	$p < 0.05$
6 études pour Bcl-2	De sousa et al.	2009	Pas de différence significative entre LPB et CE	
	Sudha et Hemavathy	2011	Pas de différence significative entre LPB et CE	
	Leyva-Huerta et al.	2012	nd	
	Arreaza et al.	2014	<b>Différence significative</b> entre <b>LL</b> et <b>LPB</b>	$p = 0.028$
	Pigatti et al.	2015	nd	
	Shailaja et al.	2015	<b>Différence significative</b> entre <b>MBN</b> et <b>LPB</b>	$p = 0.001$
5 études pour Ki-67	Fakhrjou et Seyed Toutounchi	2012	<b>Différence significative</b> entre <b>MBN</b> et <b>LPB</b>	$p < 0.001$
			<b>Différence significative</b> entre <b>MBN</b> et <b>CE</b>	$p < 0.001$
	Zargaran et al.	2013	<b>Différence significative</b> entre <b>MBN</b> et <b>LPB</b>	$p < 0.01$
			<b>Différence significative</b> entre <b>MBN</b> et <b>CE</b>	$p < 0.01$
			<b>Différence significative</b> entre <b>LPB</b> et <b>CE</b>	$p < 0.01$
			<b>Différence significative</b> entre <b>MBN</b> et <b>LPB</b>	$p < 0.001$
			<b>Différence significative</b> entre <b>MBN</b> et <b>L</b>	$p < 0.001$
			<b>Différence significative</b> entre <b>LPB</b> et <b>L</b>	$p < 0.001$
	Pigatti et al.	2015	nd	
	Shailaja et al.	2015	<b>Différence significative</b> entre <b>MBN</b> et <b>LPB</b>	$p < 0.05$
4 études pour COX-2	Danielsson et al.	2012	nd	
	Li et Cui	2013	Expression chez la MBN pas significative	
			Pas de différence significative entre MBN et LPB	
			<b>Différence significative</b> entre <b>MBN</b> et <b>CE</b>	$p < 0.05$
			<b>Différence significative</b> entre <b>LPB</b> et <b>CE</b>	$p < 0.05$
			<b>Différence significative</b> entre <b>LL</b> et <b>LPB</b>	$p = 0,035$
	Arreaza et al.	2014	<b>Différence significative</b> entre <b>MBN</b> et <b>LPB</b>	$p < 0.001$
	Chankong et al.	2016	<b>Différence significative</b> entre <b>MBN</b> et <b>LPB</b>	$p = 0.007$
			Association <b>significative</b> entre <b>COX-2</b> et <b>score clinique</b>	
4 études pour p16	Montebugnoli et al.	2011	Pas de différence significative entre LPB érosifs/atrophiques et LPB réticulaires	
	Poomsawat et al.	2011	<b>Différence significative</b> entre <b>MBN</b> et <b>LPB</b>	$p = 0,0005$
	Salehinejad et al.	2014	<b>Différence significative</b> entre <b>LPB</b> et <b>CE</b>	$p = 0.003$
	Goel et al.	2015	nd	
3 études pour MMP3	Farzin et al.	2012	Pas de différence significative entre MBN et LPB	$p = 0.227$
			<b>Différence significative</b> entre <b>LPB érosifs</b> et <b>LPB réticulaires</b>	$p < 0.001$
			<b>Différence significative</b> entre <b>LPB</b> et <b>CE</b>	$p = 0.001$
			<b>Différence significative</b> entre <b>LPB érosifs</b> et <b>LPB réticulaires</b>	$p < 0.05$
			Pas de différence significative entre MBN et LPB	
			Pas de différence significative entre MBN et CE	
			Pas de différence significative entre LPB et CE	
3 études pour MDA	Agha-Hosseini et Mirzaii-Dizgah	2012	<b>Différence significative</b> entre <b>MBN</b> et <b>CE</b>	$p < 0.05$
			Pas de différence significative entre MBN et LPB	
			Pas de différence significative entre LPB et CE	
	Lopez-Jornet et al.	2014	<b>Différence significative</b> entre <b>MBN</b> et <b>LPB</b>	$p < 0.001$
			<b>Différence significative</b> entre <b>MBN</b> et <b>LPB</b>	$p < 0.05$
	Kaur et al.	2016	<b>Différence significative</b> entre <b>MBN</b> et <b>CE</b>	$p < 0.05$
			Association <b>significative</b> entre <b>MDA</b> et <b>8-OHdG</b>	$p = 0,001$
3 études pour survivin	Chaiyarit et al.	2009	<b>Différence significative</b> entre <b>MBN</b> et <b>LPB</b>	$p = 0.001$
	Santarelli et al.	2015	<b>Différence significative</b> entre <b>LPB atrophiques</b> et <b>LPB hyperplasiques</b>	$p = 0.0002$
			<b>Différence significative</b> entre <b>MBN</b> et <b>LPB</b>	$p < 0.001$
			<b>Différence significative</b> entre <b>MBN</b> et <b>CE</b>	$p < 0.001$
			<b>Différence significative</b> entre <b>LPB</b> et <b>CE</b>	$p < 0.001$

### 8.b Tableau expressif du degré de significativité des résultats exprimés

Figure 8 : Marqueurs biologiques principaux répétés dans 3 études (au moins)

Dans une moindre mesure, 12 marqueurs biologiques se sont également démarqués : MMP-2, MMP-9, BAX, PCNA, p21, Cdk4, ET-1, TAC et TAA, 8-OHdG, ALDH1, CD44. Ils ont été étudiés respectivement dans 2 études distinctes (Figure 9).

Études/ Marqueurs	Auteur	Année	Population étudiée	Technique d'analyse	Détection du marqueur			
					MBN	LPB	CE	LL
MMP2	Chen et al.	2008	11 MBN, 27 LPB, 15 CE	IHC	+	+	+	
	Al-Rawi et al.	2014	6 MBN, 28 LPB, 6 CE	IHC	0.67±1.03 pg/mL	7.85±14.22 pg/mL	36.50±17.6 pg/mL	
MMP9	Chen et al.	2008	11 MBN, 27 LPB, 15 CE	IHC	+	+	+	
	Al-Rawi et al.	2014	6 MBN, 28 LPB, 6 CE	IHC	1.50±0.54 pg/mL	2.5±3.06 pg/mL	23.17±6.67 pg/mL	
BAX	De sousa et al.	2009	24 LPB, 24 CE	IHC		+	+	
	Shailaja et al.	2015	10 MBN, 30 LPB	IHC	+	+		
PCNA	De Sousa et al.	2009	24 LPB, 24 CE	IHC		+	+	
	Sheelam et al.	2018	10 MBN, 10 LPB, 10 CE	IHC	+	+	+	
p21	Safadi et al.	2010	10 MBN, 18 LPB, 10 CE	IHC	+	+	+	
	Baghaei et al.	2015	24 MBN, 24 LPB, 24 CE	IHC	+	+	+	
Cdk4	Poomsawat et al.	2011	10 MBN, 23 LPB	IHC	+	+		
	Goel et al.	2015	10 MBN, 60 LPB, 10 CE	IHC	+	+	+	
ET-1	Cheng et al.	2011	24 MBN, 49 LPB, 18 CE	ELISA	4.529 pg /mL	5.152 pg/mL	13.51 pg/mL	
	Nosratzahi et al.	2017	25 MBN, 25 LPB, 25 CE	ELISA	137.19 pg/mL	160.90 pg/mL	163.98 pg/mL	
TAC TAA	Agha-Hosseini et Mirzaii	2012	30 MBN, 32 LPB, 26 CE	FRAP-test	+	+	+	
	Lopez-Jornet et al	2014	30 MBN, 40 LPB	FRAP-test	591 µmol/mL	567 µmol/mL		
8-OHdG	Agha-Hosseini et Mirzaii	2012	30 MBN, 32 LPB, 26 CE	ELISA	+	+	+	
	Kaur et al.	2016	40 MBN, 40 LPB, 40 CE	ELISA	0.07±0.07 ng/mL	0.47±0.07 ng/mL	1.19±0.19 ng/mL	
ALDH1	Xu et al.	2013	10 MBN, 89 LPB, 6 CE	IHC	-	+	+	
	Mansourian et al.	2017	30 MBN, 30 LPB	ELISA	6.62	4,16/6.32		
CD44	Santarelli et al.	2015	15 MBN, 30 LPB	IHC	+	+		
	Zargaran et al.	2018	20 LPB, 20 CE	IHC	+	+	+	

### 9.a Tableau descriptif des marqueurs biologiques

Études/ Marqueurs	Auteur	Année	Expression du marqueur biologique étudié	Valeur statistique de l'expression
MMP2	Chen et al.	2008	<b>Différence significative</b> entre MBN et CE	p = 0.00
	Al-Rawi et al.	2014	Association <b>significative</b> entre MMP-2 et MMP-9 <b>Différence significative</b> entre MBN et LPB	p = 0.00 p < 0.001
MMP9	Chen et al.	2008	<b>Différence significative</b> entre MBN et LPB	p < 0.05
	Al-Rawi et al.	2014	<b>Différence significative</b> entre MBN et CE <b>Différence significative</b> entre MBN et LPB	p = 0.00 p < 0.001
BAX	De Sousa et al.	2009	Pas de différence significative entre LPB et CE	r <sup>2</sup> = 0.94
	Shailaja et al.	2015	Association <b>significative</b> entre BAX et PCNA Pas de différence significative entre MBN et LPB	
PCNA	De Sousa et al.	2009	<b>Différence significative</b> entre LPB et CE	p < 0.05
	Sheelam et al.	2018	nd	
pP21	Safadi et al.	2010	<b>Différence significative</b> entre MBN et LPB	p < 0.001
	Baghaei et al.	2015	<b>Différence significative</b> entre LPB et CE <b>Différence significative</b> entre MBN et LPB <b>Différence significative</b> entre MBN et CE <b>Différence significative</b> entre LPB et CE	p < 0.001 p < 0.001 p < 0.001 p < 0.001
Cdk4	Poomsawat et al.	2011	<b>Différence significative</b> entre MBN et LPB	p = 0.0164
	Goel et al.	2015	nd	
ET-1	Cheng et al.	2011	Pas de différence significative entre MBN et LPB <b>Différence significative</b> entre MBN et CE	p = 0.04
	Nosratzahi et al.	2017	<b>Différence significative</b> entre LPB et CE <b>Différence significative</b> entre MBN et LPB <b>Différence significative</b> entre MBN et CE Pas de différence significative entre LPB et CE	p = 0.002 p = 0.043 p = 0.031 p = 0.801
TAC TAA	Agha-Hosseini et Mirzaii	2012	<b>Différence significative</b> entre MBN et CE Pas de différence significative entre LPB et CE	p = 0.04
	Lopez-Jornet et al	2014	Pas de différence significative entre MBN et LPB <b>Différence significative</b> entre MBN et LPB	
8-OHdG	Agha-Hosseini et Mirzaii	2012	<b>Différence significative</b> entre MBN et LPB	p < 0.05
	Kaur et al.	2016	<b>Différence significative</b> entre MBN et CE <b>Différence significative</b> entre MBN et LPB <b>Différence significative</b> entre MBN et CE	p < 0.05 p < 0.005 p < 0.05
ALDH1	Xu et al.	2013	<b>Différence significative</b> entre MBN, LPB et CE	p = 0.001
	Mansourian et al.	2017	<b>Différence significative</b> entre LPB érosifs/ulcéreux et LPB réticulaires Pas de différence significative entre MBN et LPB	p = 0.019 p = 0.237
CD44	Santarelli et al.	2015	Pas de différence significative entre LPB	p < 0.01
	Zargarani et al.	2018	atrophiques/hyperplasiques Pas de différence significative entre MBN et LPB <b>Différence significative</b> entre MBN et CE <b>Différence significative</b> entre LPB et CE	

## 9.b Tableau expressif du degré de significativité des résultats exprimés

Figure 9 : Marqueurs biologiques recensés dans 2 études

À travers les 58 articles passés en revue, 20 marqueurs cellulaires et moléculaires se distinguent donc par leur fréquence d'apparition.

Afin de pouvoir énoncer et discuter leur rôle dans la progression maligne, nous les avons classés arbitrairement en fonction de leur implication cellulaire respective.

### V.2.1. Biomarqueurs de l'apoptose

L'altération des voies de l'apoptose est fréquemment rapportée dans le processus malin. Ainsi, de nombreuses études sur le potentiel malin du LPB se sont intéressées à l'évaluation de l'apoptose et l'identification de biomarqueurs utiles. On estime qu'une réduction du nombre de cellules inflammatoires pro-apoptotiques contribuerait à la progression du LPB en CE. Les protéines p53 et BAX font partie des principales molécules pro-apoptotiques .

#### V.2.1.1. p53

Il y a environ deux décennies que la protéine p53 a été découverte. Elle est un agent suppresseur de tumeur fondamental issu de la transcription du gène TP53. La p53 revêt le rôle d'un guide hors-pair (37): elle concentre une multitude de signaux de stress cellulaire et les transforme en une série de réponses, telles que l'arrêt de la croissance cellulaire, l'apoptose ou la réparation de l'ADN. Après une lésion de l'ADN ou un signal oncogénétique, l'activation de la p53 permet l'induction d'un mécanisme de protection véhiculé par la réparation de l'ADN et l'apoptose des cellules condamnées (38). La mutation de p53 engendre une perte de la fonction anti-tumorale de la protéine, la capacité des cellules à se réparer est altérée, l'apoptose inhibée. La croissance cellulaire devient incontrôlable (39). La perte fonctionnelle et/ou l'expression altérée de la p53 sont les modifications génétiques les plus fréquentes dans les cancers humains.

Dans les conditions physiologiques, son taux est faible en raison de sa demi-vie réduite. La mutation de p53 entraîne la formation de protéines fortement stabilisées avec une demi-vie plus longue. L'expression de la p53 est ainsi perturbée dans le CE (38). La détection d'une altération de la p53 dans les AOPM pourrait aider à identifier les patients présentant un risque accru de développer un cancer (37). L'objectif principal de l'étude moléculaire oncogénétique est la signification clinique et la valeur pronostique d'un marqueur biologique en tant qu'indicateur de l'évolution d'une maladie. L'étude de Agha-Hosseini et al. (37) rapporte un taux de p53 significativement plus élevé chez les patients atteints de CE que chez les sujets sains ( $5.36 \pm 5.29$  U/ml contre  $0.41 \pm 0.25$  U/ml respectivement). Elle retrouve une surexpression de p53 chez les sujets atteints de LPB ( $0.94 \pm 1.81$  U/ml) par rapport aux contrôles ( $0.41 \pm 0.25$  U/ml), mais sans différence significative.

La courte demi-vie de la p53 rend sa détection difficile dans les tissus sains mais elle peut subsister plus longtemps en raison de mutations ou de défauts dans la voie de dégradation (p53 sauvage) (39). Dans l'étude de Shailaja et al. (39), 20% des sujets sains montrent une positivité à la p53. Ce score est inférieur à celui retrouvé par Fakhrouj et Seyed Toutounchi (40) (40%) mais supérieur à ceux issus des études de Alves et al. et Leyva-Huerta et al. (où aucune positivité n'est retrouvée dans la MBN) (38,41). Outre la détection délicate de la protéine, cette variation d'expression peut être due à la différence d'effectifs des échantillons ou aux dommages cellulaires causés dans des conditions bénignes. Ces résultats ne signent pas nécessairement des mutations ou une TM (39).

Dans leur groupe LPB, Safadi et al. (42) et Ogmundsdottir et al. (57) retrouvent une forte positivité d'expression de la p53 (96% pour l'étude de Ogmundsdottir). Shailaja et al., De Sousa et al. et Leyva-Huerta et al. rapportent des taux proches d'expression de p53 (respectivement 69,9%, 66% et 71%) (39,41,43). Chez Fakhrouj et Seyed Toutounchi (40) le taux s'élève à 86.7%. La méthode de coloration, d'analyse du marquage et la sensibilité des anticorps utilisés pour la détection sont susceptibles d'expliquer la variation de ces résultats (42). Étant donné que les formes physiologiques de la p53 sont difficilement décelables, De Sousa et al. partent du principe que la p53 détectée dans les tissus de LPB au cours des études d'immunohistochimie devrait être une forme mutée ou altérée de la molécule (43). Cette supposition pourrait prouver le potentiel malin du LPB, puisque la perte de fonction de la p53 est incriminée dans au moins 50% des cas de cancers oraux. L'expression de la p53 dans les LPB pourrait être un indicateur important du potentiel malin de ces lésions (39).

Pour Leyva-Huerta et al. (41) (qui trouvent 15/21 cas de LPB positifs à la p53), démontrer que p53 est un marqueur potentiel prédictif de la TM n'est pas démontré. Ils estiment que le marquage cellulaire de la protéine est imprécis et qu'il ne suffit pas à prédire, à lui seul, le degré de malignité d'une lésion. Ils s'appuient sur leurs résultats pour développer leur analyse : 71% des échantillons de LPB sont positifs à la p53 mais il est raisonnable de penser que tous ne se transformeront pas en CE. Ils suggèrent ainsi l'existence d'autres mécanismes cellulaires impliqués dans la TM du LPB en CE. Des résultats publiés récemment suggèrent que l'état prolifératif cellulaire constitue une forme de réponse cherchant à préserver la structure épithéliale, évitant l'apparition d'ulcérations au sein de la lésion de LPB. Cependant, le taux de TM du LPB dans une cohorte de patients affectés par la maladie est globalement fiable, et, comme il l'a été suggéré, dû à l'activation du système TP53. Dans ce contexte, les cas de dégénérescence maligne pourraient correspondre à des situations qui empêchent le bon fonctionnement du système TP53. Cette hypothèse pourrait se révéler un élément clé du mécanisme d'initiation de la TM (41).

Ogmundsdottir et al. (57) ne trouvent aucune association entre la mutation de TP53 et le pronostic de CE. Ils mettent en évidence un taux plus élevé de mutations de TP53 dans le LPB que dans les leucoplasies. Cela implique que des mutations de TP53 peuvent exister pendant des années dans les tissus de LPB, mais ne pas progresser en CE. En revanche ils notent l'expression de p53 significativement corrélée à une faible espérance de survie : l'expression de p53 équivaldrait à l'exposition à un facteur de risque. Le rôle de TP53 dans la carcinogenèse orale et le pronostic du CE est encore loin d'être établi.

#### V.2.1.2. BAX et BCL-2

La protéine BCL-2 (lymphome à cellules B de l'anglais *B-Cell Lymphoma*) joue un rôle fondamental dans la préservation tissulaire contre le phénomène d'apoptose. La croissance épithéliale est régulée par certaines molécules dont font partie la BCL-2 (survie cellulaire et moléculaire) et la p53 (contrôle de la mort cellulaire programmée). La BCL-2 est une molécule anti-apoptotique inversement apparentée à la p53, son expression empêche l'apoptose cellulaire. Le lien avec une expression perturbée de la BCL-2 dans le LPB et les LL n'a pas été complètement établi en raison de résultats contradictoires. Arreaza et al. (35) rapportent l'expression de la protéine BCL-2 chez 26 des 34 échantillons de LL (76%) et 30 des 31 cas de LPB (97%). Ils mettent en évidence une différence statistiquement significative entre les 2 groupes ( $p=0,028$ ). Ils concluent que l'expression de BCL-2 est plus importante dans le groupe LPB que celui LL et supposent que la surexpression de l'oncogène joue un rôle dans la TM et le développement de maladies auto-immunes.

Concernant l'expression de BCL-2 dans le CE, les données ne sont pas uniformes : la positivité rapportée de l'expression varie de 0 à 100%. Dans son étude, Leyva-Huerta et al. (41) retrouvent une expression nulle de BCL-2 dans les CE. Ils retrouvent le même résultat dans le LPB. Les résultats ne sont pas plus probants pour Sudha et Hemavathy (44) lorsqu'ils comparent leurs cohortes de CE et de LPB pour l'expression de la molécule : la différence d'expression de BCL-2 entre les 2 groupes n'est pas significative. Ces études suggèrent que la BCL-2 ne semble pas être impliquée dans les modifications tissulaires du LPB. La perte du contrôle anti-apoptotique initié par BCL-2 serait associé à un défaut concomitant de l'action d'autres molécules pro-survie cellulaire ou à une augmentation de molécules pro-apoptotiques. L'expression d'un taux élevé de p53 associée à la survie à long-terme de cellules négatives à la BCL-2 pourrait expliquer autrement le potentiel malin des tissus atteints de LPB. Cette disparité de l'expression rapportée au cours des études de BCL-2 peut-être le reflet de différences subtiles inhérentes aux évènements génétiques en amont intéressant la

population concernée, le sexe et l'âge des patients, la localisation anatomique des lésions ou bien encore les conditions environnementales, hygiéniques et alimentaires de la cohorte (41). A l'inverse, les études de De Sousa et al. (43) et de Shailaja (39) et al. retrouvent des taux d'expression positifs et similaires de BCL-2 dans le LPB (respectivement 19.9% et 16.7%) (39,43). En sus, De Sousa et al. mettent en évidence une corrélation statistiquement significative entre l'expression combinée de la p53 et de la BCL-2 dans le LPB ( $r=0.98$ ). Cette corrélation peut constituer une preuve du potentiel malin de cette lésion. Les dommages causés par les processus apoptotique et de prolifération cellulaire créeraient un environnement favorable à la TM (43) et les altérations de BCL-2 permettraient aux cellules tumorales d'échapper à l'apoptose (44).

BAX est une protéine liée à BCL-2 favorisant l'apoptose et jouant un rôle suppresseur de tumeur. Un fort taux d'expression de BAX est généralement associé à un pronostic favorable dans plusieurs cancers. Selon Zhan et al, l'expression de BAX est retrouvée sélectivement dans les cellules enclines à l'apoptose. Les cellules, qui présenteraient une expression élevée de BAX, pourraient être celles visées par les processus apoptotiques, en raison de leur instabilité génétique (39). Dans l'étude de Shailaja et al., les taux de positivité pour BAX des groupe MBN (50%) et LPB (56,61%) ne présentent pas de différence significative. La différence de l'expression positive de BAX n'est pas significative non plus chez De Sousa et al. qui rapportent un taux positif de BAX de 50% dans le groupe LPB et de 66,67% dans le groupe CE. On note que l'expression positive de BAX chez les patients atteints du LPB est proche dans les 2 études (39,43). Bien que BAX et BCL-2 soient fortement associées à l'apoptose, aucune corrélation significative n'a pu être observée entre ces 2 protéines. Shailaja et al. expliquent cette constatation par l'existence de différents mécanismes de régulation de l'apoptose.

#### V.2.1.3. Survivine

La survivine est une protéine qui appartient à la famille des IAP (protéines inhibitrices de l'apoptose de l'anglais *Inhibitor of Apoptosis Protein*). Elle régule la division cellulaire notamment l'inhibition de l'apoptose par le biais de différentes voies (45). Elle est fréquemment surexprimée dans les cancers, à l'inverse des tissus physiologiques et différenciés. Le LPB étant associé à l'apoptose des cellules épithéliales supra-basales, l'étude de la survivine peut se révéler utile pour comprendre son potentiel malin et sa TM (46). Toutefois, l'expression de la survivine chez les patients atteints de LPB, est peu étudiée. Il serait intéressant de pousser l'investigation dans ce sens afin de savoir si l'état pathologique de la muqueuse à l'origine du LPB exerce une influence quelconque sur l'expression de la survivine (45). Les altérations qui

existent dans le LPB pourraient perturber l'équilibre homéostatique des cellules épithéliales à l'origine d'une rupture de la balance entre prolifération cellulaire et apoptose. La survivine joue un rôle double et central dans la survie cellulaire : elle contrôle la division cellulaire et interagit avec de nombreuses caspases pour inhiber l'apoptose. Actuellement, les études se sont focalisées sur la relation entre survivine et CE. Une seule s'est intéressée à l'expression de la survivine dans le LPB (47).

D'après la littérature, la survivine est rarement exprimée dans la MBN. Pourtant, Chaiyarit et al. (45) rapportent l'expression positive de la survivine dans la MBN du groupe contrôle. Ils l'expliquent par l'existence de biais de confusion (techniques d'extraction, systèmes de détection...) qui pourraient perturber les résultats. Plus étonnant, les mêmes auteurs notent une expression réduite de la survivine dans l'épithélium de patients atteints de LPB en comparaison avec celui des sujets sains. Santarelli et al. (47) évaluent l'expression de la survivine selon la forme clinique de LPB : les résultats de la coloration immunohistochimique révèlent un marquage cellulaire plus élevé dans le LPB kératosique que dans le LPB atrophique. Dans le LPB, il semble que survivine ait pour fonction la régulation la division cellulaire plutôt que l'inhibition de l'apoptose. Dans cette étude, les cas de LPB atrophiques étudiés intégraient des formes érosives où la destruction de l'épithélium conduit à une expression réduite de la protéine. Ces différences d'expression de la survivine entre MBN et LPB s'accordent avec les découvertes précédentes. Elles tendent à confirmer que la survivine est nécessaire à l'équilibre homéostatique cellulaire, à la fois dans la régulation du cycle et dans la capacité de survie des kératinocytes épithéliaux face au processus apoptotique (47). Dans l'étude de Suganya et al. (46), la survivine était plus communément marquée dans les cellules épithéliales des tissus atteints de LPB (coloration nucléaire intense) ; cette expression signe une inhibition de l'apoptose et pourrait servir de marqueur biologique de la TM. L'expression spécifique de la survivine associée à son importance dans les processus apoptotique et de division cellulaire font de cette molécule un marqueur utile pour traduire un potentiel malin (46). Une découverte récente attribue un nouveau rôle biologique à la survivine : elle serait impliquée dans l'immunobiologie des lymphocytes T. Cette hypothèse pourrait avoir un impact clinique réel sur les thérapeutiques futures : l'utilisation d'antagonistes de la survivine permettrait de bloquer l'expansion des lymphocytes T chez les sujets atteints de LPB (45).

## V.2.2. Biomarqueurs de la prolifération et de la régulation du cycle cellulaire

La prolifération cellulaire est un processus biologique extrêmement important pour tous les organismes vivants. Lors de la progression maligne, le contrôle de ce processus est dérégulé (65). La perturbation des régulateurs du cycle cellulaire est un processus potentiellement impliqué dans la TM. Les études que nous avons sélectionnées se sont principalement concentrées sur les rôles de Ki67 (5 études), p16 (4 études), p21 (2 études), CDK4 (2 études) et PCNA (2 études).

### V.2.2.1. PCNA et Ki67<sup>INK 4A</sup>

Le *proliferating cell nuclear antigen* (PCNA) a été retrouvé à 2 reprises au cours de notre revue (43,65). De par son expression, cet antigène permet d'évaluer l'aspect prolifératif d'une lésion : une augmentation significative de la prolifération cellulaire se produit au cours de la progression maligne dès les premiers stades dysplasiques et jusqu'au CE. Dans le rapport de Sheelam et al. (65), les valeurs d'expression de PCNA sont significativement différentes et croissantes selon les groupes étudiés (MBN, LPB, CE) ( $p=0,035$ ). En revanche, l'expression isolée de la PCNA dans le CE n'est pas significative ( $p=0.355$ ). En comparant les 3 groupes, De Sousa et al. (43) font le même constat : ils relèvent un taux de PCNA dans le LPB statistiquement inférieur à celui du CE. Ils complètent leur analyse par une corrélation positive entre BAX et PCNA ( $r^2 = 0.94$ ) : dans les cas où l'expression de PCNA est plus élevée, l'expression de BAX l'est également. Cela crée un mécanisme compensatoire efficace puisque la BAX a une forte action pro-apoptotique (43).

Le Ki67 est lui aussi considéré comme un marqueur de la prolifération cellulaire. De même que pour le PCNA, son expression cellulaire croît proportionnellement avec l'évolution maligne de la lésion (82). Dans leur étude, Kumar et al (60) évaluent l'expression du Ki67 dans 3 groupes d'études : patients sains, sujets atteints de LPB et sujets atteints de leucoplasie. Ki67 est significativement plus élevé chez les individus atteints de leucoplasie (100%) ou de lichen plan (86,7%) que dans les échantillons normaux (20%). Ces résultats significatifs ( $p < 0.001$ ) révèlent le potentiel malin du LPB. L'analyse de Zaragaran et al. (59) converge dans ce sens. Elle relève un taux croissant de Ki67 dans ses groupes d'étude MBN, LPB et CE. Elle met en évidence une différence significative de l'expression de Ki67 entre le LPB ( $13.88 \pm 2.45\%$ ) et le CE ( $41.22 \pm 7.31\%$ ). De même, Shailaja et al. (39) remarquent une positivité significativement plus élevée du marqueur dans le LPB comparé à la MBN (73,2% contre 20% respectivement). Les auteurs attribuent ce résultat aux actions répétées de l'activité cellulaire sur les tissus, à l'origine d'une prolifération intense. La dégradation du fonctionnement

physiologique de la p53 pourrait être également impliquée dans le phénomène. Dans leur étude, Shailaja et al., Fakhrjou et Seyed Tchouchouni (40) montrent l'existence d'une forte association entre Ki67 et p53 : 100% des cas de CE sont positifs à l'expression combinée des 2 molécules. Le score est moins élevé dans le LPB mais reste pertinent : 80% des effectifs sont positifs.

Au vu des résultats énoncés ci-dessus, Ki67 serait un marqueur utile du potentiel malin du LPB. Cependant, la littérature scientifique reste prudente et ne confirme pas encore cette hypothèse. L'augmentation de la prolifération cellulaire au sein du LPB peut être une tentative de préservation tissulaire et constituerait un processus de défense. Dans leur cohorte LPB, De Sousa et al. (43) constatent que plus le taux de PCNA est important, plus l'expression de BAX est élevée. Par conséquent, dans le LPB et au cours d'une intense prolifération cellulaire, certains mécanismes liés à la prolifération pourraient cibler et éliminer les cellules endommagées. L'activité carcinomateuse du tissu lésé serait minimisée.

#### V.2.2.2. P16, P21 et les CDKs

Le cycle cellulaire est régi par l'action des CDKs et de leurs principaux inhibiteurs dont font partie la p16 et la p21, toutes deux protéines suppresseurs de tumeur.

Les CDKs s'associent aux *cyclin proteins* : la CDK4 et la CDK6 s'associent à la *cyclin protein D* et forment un complexe (cyclinD-CDK4-CDK6). La protéine p16 est impliquée dans la réponse anti-tumorale par son action répressive sur le complexe cyclinD-CDK4-CDK6 : elle engendre une inhibition du cycle cellulaire. Une expression accrue de p16 a été retrouvée dans les cellules sénescents ; par conséquent, on suppose que la p16 pourrait être responsable de l'induction de la senescence cellulaire, empêchant ainsi la TM. Par un mécanisme similaire, la protéine p21 est également responsable de l'arrêt du cycle cellulaire (son action inhibe l'activité du complexe CDK2-CDK4).

Les mutations génétiques qui affectent les complexes CDKs sont impliquées dans la genèse de certains processus malins néoplasiques susceptibles d'agir en faveur du phénomène de prolifération cellulaire (66).

Poomsawat et al. (62) évaluent l'expression des protéines CDK4, CDK6 et p16 dans les lésions du LPB. En comparant leur expression à celle de la MBN, ils trouvent que leur taux de positivité est statistiquement supérieur à celui du groupe de patients sains ( $p=0,0164$  et  $p=0,0005$  respectivement). Dans la MBN, l'expression de p16 est nulle. Aucune cellule n'est marquée positivement. Cette absence de réaction positive dans la MBN se retrouve également

dans 3 autres études s'intéressant à p16. En revanche, la surexpression de CDK4 dans le LPB suggère que la prolifération cellulaire augmente.

Dans l'étude de Goel et al. (64), les deux tiers des échantillons (43/60) expriment simultanément p16 et cdk4. Ils supposent donc qu'il existe une corrélation significative entre le taux de CDK4 et celui de p16 dans le LPB. Des études précédentes font état de résultats similaires, renforçant ainsi cette hypothèse. L'existence d'une boucle de rétroaction positive entre p16 et CDK4 pourrait expliquer cette corrélation. La protéine p16 régule négativement l'action de CDK4 provoquant ainsi l'arrêt du cycle cellulaire et autorisant la réparation de l'ADN. Les cellules trop abimées pour être réparées sont alors destinées à la sénescence programmée. L'interruption du cycle (ou sénescence cellulaire) induite par p16 dans les tissus atteints de LPB contribuerait de ce fait au processus physiologique contre la dégénérescence maligne.

Le taux de TM des leucoplasies orales est plus élevé que celui du LPB. Dans les lésions leucoplasiques orales et contrairement à celles du LPB, on trouve une surexpression de CDK4 mais aucun changement quant à l'expression de p16. On peut donc supposer qu'une perte d'expression de p16 corrélée à une surexpression de CDK4 dans le LPB soit le signe précurseur de la TM d'une lésion.

L'analyse de l'expression combinée p16 et CDK4 serait un outil utile dans la détection précoce de la TM du LPB (64).

Le taux d'altération de p16 (entre 25% et 83%) impliquée dans les cancers de la tête et du cou est un sujet encore controversé qui mérite des investigations plus poussées.

Concernant p21, l'augmentation progressive de son taux d'expression dans la MBN, le LPB et le CE semble confirmer l'existence d'un lien entre cette protéine et la carcinogénèse (42,66). Les cytokines et les cellules inflammatoires présentes dans le stroma juxta lésionnel sont susceptibles de stabiliser les protéines p21 et p53, à l'origine du développement tumoral (66).

### V.2.3. Les facteurs de remodelage tissulaire

Les métalloprotéases matricielles (MMPs de l'anglais *matrix metalloproteinases*) sont des enzymes libérées par les fibroblastes, neutrophiles et macrophages. Elles sont impliquées dans les processus inflammatoire et malin à travers différents mécanismes : elles favorisent l'angiogénèse en régulant le VEGFR (*vascular endothelial growth factor receptor*) et perturbent l'action des cellules NK (*natural killers*) (82). Les MMPs sont responsables d'un large éventail d'évènements protéolytiques (67) : elles sont capables de digérer la matrice extracellulaire et les composants de la membrane basale (48).

On classe les MMPs en 4 groupes principaux : les collagénases (MMP-1, MMP-8, MMP-13, MMP-18), les gélatinases (MMP-2, MMP-9), les stromélysines (MMP-3, MMP-10) et les métalloprotéases liées à la membrane (MMP-14, MMP-15, MMP-16, MMP-17, MMP-24 MMP-25) (48).

Au cours du processus inflammatoire, les MMPs sont régulées par les cytokines et autres médiateurs pro-inflammatoires. On sait que les MMPs altèrent la membrane basale dans le cadre du LPB. Zou et al. suggèrent que les dommages font habituellement suite aux lésions engendrées par des MMPs telles que MMP-2, MMP-3, MMP-9. Celles-ci sont à l'origine de la rupture de liaison du collagène de type IV, de la stromélysine, et de la laminine (68).

Les MMPs les plus rapportées au cours de notre étude sont la MMP-3 (3 études), la MMP-2 (2 études) et la MMP-9 (2 études).

#### V.2.3.1. MMP-3

La MMP-3 est une expression de la stromélysine. Elle est exprimée par les kératinocytes, les fibroblastes et les chondrocytes (49) qui dégradent certains composants matriciels non collagèneux. On sait que la MMP-3 joue un rôle dans l'oncogenèse et qu'elle est exprimée dans le CE. Par le passé, les études d'immunohistochimie ont retrouvé la MMP-2 et la MMP-3 dans l'épithélium du LPB (48). Depuis, on s'intéresse plus particulièrement aux techniques d'analyses basées sur les fluides biologiques : Farzin et al. (48) et Agha-Hosseini et al. (49) ont tous les deux abordé la concentration salivaire de la MMP-3 par la technique ELISA. Farzin et al. mesurent la quantité de MMP-3 dans le sérum du LPB et la comparent à celle des individus sains : chez les patients atteints de LPB, le niveau de MMP-3 est plus élevé que chez les contrôles sains. En revanche la différence statistique qu'ils mettent en évidence n'est pas significative. Agha-Hosseini et al. mesurent le niveau de MMP-3 dans la salive et le sérum de patients atteints de LPB et le comparent à celui des patients atteints de CE. La concentration de MMP-3 dans le sérum se révèle significativement plus élevée chez les patients atteints de CE que chez ceux souffrant de LPB. Ces deux études montrent qu'il existe une différence significative de la concentration de MMP-3 selon le type clinique de LPB (forme érosive ou réticulaire) (48,49). La littérature estime que la forme érosive du LPB est plus exposée à la TM que la forme réticulaire. Les résultats de Farzin et al. et Agha-Hosseini et al. appuient cette théorie. L'équipe scientifique de Mazzarella et al. va plus loin : une présence récurrente de MMP-3 dans le LPB pourrait être le signal d'une TM. La surveillance salivaire du taux de MMP-3 deviendrait donc une modalité chez les patients atteints de LPB (49). Muniz et al. (50) sont d'un avis différent. Ils énoncent en 2015 qu'aucune association entre MMP-3 et AOPM n'a été étayée (50). Il est admis que la concentration en MMP-3 augmente dans la salive des patients

souffrant de CE par rapport aux groupes contrôles. Encore peu d'études évaluent les marqueurs tumoraux salivaires de patients affectés par le CE. Des recherches plus poussées sur les fluides biologiques et de nouveaux groupes d'études (dysplasie, leucoplasie et LL) sont nécessaires pour déterminer le rôle de MMP-3 dans le processus de la TM (49).

#### V.2.3.2. MMP-2 et MMP-9

La première étude explorant la relation LPB et MMPs a été réalisée par Giannelli et al. en 1996 (48). Plus récemment, en 2007, Patel et al. font état d'une expression augmentée de MMP-2 et de MMP-9 dans le CE lorsqu'on le compare à une muqueuse saine. L'article de Chen et al. (67) retrouve une corrélation similaire : la MMP-2 et la MMP-9 sont exprimées plus fortement dans les cellules cancéreuses issues du LPB. Cela implique que ces MMPs (MMP-2 et MMP-9) pourraient s'exprimer à partir de cellules cancéreuses. Le niveau de MMP-9-mRNA pourrait servir de marqueur biologique de la TM sur un site atteint de dysplasie orale. Zou et al. suggèrent que les cellules T altérées du LPB potentialisent l'activité de la MMP-9 à l'origine de la rupture des liaisons de collagène de type IV. Par conséquent, la membrane basale est endommagée et ne maintient plus les signaux de survie des kératinocytes ce qui déclenche l'apoptose. Le LPB de type érosif montre un taux de MMP-9 plus élevé que les autres formes cliniques (non significatif) (68). Le taux de MMP-9 est significativement plus élevé dans le CE issu de lésions préexistantes que dans le LPB de type atrophique (67). La lésion de la lame basale induite par MMP-9 pourrait initier le processus d'apoptose des kératinocytes et faciliter la migration des LT CD8+ cytotoxiques dans l'épithélium où ils entretiendraient l'apoptose. La MMP-9 pourrait avoir un rôle déterminant dans l'étiopathogénie de la maladie et les nouvelles thérapies du LPB pourraient intégrer son inhibition (68). Ces propositions sont cohérentes avec l'analyse de Chen et al. qui relève une augmentation des taux moyens de MMP-2 et MMP-9 dans les échantillons de LPB atrophique et CE dérivé du LPB comparé à ceux relevés dans la MBN et chez les patients atteints de LPB non-atrophique.

En conclusion, la surexpression de la MMP-2 et de la MMP-9 dans le CE issu du LPB atrophique laisse à penser que les MMPs pourraient avoir une place importante dans la carcinogénèse. L'expression accrue des MMPs (plus particulièrement la MMP-9) dans le LPB atrophique pourrait justifier leur rôle de marqueurs de la TM. Cela suggère également que la forme atrophique du LPB présente un potentiel malin supérieur aux autres formes cliniques. La MMP-9 jouerait un rôle clé dans les premiers stades de la dégénérescence maligne. Enfin, la surexpression de la MMP-9 est fortement corrélée à la présence de p53 mutée : les MMPs sont des cibles de la p53 sujettes à une répression de leur transcription tandis que la p53 mutée favorise leur expression (67).

#### V.2.3.3. ET-1

L'endothéline-1 (ET-1) est un peptide principalement produit par les cellules endothéliales. Elle joue un rôle physiologique de régulateur de la tonicité vasculaire (69). Des taux accrus d'ET-1 ont été rapportés dans des prélèvements de CE (70). En stimulant les facteurs angiogéniques tel que le VEGF, il semble que l'ET-1 favorise le développement tumoral et l'expansion métastatique (69).

Dans leur étude, Nosratzehi et al. (69) mettent en évidence un niveau moyen d'ET-1 supérieur dans le groupe de patients atteints de CE comparé au niveau relevé chez le groupe contrôle (163.98 pg/mL et 137.19 pg/mL respectivement) (69). Il en va de même pour la cohorte de Cheng et al. (70) dont les patients affectés par le carcinome présentent un taux moyen plus élevé d'ET-1 ( $13.51 \pm 14.4$  pg/mL) que celui du groupe témoin ( $4.529 \pm 3.73$  pg/mL). Les résultats significatifs de ces 2 auteurs semblent conforter l'hypothèse que l'ET-1 puisse être utilisée comme marqueur biologique du CE. Par contre, Cheng et al. suggèrent dans leur comparaison du taux d'ET-1 salivaire qu'il n'existe pas de différence significative entre le niveau moyen du groupe de patients atteints par le LPB et celui des patients sains. Ce résultat s'oppose à celui obtenu par Nosratzehi et al. qui attribuent cette divergence à l'effectif des échantillons. Bien que l'ET-1 puisse jouer un rôle important dans le développement du CE, certains auteurs considèrent que son marquage salivaire reste insuffisant pour déterminer le stade néoplasique ou la progression carcinogène. Il serait utile de hiérarchiser les lésions à potentiel malin par leur degré de sévérité et d'augmenter le nombre de prélèvements pour confirmer cette hypothèse (69).

#### V.2.4. Facteurs liés à l'inflammation et à l'immunité

##### V.2.4.1. COX-2

L'inflammation joue un rôle très important dans la carcinogenèse des maladies chroniques auto-immunes. L'expression de l'isoforme 2 de l'enzyme cyclooxygénase (COX-2) est un événement physiologique du processus inflammatoire : la COX-2 intervient dans la réparation des tissus en favorisant l'angiogenèse, la prolifération et la différenciation cellulaire. Cependant, lorsque l'inflammation devient chronique et persistante, son effet est préjudiciable. Ce phénomène inflammatoire est fréquemment impliqué dans le cancer de la cavité orale et il semblerait que les polymorphismes délétères de la COX-2 puissent être impliqués dans la TM du LPB et des LL. Dans les cellules épithéliales normales, l'expression de la COX-2 est minimale. Il est établi que la surexpression de la COX-2 est un événement précoce de la

dégénérescence cellulaire. Les niveaux intenses de COX-2 retrouvés dans les lésions à potentiel malin participent au développement et à la promotion carcinogène (35).

Arreaza et al. (35) se sont penchés sur l'expression immunohistochimique de la COX-2 issue de prélèvements de LPB et de LL. Ils ont mis en évidence une différence significative ( $p=0,035$ ) de l'expression cellulaire de la molécule avec des taux respectifs de 81% et 53% positifs au marqueur. Ces résultats contredisent ceux de Cortés et al. qui attribuent aux LL le plus fort taux exprimé de COX-2. Ces constatations sont en faveur d'un suivi clinique complet des lésions de LPB d'aspect réticulaire, bien que plusieurs études considèrent le type érosif du LPB à plus haut risque de TM.

Parallèlement à l'IHC, l'étude de la COX-2 peut utiliser les techniques RT-PCR et Western-Blot. Les travaux de Danielsson et al. (51) semblent largement privilégier l'analyse par RT-PCR car sur les 40 échantillons de MBN et LPB testés en IHC, 4 n'ont pas pu être analysés. Aucune donnée statistique relative à la significativité des résultats énoncés n'est toutefois relevée.

Les recherches de Li et Cui (52) sur la COX-2 rapportent, au même titre que celles Danielsson et al., l'absence totale d'expression du marqueur dans les tissus sains. Lorsqu'ils comparent l'expression de la COX-2 chez les sujets sains et ceux atteints de LPB, la différence d'expression entre les 2 groupes est non-significative. Les résultats de Li et Cui montrent l'intérêt potentiel de tester les sujets atteints de CE : l'expression de la COX-2 dans le groupe du CE est significativement plus élevée que celle des autres groupes (MBN et LPB). En plus de l'IHC, ils utilisent la RT-PCR pour étudier l'expression combinée de la MMP-7 (MMP-7 mRNA) et de la COX-2 (COX-2 mRNA). Ils relèvent une corrélation positive significative entre CE et l'expression combinée de COX-2/MMP-7. Cette dernière pourrait donc servir de marqueur biologique de la TM du LPB.

Contrairement aux résultats des précédents auteurs, Chankong et al. (53) retrouvent l'expression de la COX-2 dans tous les échantillons de tissus analysés (MBN et LPB). Ils notent une différence d'expression par l'intensité de la coloration : la coloration est plus intense dans l'épithélium du LPB que dans celui du tissu sain ( $p<0,001$ ). L'expression de COX-2 chez le patient atteint de LPB est significativement plus élevée que celle du patient sain. Cette constatation est conforme aux résultats d'études précédentes.

La recherche thérapeutique en faveur de l'utilisation d'inhibiteurs spécifiques de la COX-2 est prometteuse et permettrait de prévenir la transformation éventuelle des lésions à potentiel malin (35).

#### V.2.4.2. 8-OHdG

L'évaluation du 8-hydroxy-2-désoxyguanosine (8-OHdG) est un facteur important dans l'analyse des dommages oxydatifs de l'ADN (54). De l'hydroxyle et de l'oxygène singulet sont libérés après une exposition à une radiation, aux ultra-violets, ou aux ROS (dérivés réactifs de l'oxygène de l'anglais *reactive oxygen species*) et RNS (dérivés réactifs de l'azote de l'anglais *reactive nitrogen species*). Une réaction photodynamique s'en suit responsable de la 8-hydroxylation de la base guanine qui forme le complexe 8-OHdG (55). On estime que le 8-OHdG participe à l'initiation et la promotion de la carcinogénèse (54). Les études de Kaur et al. (55) et Agha-Hosseini et Mirzaii-Dizgah (54) ont toutes les deux mis en évidence une différence significative du taux moyen de 8-OHdG dans leurs échantillons ( $p < 0,05$ ). Dans les 2 études, les deux groupes confondus de patients atteints de LPB et de CE présentent une concentration moyenne de 8-OHdG plus élevée que les patients sains. De plus, les niveaux salivaires du marqueur sont statistiquement les plus élevés chez les patients atteints de CE. À l'inverse, les échantillons de MBN présentent les taux les plus faibles (54,55). Ces résultats rejoignent les précédents rapports qui exposaient déjà des concentrations élevées de 8-OHdG dans le sérum et les urines de patients atteints de CE. Ces nouvelles mesures salivaires semblent conforter l'idée que le 8-OHdG pourrait être un biomarqueur utile dans la détection du CE et l'indication d'un pronostic (54).

#### V.2.4.3. MDA

La peroxydation lipidique désigne les dommages cellulaires causés par les ROS et RNS sur les phospholipides membranaires (55). Elle provoque un remaniement fonctionnel et structurel de la membrane cellulaire qui aboutit à la synthèse d'un agent cytotoxique : le malondialdéhyde (MDA) (55). Le dosage du MDA permet de définir la sévérité du processus de peroxydation des lipides membranaires et par conséquent d'objectiver le degré d'atteinte cellulaire. On considère qu'une augmentation de l'activité de peroxydation lipidique évoque une réaction inflammatoire et immune (56). Dans leur rapport, Kaur et al. (55) relèvent un niveau salivaire de MDA significativement supérieur dans le groupe de patients atteints du CE ( $p < 0,05$ ). Leur analyse concomitante de la vitamine C, de la vitamine E mais essentiellement du 8-OHdG leur permet d'établir une corrélation significative entre le taux de 8-OHdG et celui de MDA ( $p < 0,001$ ). Par ailleurs, ils montrent qu'une approche combinée de ces marqueurs permet d'accroître significativement leur sensibilité et leur spécificité dans la détection des tissus cancéreux. On évalue cette sensibilité et cette spécificité à 82% et 81% respectivement contre des valeurs inférieures ou égales à 80% lorsque les marqueurs sont recherchés individuellement (55). Pour appuyer leurs conclusions, Agha-Hosseini et Mirzaii-Dizgah (54)

vont plus loin dans leur analyse et définissent un rapport TAC/MDA qui permet d'évaluer l'équilibre entre statut oxydant et statut anti-oxydant. Ils rapportent un ratio significativement plus faible chez les patients atteints de cancer que chez ceux atteints de LPB ( $p=0,044$ ) ; le taux du groupe de patients LPB étant lui-même inférieur à celui des sujets non impliqués dans la maladie. Les résultats de Lopez-Jornet et al (56) s'accordent avec ceux de Kaur et al. et Agha-Hosseini et Mirzaii-Dizgah dans leurs conclusions : lorsque le mécanisme de défense anti-stress oxydant est perturbé, la production de ROS est favorisée et par conséquent l'activité péroxydative des phospholipides membranaires est potentialisée. Cela entraîne l'augmentation de la production de MDA à l'origine d'un déséquilibre dans la balance oxydation-réduction. La plus forte concentration de MDA dans les groupes de patients LPB et CE suggère que les individus affectés par la maladie présentent un risque accru de développer un cancer (56). Toutefois, les mécanismes par lesquels le LPB initie le développement du CE n'ont toujours pas été établis et les études retenues dans notre discussion présentent des limites (les mesures ont été effectuées sur de la salive non-stimulée). Augmenter les échantillons et poursuivre les recherches en y intégrant des facteurs extérieurs (environnementaux, tabac, alcool...) est nécessaire pour mieux appréhender la relation entre le MDA, le 8-OHdG et le CE (55).

#### V.2.4.4. TAC et TAA

Le TAC (capacité antioxydante totale de l'anglais *total anti-oxydant activity*) et le TAA (activité antioxydante totale de l'anglais *total anti-oxydant capacity*) sont deux notions similaires abordées respectivement dans les études de Agha-Hosseini et Mirzaii-Dizgah et de Lopez-Jornet et al. Le TAC et le TAA sont déterminés par la capacité de réduction salivaire du  $Fe^{3+}$  en  $Fe^{2+}$  (54,56). Dans le corps, il existe un mécanisme antioxydant qui permet le maintien de l'équilibre entre l'oxydation et la réduction. La rupture de cet équilibre pourrait conduire à une augmentation des dégâts causés directement par les ROS (54). Le TAC et le TAA permettent d'évaluer le fonctionnement du système de défense anti-stress oxydant (56) : plusieurs maladies ont d'ores-et-déjà été corrélées à un déséquilibre oxydation-réduction (54). Si le TAC et le TAA traduisent l'existence d'un état pathologique, leur relevé dans les fluides corporels pourrait servir de biomarqueur capable à la fois de diagnostiquer une pathologie chronique et de faciliter sa surveillance clinique. À travers leur étude, Lopez-Jornet et al. (56) mettent en évidence un taux moyen de TAA statistiquement inférieur chez les patients atteints de LPB ( $567 \pm 89.7 \mu\text{mol/mL}$ ) que chez les patients sains ( $591 \pm 103 \mu\text{mol/mL}$ ). Agha-Hosseini et Mirzaii-Dizgah (54) relèvent eux aussi un taux moyen de TAC inférieur chez les patients atteints de CE comparé au taux du groupe contrôle ( $p < 0,05$ ). Ces observations suggèrent qu'il

existe un déséquilibre du stress oxydant chez les patients atteints de CE et de LPB. Le LPB favoriserait donc le risque de développer un cancer par une baisse de la réponse anti-stress oxydant (54).

#### V.2.4.5. CD44

La CD44 est une glycoprotéine de surface qui joue le rôle d'un récepteur membranaire capable d'arbitrer le chimiotactisme et l'adhésion cellulaire (47). Elle est responsable de l'adhésion cellule-cellule et cellule-matrice extracellulaire. Présente sous la forme d'une vingtaine d'isoformes différentes, elle appartient à la famille des molécules d'adhérence cellulaire (71). Zargaran et al. (71) ont étudié l'isoforme standard du CD44 (CD44s) et ne sont pas parvenus à trouver de corrélation entre la protéine et la TM du LPB. Dans un autre article (47), Santarelli et al. (47) ont recherché la différence d'expression de CD44 chez les patients atteints de LPB érosif et ceux affectés de LPB réticulaire. S'ils ne parviennent pas à déceler une différence significative de l'expression du récepteur dans ces 2 groupes, ils notent tout de même une expression plus élevée du marqueur chez les patients affectés par le LPB comparée à celle des sujets sains. On suppose qu'un dysfonctionnement des molécules d'adhésion joue un rôle important et précoce dans le développement du cancer (71).

Des investigations ultérieures seraient utiles pour clarifier le rôle de ces protéines impliquées dans la pathogénie du LPB et sa TM (47).

#### V.2.5. Les cellules souches cancéreuses

Un nombre croissant de publications laissent entendre que les cellules souches cancéreuses (CSC) sont impliquées dans l'initiation, la progression et la promotion du cancer ORL. Les CSC peuvent être identifiées et isolées à partir de l'expression de certains marqueurs spécifiques dont l'aldéhyde désydrégénase (ALDH). L'isoforme 1 de l'aldéhyde désydrégénase (ALDH1) représente un marqueur des CSC impliquées dans les tumeurs solides. Xu et al. (72) ont retrouvé que l'expression de l'ALDH-1 est exprimée de façon significative ( $p < 0,05$ ) et croissante chez les patients atteints du LPB et de CE. L'étude de 2 cohortes distinctes (LPB non transformé et LPB transformé) révèle que l'intensité d'expression de l'ALDH-1 reflète la transformation progressive du LPB en CE (72). Mansourian et al. (73) comparent trois groupes, patients LPB réticulaire ( $n=9$ ), patients LPB érosif ou ulcéreux ( $n=21$ ) et témoins ( $n=30$ ). Ils montrent que la quantité salivaire d'ALDH1 est significativement augmentée ( $p=0,019$ ) chez les patients qui présentent une forme érosive ou ulcéreuse par rapport au groupe réticulaire. Il n'existe, par contre, pas de différence significative entre LPB et sujets sains. Ces résultats contradictoires ne confortent donc que partiellement ceux de Xu

et al. Ils pourraient appuyer le rôle de l'ALDH-1 en tant que marqueur pronostic dans la détection et l'évolution du CE. L'activité de l'ALDH pourrait être à la fois impliquée dans les cellules souches physiologiques et les CSC. L'exploitation future et l'analyse des différentes isoformes de l'ALDH permettront de souligner les différences entre l'ALDH des cellules normales et l'ALDH des cellules issues du LPB (73).

Pour terminer, la figure 10 répertorie les marqueurs biologiques non-récurrents non développés au cours de ce travail (36,38,45,47,50,52,55,62,65,67,68,71,83–100).

Études/Marqueurs	Auteur	Année	Population étudiée	Technique d'analyse	Détection du marqueur			
					MBN	LPB	CE	LL
MT1-MMP	Chen et al.	2008	11 MBN, 27 LPB, 15 CE	IHC	+	+	+	
TIMP-2	Chen et al.	2008	11 MBN, 27 LPB, 15 CE	IHC	+	+	+	
TGF- $\beta$ 1	Chen et al.	2008	11 MBN, 27 LPB, 15 CE	IHC	+	+	+	
Hsp 90	Chaiyarait et al.	2009	29 MBN, 29 LPB	IHC	+	+		
Smad 3	Danielsson et al.	2010	10 MBN, 22 LPB, 8 CE	IHC	+	+	+	
BUBR1	Hsieh et al.	2010	9 MBN, 16 LPB, 43 CE	IHC	-	+	+	
Podoplanin	Shi et al.	2010	110 LPB, 9 CE	IHC		+	+	
ABCG2	Shi et al.	2010	110 LPB, 9 CE	IHC		+	+	
Perforin	Costa et al.	2011	10 MBN, 10 LPB, 13 CE	IHC	+	+	+	
Granzyme B	Costa et al.	2011	10 MBN, 10 LPB, 13 CE	IHC	+	+	+	
MAGE-A Ag	Krauss et al.	2011	64 MBN, 26 LPB, 41 CE	IHC	-	-	+	
Cdk6	Poomsawat et al.	2011	10 MBN, 23 LPB	IHC	+	+		
Zinc	Ayinampudi et Narsimhan	2012	6 MBN, 5 LPB, 10 CE	Spectrométrie de masse	+	nd	+	
Cuivre	Ayinampudi et Narsimhan	2012	6 MBN, 5 LPB, 10 CE	Spectrométrie de masse	+	nd	+	
bFGF	Gorugantula et al.	2012	29 MBN, 58 LPB, 24 CE	ELISA	+	+	+	
MDM2	Alves et al.	2013	5 MBN, 65 LPB, 19 CE	IHC	+	+	+	
SUMO-1	Alves et al.	2013	5 MBN, 64 LPB, 19 CE	IHC	+	+	+	
TNFalpha	Juretic et al.	2013	19 MBN, 19 LPB, 19 CE	ELISA	+	+	+	
IL-6	Juretic et al.	2013	19 MBN, 19 LPB, 19 CE	ELISA	+	+	+	
MMP-7	Li et Cui	2013	10 MBN, 33 LPB, 38 CE	IHC	-	+	+	
Bmi-1	Ma et al.	2013	10 MBN, 87 LPB, 6 CE	IHC	-	+	+	
Acétaldéhyde	Marttila et al.	2013	30 MBN, 24 LPB+LL, 30 CE	CPG	+		+	+
p-akt	Prodromidis et al.	2013	10 MBN, 40 LPB, 10 CE	IHC	-	+	+	
p-mTOR	Prodromidis et al.	2013	10 MBN, 40 LPB, 10 CE	IHC	-	+	+	
Phospho-ps6	Prodromidis et al.	2013	10 MBN, 40 LPB, 10 CE	IHC	+	+	+	
C-MYC	Segura et al.	2013	9 MBN, 11 LPB	IHC	+	+		
CD133	Sun et al.	2013	10 MBN, 100 LPB, 6 CE	IHC	-	+	+	
TIMP-1	Al-Rawi et al.	2014	6 MBN, 28 LPB, 6 CE	IHC	+	+	+	
TIMP-9	Al-Rawi et al.	2014	6 MBN, 28 LPB, 6 CE	IHC	+	+	+	
SCCA	Czerninski et al.	2014	6 MBN, 15 LPB, 9 CE	ELISA	nd	-	+	
EGF	Agha-Hosseini et al.	2015	27 MBN, 27 LPB, 27 CE	ELISA	+	+	+	
MMP13	Agha-Hosseini	2015	20 LPB, 30 CE	ELISA	+	+	+	
Gal 1	Muniz et al.	2015	13 MBN, 20 LPB, 40 CE	IHC	+	+	+	
Gal 3	Muniz et al.	2015	13 MBN, 20 LPB, 40 CE	IHC	+	+	+	
Gal 9	Muniz et al.	2015	13 MBN, 20 LPB, 40 CE	IHC	+	+	+	
Osteopontine	Santarelli et al.	2015	15 MBN, 30 LPB	IHC	-	+		
Vitamine C	Kaur et al.	2016	40 MBN, 40 LPB, 40 CE	HPLC	+	+	+	
Vitamine E	Kaur et al.	2016	40 MBN, 40 LPB, 40 CE	HPLC	+	+	+	
Cathepsin K	Siponen et al.	2016	14 MBN, 25 LPB	IHC	+	+		
Cav 1	Jaafari-Ashkavandi et	2017	24 LPB, 23 CE	IHC		+	+	
Cathepsin B	Satelur et al.	2017	10 MBN, 50 LPB, 10 CE	IHC	+	+	+	
ROS	Tvarijonavičiute et al.	2017	31 MBN, 20 LPB	Chimiluminescence	+	+		
CRP	Tvarijonavičiute et al.	2017	31 MBN, 20 LPB	Dosage	+	+		
VEGF	Sheelam et al.	2018	10 MBN, 10 LPB, 30 CE	IHC	+	+	+	
CD34	Sheelam et al.	2018	10 MBN, 10 LPB, 30 CE	IHC	+	+	+	
B-Catenin	Zargaran et al.	2018	20 LPB, 20 CE	IHC		+	+	

Figure 10 : tableau des marqueurs biologiques retrouvés dans 1 seule étude

## VI. Présentation de cas



Figure 11 : Femme de 71 ans, sans antécédents médicaux. Consulte pour des lésions blanches présentes et connues depuis plusieurs années et non prises en charge. L'examen retrouve des lésions kératosiques multifocales pour lesquelles le diagnostic de LPB est confirmé par examen anatomo-pathologique. Présence d'un foyer inhomogène secteur 1 dont l'histologie sera en faveur d'un CE (collection du Dr Campana).

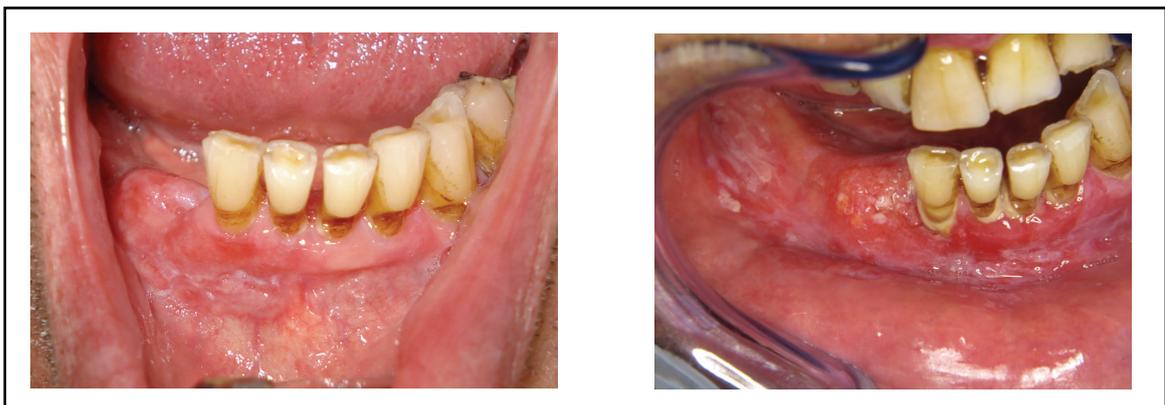


Figure 12 : Homme de 73 ans. Présente un LPB érosif histologiquement documenté multi-résistant. Perte du suivi clinique. Revient 3 ans après et apparition d'un CE secteur 4. (collection du Dr Campana).



Figure 13 : Homme de 24 ans sans antécédents médicaux. Consulte à la demande de son ORL pour des lésions linguales. L'examen retrouve des lésions dites en tâches de bougie sur la face dorsale de la langue. On observe une lésion érosive dite de « vilain petit canard » par analogie avec les critères diagnostic du mélanome, au niveau du bord droit de la langue. Histologie en faveur d'un CE (collection du Dr Campana).



Figure 14 : Femme de 54 ans. Antécédents médicaux : hypothyroïdie et ulcère gastro-duodéal. LPB érosif histologiquement documenté multi-résistant. Foyer de TM sur le bord droit de la langue (collection du Dr Campana).



Figure 15 : Homme de 72 ans. Diabète non insulino dépendant et infarctus du myocarde. LPB ulcéré et hyperkératosique histologiquement documenté répondant bien à la corticothérapie. Rémission des lésions ulcéreuses, mais réapparition à 12 mois d'une zone érosive dont l'histologie est en faveur d'un CE (collection du Dr Campana).



Figure 16 : Homme de 28 ans sans antécédents médicaux. Lésion intriquée érosive et kératosique sur le bord droit de la langue. La biopsie est en faveur d'une LPB avec un foyer de carcinome épidermoïde micro-invasif (collection du Dr Campana).

## VII. Conclusion

La difficulté majeure pour déterminer le risque exact de la transformation du LPB en CE résulte de l'absence d'un consensus universel quant à son diagnostic. En 1978, l'OMS a publié des critères diagnostiques fondés sur les caractéristiques cliniques et histologiques de la maladie. En 2003, Van Der Meij et Van Der Waal ont complété ces critères afin d'améliorer le diagnostic différentiel entre LPB et LL. Plus tard, l'OMS a actualisé ses recommandations dans son dernier volume des pathologies tumorales de la tête et du cou (*pathology and genetics of Head and neck tumours, volume 9*). Elle classe le LPB parmi les AOPM.

Depuis, des études bien documentées semblent confirmer le potentiel malin du LPB. Dans notre revue de la littérature, nous avons abordé les publications scientifiques des dix dernières années. Dans la première partie de notre travail nous avons étudié les caractéristiques du LPB. Les 23 publications analysées ont évalué le taux global de TM à 1.15%. Ce résultat est cohérent avec les derniers chiffres publiés dans la littérature. En 2018, la méta-analyse de Giuliani et al. a rapporté un taux de transformation maligne similaire (1,37%).

La deuxième partie de notre travail s'est concentrée sur le mécanisme de la transformation maligne à travers la recherche de marqueurs biologiques qui pourraient mettre en évidence une altération moléculaire initiatrice de CE. Nous avons mis en évidence 20 marqueurs principaux susceptibles d'être impliqués. Les perturbations de la voie apoptotique, le stress oxydatif, l'inflammation chronique, sont autant de facteurs qui semblent jouer un rôle important dans la pathogénèse du LPB et sa progression vers un CE. Au vu des données retrouvées, il semble que de nouvelles recherches sont nécessaires pour établir la pathogénie exacte de la transformation maligne.

Plus de 90% des cancers de la cavité orale sont des CE et beaucoup d'entre eux sont diagnostiqués à un stade avancé. La détection précoce du CE est essentielle pour améliorer le taux de survie des malades.

En 2016, l'American academy of oral medicine a publié des recommandations de bonnes pratiques sur la prise en charge du LPB (cf. Annexe). Les auteurs affirment que les individus atteints de LPB sont plus à risque de développer un CE. Ils insistent sur la nécessité de la prise en charge et d'une surveillance rigoureuse. Ils encouragent le développement d'études prospectives bien menées, multicentriques, sur la TM du LPB.

## VIII. Liste des tableaux et figures

Figure 1 :	stratégie de recherche pour PubMed, Doss et Summon.....	3
Figure 2 :	diagramme de flux.....	4
Figure 3 :	tableau descriptif des études sélectionnées et données démographiques de la population étudiée (LPB).....	9
Figure 4 :	tableaux descriptifs des études sélectionnées (LPB et/ou LL) .....	10
Figure 5 :	tableaux descriptifs des études de méta-analyses .....	11
Figure 6 :	tableau descriptif des études sélectionnées et marqueurs biologiques impliqués dans le LPB.....	17
Figure 7 :	tableau descriptif des études sélectionnées et marqueurs biologiques impliqués dans le LPB et les LL .....	18
Figure 8 :	tableau des marqueurs biologiques principaux (répétés 3 fois au moins).....	26
Figure 9 :	expression du degré de significativité statistique des résultats exprimés .....	28
Figure 10 :	tableau des marqueurs biologiques retrouvés dans 1 seule étude .....	45
Figure 11 :	Femme de 71 ans, sans antécédents médicaux. Consulte pour des lésions blanches présentes et connues depuis plusieurs années et non prise en charge. L'examen retrouve des lésions kératosiques multifocales pour lesquelles le diagnostic de LPB est confirmé par examen anatomo-pathologique. Présence d'un foyer inhomogène secteur 1 dont l'histologie sera en faveur d'un CE. Collection du Dr Campana.....	46
Figure 12 :	Homme de 73 ans. Présente un LPB érosif histologiquement documenté multi-résistant. Perte du suivi clinique. Revient 3 ans après et apparition d'un CE secteur 4. Collection du Dr Campana.....	46
Figure 13 :	Homme de 24 ans sans antécédents médicaux. Consulte à la demande de son ORL pour des lésions linguales. L'examen retrouve des lésions dites en tâches de bougie sur la face dorsale de la langue. On observe une lésion érosive dite de « vilain petit canard » par analogie avec les critères diagnostic du mélanome, au niveau du bord droit de la langue. Histologie en faveur d'un CE. Collection du Dr Campana.....	47
Figure 14 :	Femme de 54 ans. Antécédents médicaux : hypothyroïdie et ulcère gastro-duodéal. LPB érosif histologiquement documenté multi-résistant. Foyer de TM sur le bord droit de la langue. Collection du Dr Campana.....	47
Figure 15 :	Homme de 72 ans. Diabète non insulino dépendant et infarctus du myocarde. LPB ulcéré et hyperkératosique histologiquement documenté répondant bien à la corticothérapie. Rémission des lésions ulcéreuse, mais réapparition à 12 mois d'une zone érosive dont l'histologie est en faveur d'un CE. Collection du Dr Campana.....	48
Figure 16 :	Homme de 28 ans sans antécédents médicaux. Lésion intriquée érosif et kératosique sur le bord droit de la langue. La biopsie est en faveur d'une LPB avec un foyer de carcinome épidermoïde micro-invasif. Collection du Dr Campana.....	48

**AAOM Clinical Practice Statement****Subject: Oral lichen planus and oral cancer**

The American Academy of Oral Medicine (AAOM) affirms that patients with oral lichen planus have an increased risk of developing oral cancer and require careful management and monitoring by appropriately trained clinicians.

**PURPOSE**

The AAOM recognizes the important controversy concerning the risk of oral cancer developing in patients with oral lichen planus (OLP). The recent literature was reviewed to develop current recommendations and guidelines for clinicians.

**METHODS**

This statement is based on a detailed review of the literature as well as major past reviews frequently cited by these papers. A MEDLINE search was performed using the terms “oral lichen planus,” “malignant transformation,” “oral cancer,” “oral dysplasia,” and “oral squamous cell carcinoma.”

**BACKGROUND**

OLP, the most common chronic dermatologic disease involving the oral mucosa, is divided into lichen planus of unknown etiology (idiopathic) and oral lichenoid lesions (OLL) caused by drug reactions, contact allergy, or graft-versus-host disease.

The important issue of the increased risk of oral cancer developing in patients with OLP has been a topic of controversy and debate among clinicians, pathologists, and researchers in the field for decades.<sup>1-4</sup> Particular debate centers on whether a specific benign lichenoid lesion transforms into a malignant lesion; whether patients with OLP have an increased risk of developing oral cancer because of the presence of dysplasia at the time of initial diagnosis of OLP; or whether patients with OLP have an elevated risk of oral cancer not related to a specific OLP lesion.<sup>5-7</sup> Some studies have suggested that patients with OLL and the ulcerative or erosive form of OLP have a greater risk of oral cancer than other forms of OLP; although many reports cited have incomplete documentation of clinical

or pathologic features because of the retrospective nature of the data and inadequate sample size.

Although a definitive, large, long-term prospective study has not been conducted, the accumulated data from case series and systematic reviews suggests a rate of approximately 0.5% to 1% of oral cancer developing in patients with OLP, which is significantly above the oral cancer rate for the general population.<sup>8-12</sup> A recent carefully performed systematic review published in the *Journal of the American Dental Association* showed an overall rate of malignancy of 1.09%. The most common sites of oral cancer in OLP patients were cited to be the tongue, the buccal mucosa, and the gingiva.<sup>7</sup>

**POLICY STATEMENT**

After review of the current literature, studies, reviews and systematic reviews published during the past decade, the AAOM recommends the following:

1. Patients with a diagnosis of OLP or OLL should be periodically monitored by an experienced clinician for possible malignant and premalignant lesions and these suspicious areas biopsied.
2. At the time of diagnosis of OLP and OLL, patients should be counselled about the low but potential increased risk of oral cancer so that they understand that periodic examinations are necessary even if the patients are asymptomatic or their symptoms are well controlled.
3. The AAOM strongly supports development of well-planned, multicentered, prospective studies of malignancy and OLP to further determine the risk of oral cancer developing in patients with OLP and OLL and subsets of these patients with the greatest risk of oral malignancy.

*Martin S. Greenberg, DDS, FDS RCSEd*

<http://dx.doi.org/10.1016/j.o000.2016.05.015>

**REFERENCES**

1. Krutchkoff DJ, Cutler I, Laskowski S. Oral lichen planus: the evidence regarding potential malignant transformation. *J Oral Pathol.* 1978;7:1-7.
2. van der Waal I, Schepman KP, Smeele LE, et al. A review of the recent literature regarding malignant transformation of oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1999;88:307-310.

This article is being publishing concurrently at the AAOM website. The articles are identical. Either citation can be used when citing this article.

©2016 Elsevier Inc. and the American Academy of Oral Medicine.

3. Duffey DC, Eversole LR, Abemayor E. Oral lichen planus and its association with squamous cell carcinoma: an update on pathogenesis and treatment implications. *Laryngoscope*. 1996;106:357-362.
4. Silverman S Jr, Gorsky M, Lozada Nur F. A prospective follow up study of 570 patients with oral lichen planus: persistence, remission and malignant association. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1985;60:30-34.
5. Fulling HJ. Cancer development in oral lichen planus: a follow up study of 327 patients. *Arch Dermatol*. 1973;108:667-669.
6. Gonzales-Moles MA, Scully C, Gil-Montoya JA. Oral lichen planus: controversies surrounding malignant transformation. *Oral Dis*. 2008;14:229-243.
7. Fitzpatrick SG, Hirsh SA, Gordon SC. The malignant transformation of oral lichen planus and oral lichenoid lesion: a systematic review. *JADA*. 2014;145:45-56.
8. Hsue SS, Wang WC, Chen CH, et al. Malignant transformation in 1458 patients with potentially malignant oral mucosal disorders. *J Oral Pathol Med*. 2007;36:25-29.
9. Rodstrom PO, Jontell M, Mattson U, Holmberg E. Cancer and oral lichen planus in a Swedish population. *Oral Oncol*. 2004;40:131-138.
10. Shen ZY, Liu W, Zhu LK, et al. A retrospective clinicopathologic study on oral lichen planus and malignant transformation: analysis of 518 cases. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2012;17:943-947.
11. Shen ZY, Liu W, Feng JQ, Zhou HW, Zhou ZT. Squamous cell carcinoma development in previously diagnosed oral lichen planus: de novo or transformation? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2011;112:592-596.
12. Bombeccari GP, Guzzi G, Tettamenti M, et al. Oral lichen planus and malignant transformation: a longitudinal cohort study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2011;112:328-334.

## X. Bibliographie

1. Awadallah M, Idle M, Patel K, Kademani D. Management update of potentially premalignant oral epithelial lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2018;125(6):628-36.
2. Ruokonen HMA, Juurikivi A, Kauppila T, Heikkinen AM, Seppänen-Kaijansinkko R. High percentage of oral lichen planus and lichenoid lesion in oral squamous cell carcinomas. *Acta Odontol Scand.* août 2017;75(6):442-5.
3. Greaney L, Brennan PA, Kerawala C, Cascarini L, Godden D, Coombes D. Why should I follow up my patients with oral lichen planus and lichenoid reactions? *Br J Oral Maxillofac Surg.* 1 avr 2014;52(4):291-3.
4. Fitzpatrick SG, Hirsch SA, Gordon SC. The malignant transformation of oral lichen planus and oral lichenoid lesions: a systematic review. *J Am Dent Assoc.* janv 2014;145(1):45-56.
5. Bandyopadhyay A, Behura SS, Nishat R, Dash KC, Bhuyan L, Ramachandra S. Clinicopathological Profile and Malignant Transformation in Oral Lichen Planus: A Retrospective Study. *J Int Soc Prev Community Dent.* juin 2017;7(3):116-24.
6. Pakfetrat A, Javadzadeh-Bolouri A, Basir-Shabestari S, Falaki F. Oral Lichen Planus: a retrospective study of 420 Iranian patients. *Med Oral Patol Oral Cirurgia Bucal.* 1 juill 2009;14(7):E315-318.
7. Radochová V, Dřízhal I, Slezák R. A retrospective study of 171 patients with oral lichen planus in the East Bohemia - Czech Republic - single center experience. *J Clin Exp Dent.* déc 2014;6(5):e556-561.
8. Lauritano D, Arrica M, Lucchese A, Valente M, Pannone G, Lajolo C, et al. Oral lichen planus clinical characteristics in Italian patients: a retrospective analysis. *Head Face Med.* 26 avr 2016;12:18.
9. Gümrü B. A retrospective study of 370 patients with oral lichen planus in Turkey. *Med Oral Patol Oral Cirurgia Bucal.* 1 mai 2013;18(3):e427-432.
10. Khan U, Tariq FA. Field Cancerization of Oral Lichen Planus and Prognostic Aspects of Oral Squamous Cell Carcinoma Occuring on Its Background. *Pak Oral Dent J.* déc 2012;32(3):405-11.
11. Warnakulasuriya S, Kovacevic T, Madden P, Coupland VH, Sperandio M, Odell E, et al. Factors predicting malignant transformation in oral potentially malignant disorders among patients accrued over a 10-year period in South East England. *J Oral Pathol Med Off Publ Int Assoc Oral Pathol Am Acad Oral Pathol.* oct 2011;40(9):677-83.

12. Tovuaru S, Parlatescu I, Gheorghe C, Tovuaru M, Costache M, Sardella A. Oral lichen planus: a retrospective study of 633 patients from Bucharest, Romania. *Med Oral Patol Oral Cirurgia Bucal*. mars 2013;18(2):e201-6.
13. Kolenko Y. Malignant transformation of oral leukoplakia and oral lichen planus: a retrospective cohort study of 293 Ukrainian patients. *J Educ Health Sport*. 12 févr 2017;7(3):273-9.
14. Fang M, Zhang W, Chen Y, He Z. Malignant transformation of oral lichen planus: a retrospective study of 23 cases. *Quintessence Int Berl Ger 1985*. mars 2009;40(3):235-42.
15. Wang Y-Y, Tail Y-H, Wang W-C, Chen C-Y, Kao Y-H, Chen Y-K, et al. Malignant transformation in 5071 southern Taiwanese patients with potentially malignant oral mucosal disorders. *BMC Oral Health*. 5 août 2014;14:99.
16. Budimir V, Richter I, Andabak-Rogulj A, Vučićević-Boras V, Budimir J, Brailo V. Oral lichen planus - retrospective study of 563 Croatian patients. *Med Oral Patol Oral Cirurgia Bucal*. mai 2014;19(3):e255-60.
17. Kesic L, Obradovic R, Mihailovic D, Radicevic G, Stankovic S, Todorovic K. Incidence and treatment outcome of oral lichen planus in Southeast Serbia in a 10-year period (1997-2007). *Vojnosanit Pregl*. 2009;66(6):434-9.
18. Carbone M, Arduino PG, Carrozzo M, Gandolfo S, Argiolas MR, Bertolusso G, et al. Course of oral lichen planus: a retrospective study of 808 northern Italian patients. *Oral Dis*. avr 2009;15(3):235-43.
19. Thongprasom K, Mravak-Stipetić M, Luckprom P, Canjuga I, Biočina-Lukenda D, Vidović-Juras D, et al. Oral Lichen Planus: A Retrospective Comparative Study between Thai and Croatian Patients. *Acta Dermatovenerol Croat*. 2009;17(1).
20. Torrente Castells E, Figueiredo R, Berini Aytés L, Gay Escoda C. Clinical features of oral lichen planus. A retrospective study of 65 cases. *Torrente Castells Eulalia Figueiredo Rui Berini Aytés Leonardo Gay Escoda Cosme Clin Featur Oral Lichen Planus Retrosp Study 65 Cases En Med Oral Patol Oral Cir Bucal Ed Inglesa*. 2010;15(5).
21. Bermejo-Fenoll A, Sánchez-Siles M, López-Jornet P, Camacho-Alonso F, Salazar-Sánchez N. A retrospective clinicopathological study of 550 patients with oral lichen planus in south-eastern Spain. *J Oral Pathol Med Off Publ Int Assoc Oral Pathol Am Acad Oral Pathol*. juill 2010;39(6):491-6.
22. Shen Z-Y, Liu W, Zhu L-K, Feng J-Q, Tang G-Y, Zhou Z-T. A retrospective clinicopathological study on oral lichen planus and malignant transformation: analysis of 518 cases. *Med Oral Patol Oral Cirurgia Bucal*. 1 nov 2012;17(6):e943-947.

23. Bombeccari GP, Guzzi G, Tettamanti M, Gianni AB, Baj A, Pallotti F, et al. Oral lichen planus and malignant transformation: a longitudinal cohort study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* sept 2011;112(3):328-34.
24. Kaplan I, Ventura-Sharabi Y, Gal G, Calderon S, Anavi Y. The dynamics of oral lichen planus: a retrospective clinicopathological study. *Head Neck Pathol.* juin 2012;6(2):178-83.
25. Bardellini E, Amadori F, Flocchini P, Bonadeo S, Majorana A. Clinicopathological features and malignant transformation of oral lichen planus: a 12-years retrospective study. *Acta Odontol Scand.* juill 2013;71(3-4):834-40.
26. Munde AD, Karle RR, Wankehede PK, Shaikh SS, Kulkurni M. Demographic and clinical profile of oral lichen planus: A retrospective study. *Contemp Clin Dent.* avr 2013;4(2):181-5.
27. Irani S, Esfahani AM, Ghorbani A. Dysplastic change rate in cases of oral lichen planus: A retrospective study of 112 cases in an Iranian population. *J Oral Maxillofac Pathol* 0973029X. sept 2016;20(3):395-9.
28. Lianosz V, Torgerson RR, Ramos-Rodriguez AJ, Ma JE, Mara KC, Weaver AL, et al. Incidence of squamous cell carcinoma in oral lichen planus: a 25-year population-based study. *Int J Dermatol.* sept 2018;58(3):296-301.
29. Casparis S, Borm JM, Tektas S, Kamarachev J, Locher MC, Damerau G, et al. Oral lichen planus (OLP), oral lichenoid lesions (OLL), oral dysplasia, and oral cancer: retrospective analysis of clinicopathological data from 2002-2011. *Oral Maxillofac Surg.* juin 2015;19(2):149-56.
30. Thomson PJ, Goodson ML, Smith DR. Potentially malignant disorders revisited-The lichenoid lesion/proliferative verrucous leukoplakia conundrum. *J Oral Pathol Med Off Publ Int Assoc Oral Pathol Am Acad Oral Pathol.* juill 2018;47(6):557-65.
31. Gonzalez - Moles MA, Gil - Montoya JA, Ruiz - Avila I, Bravo M. Is oral cancer incidence among patients with oral lichen planus/oral lichenoid lesions underestimated? *J Oral Pathol Med.* févr 2017;46(2):148-53.
32. Garcia de Sousa FAC, Paradella TC. Malignant potential of oral lichen planus: A meta-analysis. *Potencial Transform Maligna Líquen Plano Bucal Uma Meta-Análise.* avr 2009;24(2):194-7.
33. Aghbari SMH, Abushouk AI, Attia A, Elmaraezy A, Menshawy A, Ahmed MS, et al. Malignant transformation of oral lichen planus and oral lichenoid lesions: A meta-analysis of 20095 patient data. *Oral Oncol.* 2017;68:92-102.
34. Giuliani M, Troiano G, Cordaro M, Corsalini M, Gioco G, Lo Muzio L, et al. Rate of

malignant transformation of oral lichen planus: A systematic review. *Oral Dis.* mai 2018;25(3):693-709.

35. Arreaza AJ, Rivera H, Correnti M. Expression of COX-2 and bcl-2 in oral lichen planus lesions and lichenoid reactions. *Ecancermedicalsecience.* 2014;8:411-411.

36. Marttila E, Uittamo J, Rusanen P, Lindqvist C, Salaspuro M, Rautemaa R. Acetaldehyde production and microbial colonization in oral squamous cell carcinoma and oral lichenoid disease. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* juill 2013;116(1):61-8.

37. Agha-Hosseini F, Mirzaii-Dizgah I, Miri-Zarandi N. Unstimulated Salivary p53 in Patients with Oral Lichen Planus and Squamous Cell Carcinoma. *Acta Med Iran.* 6 oct 2015;53(7):439-43.

38. Alves MO, Balducci I, Carvalho YR, Cabral L a. G, Nunes FD, Almeida JD. Evaluation of the expression of p53, MDM2, and SUMO-1 in oral lichen planus. *Oral Dis.* 1 nov 2013;19(8):775-80.

39. Shailaja G, Kumar JV, Baghirath PV, Kumar U, Ashalata G, Krishna AB. Estimation of malignant transformation rate in cases of oral epithelial dysplasia and lichen planus using immunohistochemical expression of Ki-67, p53, BCL-2, and BAX markers. *Dent Res J.* juin 2015;12(3):235-42.

40. Fakhrijou A, Seyed Toutounchi SJ. Morphologic Evaluation of P53 Apoptotic Signaling Responses and Proliferative Activity of Ki-67 in Oral Lichen Planus, Oral Squamous Cell Carcinoma and Normal Specimens. *J Med Sci.* 2012;12(2):51-6.

41. Leyva-Huerta E-R, Ledesma-Montes C, Rojo-Botello R-E, Vega-Memije E. P53 and bcl-2 immunoexpression in patients with oral lichen planus and oral squamous cell carcinoma. *Med Oral Patol Oral Cirurgia Bucal.* 1 sept 2012;17(5):e745-750.

42. Safadi RA, Al Jaber SZ, Hammad HM, Hamasha AA-H. Oral lichen planus shows higher expressions of tumor suppressor gene products of p53 and p21 compared to oral mucositis. An immunohistochemical study. *Arch Oral Biol.* juin 2010;55(6):454-61.

43. de Sousa FACG, Paradella TC, Carvalho YR, Rosa LEB. Comparative analysis of the expression of proliferating cell nuclear antigen, p53, bax, and bcl-2 in oral lichen planus and oral squamous cell carcinoma. *Ann Diagn Pathol.* oct 2009;13(5):308-12.

44. Sudha VM, Hemavathy S. Role of bcl-2 oncoprotein in oral potentially malignant disorders and squamous cell carcinoma: an immunohistochemical study. *Indian J Dent Res Off Publ Indian Soc Dent Res.* août 2011;22(4):520-5.

45. Chaiyarit P, Jintakanon D, Klanrit P, Siritapetawee M, Thongprasom K. Immunohistochemical analyses of survivin and heat shock protein 90 expression in patients with oral lichen planus. *J Oral Pathol Med.* janv 2009;38(1):55-62.

46. Suganya G, Bavle RM, Paremala K, Makarla S, Sudhakar M, V. R. Survivin expression in oral lichen planus: Role in malignant transformation. *J Oral Maxillofac Pathol* 0973029X. mai 2016;20(2):234-8.
47. Santarelli A, Mascitti M, Rubini C, Bambini F, Zizzi A, Offidani A, et al. Active inflammatory biomarkers in oral lichen planus. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 1 déc 2015;28(4):562-8.
48. Farzin M, Mardani M, Ghabanchi J, Fattahi MJ, Rezaee M, Heydari ST, et al. Serum level of matrix metalloproteinase-3 in patients with oral lichen planus. *Iran Red Crescent Med J*. janv 2012;14(1):10-3.
49. Agha-Hosseini F, Mirzaii-Dizgah I, Mahboobi N, Shirazian S, Harirchi I. Serum and Saliva MMP-3 in Patients with OLP and Oral SCC. *J Contemp Dent Pract*. 01 2015;16(2):107-11.
50. Muniz JM, Bibiano Borges CR, Beghini M, de Araújo MS, Miranda Alves P, de Lima LMB, et al. Galectin-9 as an important marker in the differential diagnosis between oral squamous cell carcinoma, oral leukoplakia and oral lichen planus. *Immunobiology*. août 2015;220(8):1006-11.
51. Danielsson K, Ebrahimi M, Wahlin YB, Nylander K, Boldrup L. Increased levels of COX-2 in oral lichen planus supports an autoimmune cause of the disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012;26(11):1415-9.
52. Li T-J, Cui J. COX-2, MMP-7 expression in oral lichen planus and oral squamous cell carcinoma. *Asian Pac J Trop Med*. août 2013;6(8):640-3.
53. Chankong T, Chotjumlong P, Sastraruji T, Pongsiriwet S, Iamaroon A, Krisanaprakornkit S. Increased cyclooxygenase 2 expression in association with oral lichen planus severity. *J Dent Sci*. 1 sept 2016;11(3):238-44.
54. Agha-Hosseini F, Mirzaii-Dizgah I, Farmanbar N, Abdollahi M. Oxidative stress status and DNA damage in saliva of human subjects with oral lichen planus and oral squamous cell carcinoma. *J Oral Pathol Med Off Publ Int Assoc Oral Pathol Am Acad Oral Pathol*. nov 2012;41(10):736-40.
55. Kaur J, Politis C, Jacobs R. Salivary 8-hydroxy-2-deoxyguanosine, malondialdehyde, vitamin C, and vitamin E in oral pre-cancer and cancer: diagnostic value and free radical mechanism of action. *Clin Oral Investig*. mars 2016;20(2):315-9.
56. Lopez-Jornet P, Martinez-Canovas A, Pons-Fuster A. Salivary biomarkers of oxidative stress and quality of life in patients with oral lichen planus. *Geriatr Gerontol Int*. 2014;14(3):654-9.
57. Ogmundsdóttir HM, Björnsson J, Holbrook WP. Role of TP53 in the progression of pre-

malignant and malignant oral mucosal lesions. A follow-up study of 144 patients. *J Oral Pathol Med Off Publ Int Assoc Oral Pathol Am Acad Oral Pathol*. août 2009;38(7):565-71.

58. Pigatti FM, Taveira LA de A, Soares CT. Immunohistochemical expression of Bcl-2 and Ki-67 in oral lichen planus and leukoplakia with different degrees of dysplasia. *Int J Dermatol*. 2015;54(2):150-5.

59. Zargaran M, Jamshidi S, Eshghyar N, Moghimbeigi A. Suitability/unsuitability of cell proliferation as an indicator of malignant potential in oral lichen planus: an immunohistochemical study. *Asian Pac J Cancer Prev APJCP*. 2013;14(11):6979-83.

60. Kumar KV, Chaithanya KH, Punde P, Thorat A, Jangam AG, Deepthi S. Comparative Evaluation of Immunohistochemical Expression of Ki-67 in Oral Lichen Planus, Oral Leukoplakia and Normal Mucosa Cases. *J Int Oral Health*. oct 2015;7(10):82-7.

61. Montebugnoli L, Venturi M, Gissi DB, Leonardi E, Farnedi A, Foschini MP. Immunohistochemical expression of p16INK4A protein in oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology*. 1 août 2011;112(2):222-7.

62. Poomsawat S, Buajeeb W, Khovidhunkit S-OP, Punyasingh J. Overexpression of cdk4 and p16 in oral lichen planus supports the concept of premalignancy. *J Oral Pathol Med Off Publ Int Assoc Oral Pathol Am Acad Oral Pathol*. avr 2011;40(4):294-9.

63. Salehinejad J, Sharifi N, Amirchahmaghi M, Ghazi N, Shakeri MT, Ghazi A. Immunohistochemical expression of p16 protein in oral squamous cell carcinoma and lichen planus. *Ann Diagn Pathol*. août 2014;18(4):210-3.

64. Goel S, Khurana N, Marwah A, Gupta S. Expression of cdk4 and p16 in Oral Lichen Planus. *J Oral Maxillofac Res*. avr 2015;6(2):1-7.

65. Sheelam S, Reddy S, Kulkarni P, Nandan S, Keerthi M, Raj G. Role of cell proliferation and vascularity in malignant transformation of potentially malignant disorders. *J Oral Maxillofac Pathol* 0973029X. mai 2018;22(2):281-281.

66. Baghaei F, Shojaei S, Afshar-Moghaddam N, Zargaran M, Rastin V, Nasr M, et al. Study of P21 Expression in Oral Lichen Planus and Oral Squamous Cell Carcinoma by Immunohistochemical Technique. *J Dent Shiraz Iran*. sept 2015;16(3):156-61.

67. Chen Y, Zhang W, Geng N, Tian K, Jack Windsor L. MMPs, TIMP-2, and TGF-beta1 in the cancerization of oral lichen planus. *Head Neck*. sept 2008;30(9):1237-45.

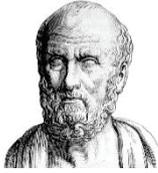
68. Al-Rawi NH, Al-Kassam TK, Majeed AH. Expression of matrix metalloproteinase-2 and 9 with their inhibitors, tissue inhibitors of metalloproteinase-1 and 2 in oral lichen planus. *J Orofac Sci*. 1 janv 2014;6(1):25.

69. Nosratzahi T, Risbaf Fakour S, Alijani E, Salehi M. Investigating the level of salivary endothelin-1 in premalignant and malignant lesions. *Spec Care Dentist*. 2017;37(3):134-9.

70. Cheng Y-SL, Rees T, Jordan L, Oxford L, O'Brien J, Chen H-S, et al. Salivary endothelin-1 potential for detecting oral cancer in patients with oral lichen planus or oral cancer in remission. *Oral Oncol.* déc 2011;47(12):1122-6.
71. Zargaran M, Baghaei F, Moghimbeigi A. Comparative study of  $\beta$ -catenin and CD44 immunoexpression in oral lichen planus and squamous cell carcinoma. *Int J Dermatol.* juill 2018;57(7):794-8.
72. Xu Z, Shen Z, Shi L, Sun H, Liu W, Zhou Z. Aldehyde dehydrogenase 1 expression correlated with malignant potential of oral lichen planus. *Ann Diagn Pathol.* oct 2013;17(5):408-11.
73. Mansourian A, Shanbehzadeh N, Kia SJ, Moosavi M-S. Increased salivary aldehyde dehydrogenase 1 in non-reticular oral lichen planus. *An Bras Dermatol.* avr 2017;92(2):168-71.
74. Fitzpatrick SG, Honda KS, Sattar A, Hirsch SA. Histologic lichenoid features in oral dysplasia and squamous cell carcinoma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* avr 2014;117(4):511-20.
75. WHO Collaborating Centre for Oral Precancerous Lesions. Definition of leukoplakia and related lesions: An aid to studies on oral precancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1 oct 1978;46(4):518-39.
76. Mravak-Stipetić M, Lončar-Brzak B, Bakale-Hodak I, Sabol I, Seiwerth S, Majstorović M, et al. Clinicopathologic Correlation of Oral Lichen Planus and Oral Lichenoid Lesions: A Preliminary Study. *Sci World J.* 1 janv 2014;2014:746874.
77. van der Meij EH, Schepman KP, Smeele LE, van der Wal JE, Bezemer PD, van der Waal I. A review of the recent literature regarding malignant transformation of oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* sept 1999;88(3):307-10.
78. Van Der Meij EH, Van Der Waal I. Lack of clinicopathologic correlation in the diagnosis of oral lichen planus based on the presently available diagnostic criteria and suggestions for modifications. *J Oral Pathol Med.* oct 2003;32(9):507-12.
79. Gonzalez-Moles MA, Scully C, Gil-Montoya JA. Oral lichen planus: controversies surrounding malignant transformation. *Oral Dis.* 1 avr 2008;14(3):229-43.
80. Shirasuna K. Oral lichen planus: Malignant potential and diagnosis. *Oral Sci Int.* 1 janv 2014;11(1):1-7.
81. Siar CH, Lim JSM, Tang SP, Chia HS, Loh YM, Ng KH. Identifying Factors Associated With Diagnostic Concordance/Discordance in Oral Lichen Planus. *J Oral Maxillofac Surg.* 1 oct 2013;71(10):1688-93.
82. Tampa M, Caruntu C, Mitran M, Mitran C, Sarbu I, Rusu L-C, et al. Markers of Oral Lichen Planus Malignant Transformation. *Dis Markers.* fev 2018;2018:1959506.

83. Danielsson K, Wahlin YB, Coates PJ, Nylander K. Increased expression of Smad proteins, and in particular Smad3, in oral lichen planus compared to normal oral mucosa. *J Oral Pathol Med Off Publ Int Assoc Oral Pathol Am Acad Oral Pathol*. sept 2010;39(8):639-44.
84. Hsieh P-C, Chen Y-K, Tsai K-B, Shieh T-Y, Chang Y-Y, Chang J-G, et al. Expression of BUBR1 in human oral potentially malignant disorders and squamous cell carcinoma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. févr 2010;109(2):257-67.
85. Shi P, Liu W, Zhou Z-T, He Q-B, Jiang W-W. Podoplanin and ABCG2: malignant transformation risk markers for oral lichen planus. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. mars 2010;19(3):844-9.
86. Costa NL, Gonçalves AS, Souza-Lima NC, Jaime-Paiva LG, Junqueira-Kipnis AP, Silva TA, et al. Distinct expression of perforin and granzyme B in lip and oral cavity squamous cell carcinoma. *J Oral Pathol Med Off Publ Int Assoc Oral Pathol Am Acad Oral Pathol*. mai 2011;40(5):380-4.
87. Krauss E, Rauthe S, Gattenlöhner S, Reuther T, Kochel M, Kriegebaum U, et al. MAGE-A antigens in lesions of the oral mucosa. *Clin Oral Investig*. juin 2011;15(3):315-20.
88. Ayinampudi BK, Narsimhan M. Salivary copper and zinc levels in oral pre-malignant and malignant lesions. *J Oral Maxillofac Pathol* 0973029X. mai 2012;16(2):178-82.
89. Gorugantula LM, Rees T, Plemons J, Chen H-S, Cheng Y-SL. Salivary basic fibroblast growth factor in patients with oral squamous cell carcinoma or oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. août 2012;114(2):215-22.
90. Juretić M, Cerović R, Belušić-Gobić M, Brekalo Pršo I, Kqiku L, Špalj S, et al. Salivary levels of TNF- $\alpha$  and IL-6 in patients with oral premalignant and malignant lesions. *Folia Biol (Praha)*. 2013;59(2):99-102.
91. Ma L, Wang H, Yao H, Zhu L, Liu W, Zhou Z. Bmi1 expression in oral lichen planus and the risk of progression to oral squamous cell carcinoma. *Ann Diagn Pathol*. août 2013;17(4):327-30.
92. Prodromidis G, Nikitakis NG, Sklavounou A. Immunohistochemical Analysis of the Activation Status of the Akt/mTOR/pS6 Signaling Pathway in Oral Lichen Planus. *Int J Dent*. janv 2013;1-15.
93. Segura S, Rozas-Muñoz E, Toll A, Martín-Ezquerria G, Masferrer E, Espinet B, et al. Evaluation of MYC status in oral lichen planus in patients with progression to oral squamous cell carcinoma. *Br J Dermatol*. juill 2013;169(1):106-14.
94. Sun L, Feng J, Ma L, Liu W, Zhou Z. CD133 expression in oral lichen planus correlated with the risk for progression to oral squamous cell carcinoma. *Ann Diagn Pathol*. déc 2013;17(6):486-9.

95. Czerninski R, Basile J, Kartin - Gabay T, Laviv A, Barak V. Cytokines and tumor markers in potentially malignant disorders and oral squamous cell carcinoma: a pilot study. *Oral Dis.* juill 2014;20(5):477-81.
96. Agha-Hosseini F, Mohebbian M, Sarookani M-R, Harirchi I, Mirzaii-Dizgah I. Comparative Evaluation of EGF in Oral Lichen Planus and Oral Squamous Cell Carcinoma. *Acta Med Iran.* 6 oct 2015;53(8):471-5.
97. Siponen M, Bitu CC, Al-Samadi A, Nieminen P, Salo T. Cathepsin K expression is increased in oral lichen planus. *J Oral Pathol Med.* nov 2016;45(10):758-65.
98. Jaafari-Ashkavandi Z, Aslani E. Caveolin-1 expression in oral lichen planus, dysplastic lesions and squamous cell carcinoma. *Pathol Res Pract.* juill 2017;213(7):809-14.
99. Satelur KP, Bopaiah S, Bavle RM, Ramachandra P. Role of Cathepsin B as a Marker of Malignant Transformation in Oral Lichen Planus: An Immunohistochemical Study. *J Clin Diagn Res JCDR.* août 2017;11(8):ZC29-32.
100. Tvarijonaviciute A, Aznar-Cayuella C, Rubio CP, Ceron JJ, López-Jornet P. Evaluation of salivary oxidative stress biomarkers, nitric oxide and C-reactive protein in patients with oral lichen planus and burning mouth syndrome. *J Oral Pathol Med.* mai 2017;46(5):387-92.



## SERMENT MEDICAL

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

Je promets et je jure, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine Dentaire.

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

Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y 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.

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

J'informerai mes patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des connaissances pour forcer les consciences.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

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

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

Que je sois déshonoré et méprisé de mes confrères si j'y manque.



ROUX Livia – Revue de la littérature sur la transformation maligne du lichen plan buccal

Th. : Chir. dent. : Marseille : Aix-Marseille Université : 2019

Rubrique de classement : Chirurgie orale, pathologies de la muqueuse buccale

Résumé :

Le Lichen Plan Buccal (LPB) est une maladie cutanéomuqueuse inflammatoire et chronique. Toutes les muqueuses de la cavité orale peuvent être concernées. Cette pathologie, à l'étiologie mal connue, touche majoritairement une population féminine entre 40 et 60 ans. La transformation maligne du LPB est connue depuis Hallopeau en 1910. De ce fait, l'Organisation Mondiale de la Santé classe le LPB parmi les affections orales à potentiel malin. Dans la littérature scientifique, beaucoup d'études se sont intéressées aux caractéristiques et manifestations cliniques du LPB ainsi qu'à son taux de transformation maligne qui fait encore débat.

L'objectif de ce travail est, au travers d'une revue de la littérature, de mettre en évidence la fréquence de transformation maligne du LPB, notamment les caractéristiques cliniques des populations étudiées. L'analyse des études sélectionnées par notre recherche sur les dix dernières années apporte des éléments de réponse sur le rôle de biomarqueurs cellulaires impliqués dans la transformation maligne du LPB et leur intérêt dans sa détection précoce. Ce travail se termine par un exposé illustré et commenté de cas cliniques de transformation maligne de LPB.

Mots clés :

- Lichen plan buccal
- Lésions lichénoïdes
- Carcinome épidermoïde buccal
- Transformation maligne

ROUX Livia – Malignant transformation of oral lichen planus: a literature review

Abstract:

Oral Lichen Planus (OLP) is an inflammatory and chronic mucocutaneous disease. It can affect all the mucosal membranes of the mouth. The etiology of this disorder is still unknown. It concerns a population aged forty-sixty, mostly women. The malignant transformation of OLP has been known since Hallopeau, in 1910. Because of it, the World Health Organization has classified OLP among the oral potentially malignant disorders. In the scientific literature, many studies have focused on the characteristics and clinical manifestations of OLP and its rate of malignant transformation that is still debated.

The objective of this work is, through a review of the literature, to highlight the frequency of malignant transformation of OLP, including the clinical characteristics of the populations studied. The analysis of studies selected by our research over the last ten years provides some answers on the role of cellular biomarkers involved in the malignant transformation of OLP and their interest in its early detection. This work ends with an illustrated and commented presentation of clinical cases of malignant transformation of OLP.

MeSH:

- Lichen planus, oral
- Lichenoid eruptions
- Carcinoma, squamous cell
- Cell transformation, neoplastic

Adresse de l'auteur :

1840 Route des 3 Pins  
83320 CARQUEIRANNE