

**UNIVERSITE DE LILLE - DROIT ET SANTE**

**FACULTE DE CHIRURGIE DENTAIRE**

Année de soutenance : 2019

N°:

THESE POUR LE  
**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE**

Présentée et soutenue publiquement le 09 décembre 2019

Par Isabelle DUPRIEZ

Née le 03 mars 1994 à Gouvieux – France

**AIDE AU DIAGNOSTIC ET À LA PRISE EN CHARGE DES LÉSIONS  
LICHÉNOÏDES ORALES**

**JURY**

Président : Madame la Professeure Elisabeth DELCOURT-DEBRUYNE

Assesseurs : Monsieur le Docteur Laurent NAWROCKI

Monsieur le Docteur Xavier COUTEL

Madame le Docteur Bernice LOVI

Président de l'Université	:	Pr. J-C. CAMART
Directeur Général des Services de l'Université	:	P-M. ROBERT
Doyen	:	Dr E. BOCQUET
Vice-Doyen	:	Dr. A. de BROUCKER
Responsable des Services	:	S. NEDELEC
Responsable de la Scolarité	:	M. DROPSIT

## **PERSONNEL ENSEIGNANT DE L'U.F.R.**

### **PROFESSEURS DES UNIVERSITES :**

P. BEHIN	Prothèses
T. COLARD	Fonction-Dysfonction, Imagerie, Biomatériaux
E. DELCOURT-DEBRUYNE	Professeur Emérite Parodontologie
<b>C. DELFOSSE</b>	Responsable du Département d' <b>Odontologie Pédiatrique</b>
E. DEVEAUX	Dentisterie Restauratrice Endodontie

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

K. AGOSSA	Parodontologie
T. BECAVIN	Dentisterie Restauratrice Endodontie
A. BLAIZOT	Prévention, Epidémiologie, Economie de la Santé, Odontologie Légale.
P. BOITELLE	Prothèses
<b>F. BOSCHIN</b>	Responsable du Département de <b>Parodontologie</b>
<b>E. BOCQUET Faciale</b>	Responsable du Département d' <b>Orthopédie Dento- Doyen de la Faculté de Chirurgie Dentaire</b>
<b>C. CATTEAU</b>	Responsable du Département de <b>Prévention, Epidémiologie, Economie de la Santé, Odontologie Légale.</b>
A. de BROUCKER	Fonction-Dysfonction, Imagerie, Biomatériaux
M. DEHURTEVENT	Prothèses
T. DELCAMBRE	Prothèses
F. DESCAMP	Prothèses
A. GAMBIEZ	Dentisterie Restauratrice Endodontie
F. GRAUX	Prothèses
<b>P. HILDELBERT</b>	Responsable du Département de <b>Dentisterie Restauratrice Endodontie</b>
C. LEFEVRE	Prothèses
J.L. LEGER	Orthopédie Dento-Faciale
M. LINEZ	Odontologie Pédiatrique
T. MARQUILLIER	Dentisterie Restauratrice Endodontie
G. MAYER	Prothèses
<b>L. NAWROCKI</b> Lille	Responsable du Département de <b>Chirurgie Orale</b> Chef du Service d'Odontologie A. Caumartin - CHRU
<b>C. OLEJNIK</b>	Responsable du Département de <b>Biologie Orale</b>
P. ROCHER	Fonction-Dysfonction, Imagerie, Biomatériaux
L. ROBBERECHT	Dentisterie Restauratrice Endodontie
<b>M. SAVIGNAT</b>	Responsable du Département des <b>Fonction- Dysfonction, Imagerie, Biomatériaux</b>
T. TRENTESAUX	Odontologie Pédiatrique
<b>J. VANDOMME</b>	Responsable du Département de <b>Prothèses</b>

***Réglementation de présentation du mémoire de Thèse***

Par délibération en date du 29 octobre 1998, le Conseil de la Faculté de Chirurgie Dentaire de l'Université de Lille 2 a décidé que les opinions émises dans le contenu et les dédicaces des mémoires soutenus devant jury doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'ainsi aucune approbation, ni improbation ne leur est donnée.

# Remerciements

*Aux membres du jury...*

## **Madame la Professeure Elisabeth DELCOURT-DEBRUYNE**

**Professeure Emérite des Universités – Praticien Hospitalier des CSERD**  
*Section Chirurgie Orale, Parodontologie, Biologie Orale*  
*Département Parodontologie*

Docteur en Chirurgie Dentaire  
Docteur de 3ème cycle en Sciences Odontologiques  
Maîtrise libre de Biologie Humaine  
Docteur d'Etat en Odontologie  
Habilité à diriger des recherches

Membre titulaire de l'Académie Nationale de Chirurgie Dentaire  
Officier dans l'Ordre des Palmes Académiques.

*Vous m'avez fait l'honneur d'accepter la présidence du jury de cette thèse.  
Veuillez trouver ici l'expression de mes sentiments les plus respectueux et  
sincères pour l'aide précieuse que vous m'avez apportée, le temps que vous  
m'avez consacré, ainsi que pour les enseignements dispensés  
au cours de mon cursus universitaire.*

## **Monsieur le Docteur Laurent NAWROCKI**

**Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier des CSERD**  
*Section Chirurgie Buccale, Pathologie et Thérapeutique, Anesthésiologie et Réanimation*

Docteur en Chirurgie Dentaire

Doctorat de l'Université de Lille 2 (mention Odontologie)

Maîtrise en Biologie Humaine

C.E.S. d'Odontologie Chirurgicale

Coordonnateur Adjoint du D.E.S. de Chirurgie Orale

Secrétaire du Collège Hospitalo-Universitaire de Médecine Buccale et Chirurgie Buccale

Chef du Service d'Odontologie du Centre Abel Caumartin-CHRU de Lille

Responsable du Département de Chirurgie Orale

*Vous me faites l'honneur de siéger au sein de ce jury et je vous en remercie.  
Je vous exprime ici ma gratitude et mon profond respect pour  
l'enseignement clinique et théorique que vous avez su me  
dispenser durant tout mon cursus universitaire.*

## **Monsieur le Docteur Xavier COUTEL**

**Maitre de Conférences des Universités (Associé) – Praticien Hospitalier  
des CSERD**

*Section Chirurgie Orale, Parodontologie, Biologie Orale  
Département Biologie Orale*

Docteur en Chirurgie Dentaire

Docteur de l'Université de Lille (Biologie Orale)

Master « Sciences, Technologies, Santé mention « Biologie cellulaire,  
Physiologie et Pathologies » - Spécialité « Biologie, Biomorphologie, Bio  
ingénierie du squelette » (Paris Descartes)

*Je tiens à vous remercier d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse.  
Veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect  
et de ma sincère reconnaissance.*

## **Madame le Docteur Bernice LOVI**

**Assistante Hospitalo-Universitaire – Praticien Hospitalier des CERSD**

*Section Sciences Biologiques*

Docteur en Chirurgie Dentaire

D.U dermato-vénérologie de la muqueuse buccale - Paris Descartes

C.E.S de parodontologie - Strasbourg

C.E.S d'Odontologie Chirurgicale mention Médecine Buccale - Lille

*Vous avez accepté de m'accompagner tout au long de ce travail.  
Veuillez trouver à travers cet ouvrage ma reconnaissance et mon profond  
respect. Vous avez toujours su me guider dans mes  
recherches lorsque j'en avais besoin.  
Je vous remercie pour votre confiance, vos conseils, votre patience et  
votre disponibilité durant l'élaboration de ce travail.*

*A ma famille et mes amis...*



# Table des matières

<b>1</b>	<b>Introduction</b> .....	<b>15</b>
<b>2</b>	<b>Généralités</b> .....	<b>16</b>
2.1	La cavité buccale.....	16
2.2	La muqueuse buccale .....	16
2.2.1	Les aspects spécifiques de la muqueuse buccale .....	16
2.2.2	L'histophysiologie de la muqueuse buccale .....	17
2.2.2.1	L'épithélium .....	17
2.2.2.1.1	Les kératinocytes .....	17
2.2.2.1.2	Les cellules non kératinocytaires .....	18
2.2.2.2	La membrane basale.....	19
2.2.2.3	Le tissu conjonctif.....	19
2.3	Les lésions élémentaires .....	19
2.4	Les lésions lichénoïdes orales (LLO).....	20
2.5	Les classifications des LLO .....	21
2.5.1	The WHO classification .....	21
2.5.2	Les critères modifiés de l'OMS (2003) .....	21
2.5.2.1	Critères cliniques.....	22
2.5.2.2	Critères histopathologiques .....	22
2.5.2.3	Critères diagnostiques.....	23
2.5.3	La classification de Issa et al (2005).....	23
2.5.4	La classification de Van der Waal (2009).....	24
<b>3</b>	<b>Les lésions lichénoïdes orales associées aux matériaux dentaires et aux agents aromatisants</b> .....	<b>25</b>
3.1	Généralités .....	25
3.2	Agents causaux dentaires .....	25
3.3	Facteurs protecteurs.....	26
3.4	Etiopathogénie des LLO associées aux matériaux dentaires .....	26
3.4.1	Mécanisme.....	26
3.4.1.1	Réactions électrochimiques .....	26
3.4.1.2	Dégradation de la force mécanique.....	27
3.4.2	Pathogénie .....	27
3.4.2.1	Réaction d'hypersensibilité retardée .....	27
3.4.2.2	Irritation chronique.....	28
3.5	Démarche diagnostique.....	28
3.5.1	L'anamnèse médicale à la recherche d'une LLO associée à un matériau dentaire .....	28
3.5.2	L'examen clinique.....	29
3.5.3	Les examens complémentaires.....	31
3.5.3.1	Les examens biologiques .....	31
3.5.3.2	Les examens histologiques .....	32
3.5.3.2.1	Généralités.....	32
3.5.3.2.2	Caractéristiques histologiques associées aux matériaux dentaires.....	32
3.5.3.3	L'immunofluorescence.....	35
3.5.3.4	Le patch-test.....	36
3.5.3.4.1	Généralités.....	36
3.5.3.4.2	Mécanisme.....	36
3.5.3.4.3	Biais .....	37
3.5.3.5	Les autres tests existants .....	38
3.6	Agents aromatisants.....	38

3.7	Prise en charge des LLO associées aux matériaux dentaires et aux agents aromatisants.....	40
3.7.1	Le contrôle de plaque.....	40
3.7.2	Le matériau de remplacement .....	41
3.7.3	L'information des risques .....	41
3.7.4	Les recommandations.....	41
3.7.5	Le suivi du patient .....	42
3.8	Arbre décisionnel de la prise en charge des LLO associées aux matériaux dentaires .....	44
<b>4</b>	<b>Les lésions lichénoïdes orales associées aux médicaments.....</b>	<b>45</b>
4.1	Généralités .....	45
4.2	Agents causaux médicamenteux.....	45
4.3	Etiopathogénie des LLO médicamenteuses .....	47
4.3.1	Le groupement thiol .....	48
4.3.2	Le cytochrome p450.....	48
4.3.3	L'interféron alpha.....	49
4.4	Facteurs associés.....	49
4.5	Démarche diagnostique.....	50
4.5.1	L'anamnèse médicale à la recherche d'une LLO médicamenteuse .....	50
4.5.2	L'examen clinique.....	50
4.5.3	Les examens complémentaires.....	52
4.5.3.1	L'examen histologique .....	52
4.5.3.2	L'immunofluorescence.....	53
4.6	Les quatre critères principaux de diagnostic .....	55
4.7	Prise en charge des LLO médicamenteuses .....	56
4.8	Arbre décisionnel de la prise en charge des LLO médicamenteuses .....	58
<b>5</b>	<b>Les lésions lichénoïdes orales dans la maladie du greffon contre l'hôte (GVHD).....</b>	<b>59</b>
5.1	Généralités .....	59
5.1.1	Définition .....	59
5.1.2	Les phases.....	59
5.1.3	Etiopathogénie des LLO associées au GVHD .....	60
5.2	Démarche diagnostique.....	60
5.2.1	L'anamnèse médicale à la recherche d'une LLO associée au GVHD .....	60
5.2.2	L'examen clinique.....	61
5.2.3	Les examens complémentaires.....	63
5.2.3.1	L'examen histologique .....	63
5.2.3.2	L'immunofluorescence.....	65
5.3	Prise en charge des LLO associées au GVHD.....	65
5.3.1	Suppression des facteurs locaux aggravants.....	65
5.3.2	Traitement des lésions .....	65
5.3.2.1	Les corticostéroïdes topiques.....	65
5.3.2.2	Les immunosuppresseurs topiques.....	66
5.3.2.3	Les corticoïdes systémiques .....	67
5.3.2.4	Les traitements non médicamenteux.....	68
5.3.2.5	Les nouveaux traitements .....	68
5.3.3	Traitement des signes associés .....	68
5.3.4	Suivi des patients .....	69
5.4	Arbre décisionnel de la prise en charge des LLO associées au GVHD.....	70
<b>6</b>	<b>Conclusion .....</b>	<b>71</b>

# Glossaire

- CPA : Cellule Présentatrice d'Antigène
- GVHD : Graft-Versus-Host disease
- HBD : Hygiène Bucco-Dentaire
- IECA : Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion de l'Angiotensine
- IFD : Immunofluorescence Directe
- IFI : Immunofluorescence Indirecte
- INF- $\alpha$  : Interféron alpha
- LLO : Lésion Lichénoïde Orale
- LPO : Lichen Plan Oral
- ZMB : Zone de Membrane Basale

## 1 Introduction

Les lésions lichénoïdes orales (LLO) sont des lésions qui peuvent être rencontrées au cabinet dentaire par le chirurgien-dentiste, pourtant elles sont encore souvent difficilement diagnostiquées. Elles sont, en effet, fréquemment confondues avec le lichen plan oral (LPO) qui est une pathologie inflammatoire chronique. Contrairement à ce dernier, les lésions lichénoïdes orales sont associées à un facteur étiologique connu. Elles peuvent, ainsi, être retrouvées en relation avec des matériaux dentaires et des agents aromatisants, avec des traitements médicamenteux ou dans le cadre de la maladie du greffon contre l'hôte.

Bien que ces deux types de lésions soient similaires sur certains points clinique et histologique, des données récentes de la littérature montrent qu'il existe des différences nettes.

L'objectif de ce travail est de permettre au chirurgien-dentiste de connaître les particularités de ces lésions afin de pouvoir établir leur diagnostic et de mener à bien leur traitement en collaboration avec les médecins spécialistes concernés.

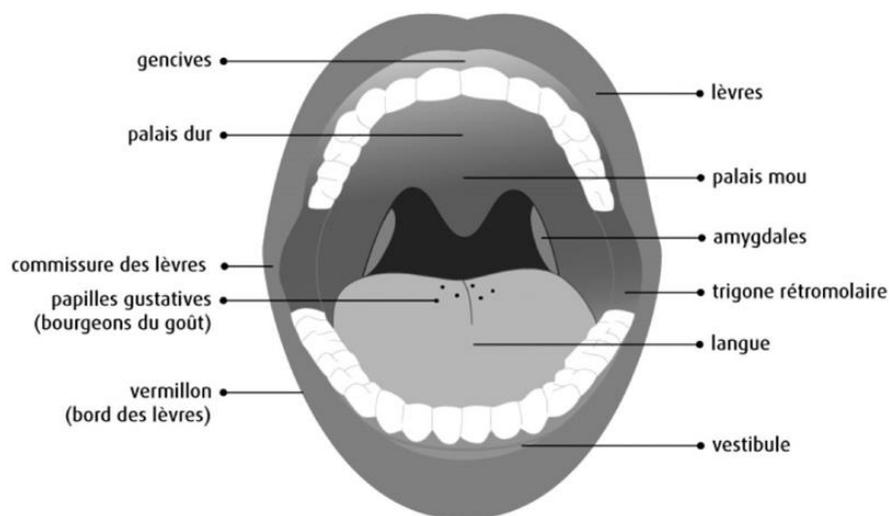
Cette thèse se propose de faire le point sur les caractéristiques générales des lésions lichénoïdes orales, puis sur chaque sous-type, en définissant leur mécanisme d'action, leur démarche diagnostique et leur prise en charge sous forme d'arbres décisionnels.

## 2 Généralités

### 2.1 La cavité buccale

L'anatomie buccale se caractérise par deux portions :

- **Le vestibule externe** bordé par les lèvres et les joues.
- **La cavité buccale** proprement dite, séparée du vestibule par les dents et la gencive. En haut, elle est limitée par le palais dur et le palais mou, en bas par le plancher buccal et la base de la langue, et en arrière par les piliers du voile du palais (1).



*Illustration 1 : Schéma de la cavité buccale (2)*

### 2.2 La muqueuse buccale

#### 2.2.1 Les aspects spécifiques de la muqueuse buccale

La muqueuse buccale est soumise à divers stress fonctionnels. Cela entraîne ainsi des variations anatomiques selon les différents sites. La muqueuse s'adapte par des modifications de structure avec un épithélium plus ou moins épais, kératinisé ou non et grâce à un tissu conjonctif plus ou moins dense.

- **La muqueuse de recouvrement ou bordante** représente la plus large portion de la muqueuse buccale. Elle revêt le versant muqueux des lèvres, des joues, du plancher buccal, de la face ventrale de la langue et du palais

mou. C'est une muqueuse flexible et non kératinisée. Elle présente des crêtes épithéliales peu dessinées et un tissu conjonctif très vascularisé.

- **La muqueuse masticatrice** tapisse les gencives et le palais dur, et aide à la compression mécanique des aliments. Celle-ci est attachée aux structures osseuses sous-jacentes et est kératinisée. Elle présente des crêtes épithéliales qui s'invaginent profondément dans un tissu conjonctif riche en fibres de collagène.
- **La muqueuse spécialisée** est cantonnée au dos de la langue et est kératinisée de la même façon que les muqueuses masticatrices. Elle s'individualise par la présence de nombreuses papilles intervenant dans la fonction gustative : les papilles filiformes, les papilles fongiformes, les papilles caliciformes, les bourgeons du goût et les papilles foliées.

### ***2.2.2 L'histophysiologie de la muqueuse buccale***

La muqueuse buccale est constituée d'un épithélium malpighien et d'un tissu conjonctif qui sont séparés par une membrane basale.

#### ***2.2.2.1 L'épithélium***

L'épithélium de la muqueuse buccale est un épithélium malpighien (pavimenteux stratifié). C'est une véritable barrière entre la cavité buccale et les tissus sous-jacents. Il est constitué de cellules kératinocytaires et non kératinocytaires.

##### **2.2.2.1.1 Les kératinocytes**

La muqueuse kératinisée est composée de kératinocytes disposés en quatre couches :

- **La couche basale ou germinative** : au contact de la membrane basale, elle est constituée de deux à trois couches de cellules cubiques ou cylindriques. Elle assure la prolifération cellulaire et le renouvellement des cellules, grâce à de nombreuses mitoses.
- **La couche squameuse ou épineuse** : elle est constituée de cellules polygonales reliées entre elles par des desmosomes.

- **La couche granuleuse** : elle est formée de cellules aplaties.
- **La couche cornée** : elle est également composée de cellules aplaties, mais disposées en bandes. Les kératinocytes s'approchent de la surface de l'épithélium jusqu'à desquamer pour laisser la place à de nouvelles cellules.

Les muqueuses non kératinisées ne possèdent, quant à elles, ni couche granuleuse ni couche cornée.

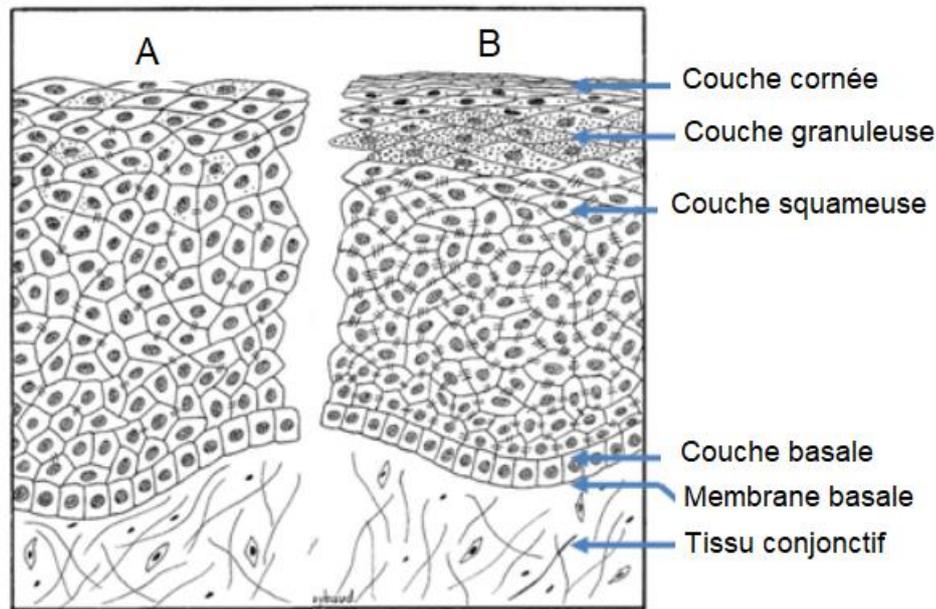


Illustration 2 : Composition de l'épithélium non kératinisé (A) et kératinisé (B).

#### 2.2.2.1.2 Les cellules non kératinocytaires

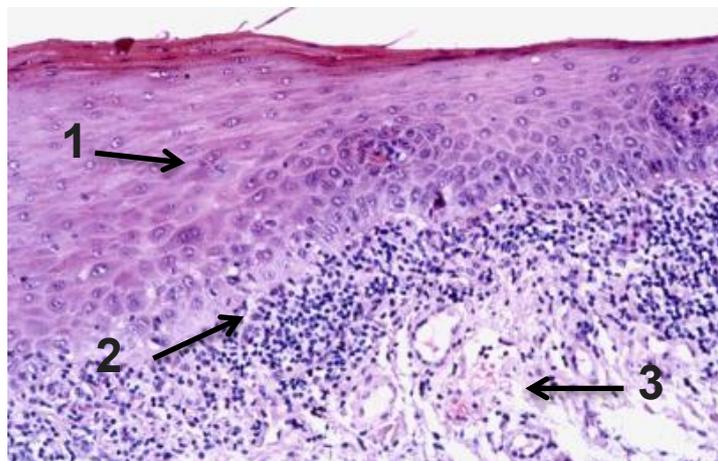
- **Les mélanocytes** : ils sont responsables de la pigmentation des muqueuses.
- **Les cellules de Langerhans** : elles ont un rôle immunologique fondamental. Elles permettent la reconnaissance de l'antigène et sa présentation aux lymphocytes T.
- **Les cellules de Merkel** : ce sont des cellules sensorielles réceptrices situées à proximité des fibres nerveuses.
- **Les lymphocytes** : ils sont habituellement de type T. Ils se multiplient et pénètrent dans l'épithélium lorsque la muqueuse est enflammée.

### 2.2.2.2 *La membrane basale*

La membrane basale est une zone d'échanges épithélio-conjonctifs et a une fonction de filtre. Elle est composée de la lamina densa, de la lamina lucida et de fibrilles d'ancrage. Elle sert d'attache aux kératinocytes et contrôle leur différenciation ainsi que leur renouvellement. Celle-ci est très fine, ne mesurant que 1 à 2  $\mu\text{m}$  d'épaisseur.

### 2.2.2.3 *Le tissu conjonctif*

Le tissu conjonctif ou chorion est sous-jacent à l'épithélium et assure son support. Il se divise en deux parties : une zone superficielle entre les crêtes épithéliales et une zone profonde composée de faisceaux de collagène. Il renferme des fibroblastes, des cellules immunitaires, différentes fibres (de collagène, réticulines et élastiques), ainsi que des vaisseaux sanguins et des éléments nerveux. La partie superficielle de cette couche se nomme la lamina propria.



*Illustration 3 : Observation microscopique de la muqueuse jugale d'un patient (3).  
1 : Epithélium ; 2 : Membrane basale ; 3 : Tissu conjonctif.*

## 2.3 *Les lésions élémentaires*

Les **lésions élémentaires primaires** sont celles qui apparaissent en premier sur une peau ou une muqueuse qui est saine initialement. Nous décrivons ici les lésions élémentaires primaires les plus fréquemment retrouvées dans les lésions présentées.

Les **papules** sont des élevures de la peau, de consistance solide, suite à une infiltration du derme. Elles sont non résorbables à la pression.

Les **plaques** sont des lésions palpables d'un diamètre inférieur à dix millimètres et qui sont surélevées ou déprimées par rapport à la surface cutanée.

Les **lésions élémentaires secondaires** correspondent à l'évolution des lésions élémentaires primaires. Au niveau des lésions qui seront évoquées, l'érosion et l'ulcération sont retrouvées.

L'**érosion** est une perte de substance de la couche superficielle de la peau.

L'**ulcération** est une plaie creusante déterminant une perte de substance douloureuse, entourée d'une zone inflammatoire.

L'atrophie, l'hypertrophie, l'érythème et la kératose sont également des notions à comprendre pour bien définir les lésions qui seront appréhendées.

L'**atrophie** correspond à une diminution de volume ou de taille, plus ou moins importante, d'un organe ou d'un tissu.

L'**hypertrophie** correspond à une augmentation de volume ou de taille, plus ou moins importante, d'un organe ou d'un tissu.

Un **érythème** est une lésion rougeâtre des téguments disparaissant à la vitropression.

Une **kératose** est une hypertrophie de la couche cornée de l'épiderme. Elle peut être circonscrite, diffuse ou généralisée et est de couleur blanche.

## **2.4 Les lésions lichénoïdes orales (LLO)**

Le terme de lésion lichénoïde orale a été proposé par Finne en 1982 pour désigner les **lésions semblables au lichen plan oral mais pour lesquelles il existe un facteur étiologique spécifique** (4,5). Ce terme a été validé en 1986 par Lind (6).

Ces lésions sont aujourd'hui appelées de manière variable réaction lichénoïde orale, stomatite de contact lichénoïde, maladie lichénoïde buccale ou lésions de type lichen plan en raison des aspects cliniques et histologiques identiques entre ces lésions et le LPO (7–9).

L'expression « **lésion lichénoïde orale** » est celle qui est principalement retenue (7).

Les LLO sont des affections fréquentes, avec une prévalence de 2,4% dans la population générale. Elles apparaissent principalement chez les femmes (trois fois plus que chez les hommes), âgées de 45 à 65 ans (8,10,11).

Elles sont retrouvées au niveau de la muqueuse buccale avec comme sites privilégiés les joues, le bord latéral de la langue et les lèvres. Elles sont généralement **unilatérales** (8).

## **2.5 Les classifications des LLO**

### **2.5.1 The WHO classification**

Le *WHO collaborating Center for Oral Precancerous Lesions* de l'OMS a défini des critères cliniques et histopathologiques de diagnostic du LPO en 1978 (12). Néanmoins, des études ont démontré une variabilité trop importante entre les observateurs et une difficulté de différencier le LPO d'autres pathologies.

Van der Meij et Van der Waal ont proposé, en 2003, un ensemble de critères de diagnostic révisés pour le LPO et la LLO incluant **des aspects cliniques** ainsi que des **aspects histopathologiques spécifiques** à chacune de ces pathologies. Avec cette nouvelle classification, les variabilités inter- et intra-observateur sont réduites et le diagnostic devient plus reproductible. Cependant, celle-ci présente certaines limites, puisque les critères proposés ne sont pas tous retrouvés chez les patients présentant ces lésions (13–15).

### **2.5.2 Les critères modifiés de l'OMS (2003)**

Selon cette classification, les LLO sont définies par l'exclusion du diagnostic du LPO. Il faut ainsi connaître les caractéristiques du LPO pour différencier les deux types de lésion.

### 2.5.2.1 Critères cliniques

Les lésions du LPO sont retrouvées de façon **bilatérale**, plus ou moins symétriquement. Elles apparaissent sous forme d'un **réseau de lignes gris-blanc** légèrement en relief ressemblant à de la dentelle (motif réticulaire). Ce réseau est appelé **stries de Wickham** (16). Il est possible de retrouver des lésions érosives, atrophiques et sous forme de plaque.

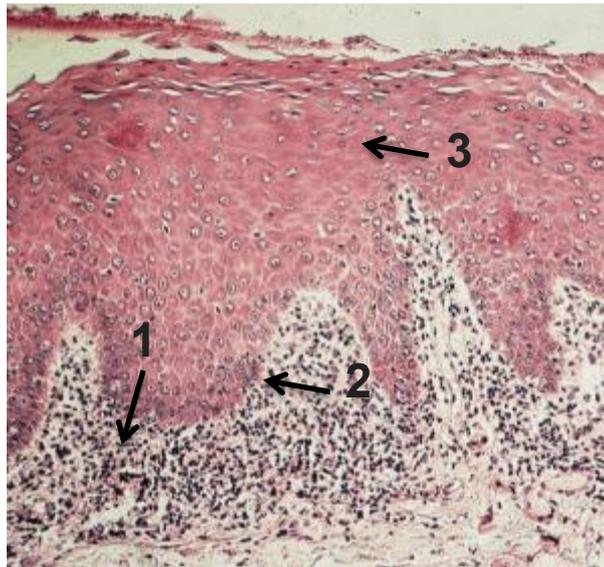


*Illustration 4 : Photographie d'un lichen plan réticulé localisé sur la face interne de la joue gauche et du collet des dents maxillaires (12).*

Selon cette classification, pour les lésions qui ressemblent au LPO mais qui ne répondent pas aux critères susmentionnés, le terme « **cliniquement compatible avec** » devra être utilisé

### 2.5.2.2 Critères histopathologiques

Histologiquement, une **bande d'infiltration cellulaire bien définie (1)** est visible dans le cas du LPO. Celle-ci se trouve dans la partie superficielle du tissu conjonctif et est composée principalement de **lymphocytes**. Les cellules basales sont retrouvées dans une phase de **dégénérescence** et de **liquéfaction (2)** et l'épithélium n'est pas **dysplasique**, c'est-à-dire que son architecture est normale (3).



*Illustration 5 : Observation au microscope optique d'un lichen plan oral présentant un infiltrat en bande dans le chorion superficiel (12)*

Lorsque les caractéristiques histopathologiques sont moins évidentes, le terme « **histopathologiquement compatible avec** » devra être utilisé.

### 2.5.2.3 Critères diagnostiques

Le terme LLO doit ainsi être utilisé dans les conditions suivantes :

- Si les caractéristiques cliniques du LPO sont retrouvées mais que les critères histopathologiques sont seulement « compatibles avec » le LPO.
- Si les critères histopathologiques du LPO sont retrouvés mais qu'au niveau clinique les caractéristiques sont uniquement « compatibles avec » le LPO.
- Si la lésion est uniquement « compatible avec » le LPO cliniquement et histopathologiquement (17,18).

### 2.5.3 La classification de Issa et al (2005)

Issa et al. ont proposé en 2005 une liste basée sur le site et l'association, mais celle-ci est compliquée et peu pratique (7).

Une classification clinique en trois groupes :

- Lésions blanches, striées, en plaque ou réticulaire

- Lésions érosives ou atrophiques
- Lésions ulcérées

Une classification selon leur relation avec les restaurations :

- LLO uniquement en contact avec des restaurations
- LLO en contact avec des restaurations cliniquement, et avec au moins un site supplémentaire sans contact clinique
- LLO sans contact clinique avec des restaurations

Une classification selon la localisation :

- LLO localisées au niveau de la muqueuse buccale (uni- ou bilatérales)
- LLO localisées sur la langue (face dorsale ou latérale)
- Lésions lichénoïdes gingivales
- Autre partie de la muqueuse orale : lèvres, plancher buccal, et palais (19).

#### **2.5.4 La classification de Van der Waal (2009)**

Van der Waal classe les LLO en **quatre catégories** :

- LLO topographiquement associée à une restauration dentaire
- LLO associée aux médicaments
- LLO dans la maladie de l'hôte versus le greffon (GVHD chronique)
- LLO non classifiée (par exemple, modifications érythémateuses limitées à la gencive sans signes de LPO «classique» ailleurs dans la cavité buccale) (14,20).

Le concept d'association topographique entre la lésion et un matériau est ainsi introduit dans ces deux dernières classifications.

### 3 Les lésions lichénoïdes orales associées aux matériaux dentaires et aux agents aromatisants

#### 3.1 Généralités

Les cas de LLO associées aux matériaux n'ont cessé d'augmenter avec l'utilisation croissante de matériaux dentaires (7).

Parmi ceux-ci, l'amalgame est celui qui est le plus largement utilisé dans le monde et ce depuis le 19<sup>ème</sup> siècle, bien que son utilisation en Europe soit aujourd'hui limitée pour des raisons évoquées de toxicité (21,22).

Selon Lygre et al (23), il est aujourd'hui la cause principale de LLO associées à un matériau dentaire, puisqu'il est responsable de **84 %** de ces cas (8). Le mercure et ses composés, présents dans l'amalgame, sont les allergènes principaux de ces réactions (4). Il existe, en effet, un rejet faible mais continu de mercure dans l'environnement buccal qui peut induire des **effets toxiques** et des **réactions immunologiques** (21).

La LLO associée à des restaurations à l'amalgame est observée chez environ 2 % de la population, chiffre qui peut varier de 3 à 5 % selon les auteurs (8). Une réponse allergique, au mercure ou à l'argent, en est la cause responsable dans 37 à 78 % des cas (24,25).

#### 3.2 Agents causaux dentaires

Les **métaux dentaires** sont souvent retrouvés dans ces réactions. Il sont représentés par le chlorure de mercure à 0,1%, le mercure ammoniacal à 1%, le zinc, le béryllium, le bismuth, le chrome, le cobalt, le cuivre, l'or, le mercure, le nickel, le palladium, l'argent, l'étain, l'indium et le titane (26–28).

**L'or** est le matériau qui a causé le plus de réactions lichénoïdes à ce jour, bien qu'il soit moins utilisé aujourd'hui (29).

**L'amalgame dentaire** est composé en général d'un mélange de mercure liquide (50%) et d'une poudre composée d'argent (22–32%), d'étain (14%), de cuivre (8%), ainsi que des traces d'autres métaux tels que le zinc et le palladium (24,28,30).

Des réactions ont aussi été observées en association avec des piercings oraux, des tatouages et après la mise en place d'arcs orthodontiques (composés de nickel) (31,32).

En plus des métaux dentaires, des **composés non métalliques** sont également mis en cause. Il s'agit des composés acryliques, des ciments verre ionomère, des résines composite et des céramiques (26–28,33).

### **3.3 Facteurs protecteurs**

D'un côté, un film d'oxyde protecteur se forme au niveau de la cavité buccale grâce à la salive et permet de résister à la corrosion de ces alliages (7). De l'autre côté, cette protection peut également être expliquée par le fait que la salive balaie, dilue et fait disparaître rapidement les allergènes, par la faible kératinisation de la muqueuse, par sa grande résistance et par sa haute vascularisation (34).

### **3.4 Etiopathogénie des LLO associées aux matériaux dentaires**

#### **3.4.1 Mécanisme**

Des événements biologiques tels que la dissolution, l'évaporation ou la corrosion entraînent un dégagement de sous-produits qui sont ensuite absorbés par les tissus mous de la cavité buccale. Cela entraîne des effets toxiques ou allergiques chez les individus sensibilisés, se présentant sous la forme de réactions lichénoïdes.

Il existe des synergies significatives entre les **forces électrochimiques** et **mécaniques** (7).

##### **3.4.1.1 Réactions électrochimiques**

L'interaction entre les matériaux dentaires, notamment l'amalgame, et les fluides oraux (environnement électrolytique) entraîne une dégradation structurelle des matériaux et une libération de sous-produits qui déclenchent la réaction indésirable (7).

#### 3.4.1.2 **Dégradation de la force mécanique**

Il a été démontré que la mise en place et la dépose des restaurations dentaires, ainsi que la mastication, entraînent la libération mécanique de sous-produits sous forme de vapeur ou de sel dans la salive, ce qui peut provoquer des réactions locales ainsi qu'une absorption systémique (28). Les para-fonctions exacerbent également ce mécanisme (10).

#### 3.4.2 **Pathogénie**

La LLO est le résultat d'une réaction d'hypersensibilité retardée de type IV (classification de Coombs et Gell), il s'agit d'une réponse immunitaire à médiation cellulaire (10,30,35).

Néanmoins, les lésions proches des restaurations dentaires peuvent provoquer également des réactions toxiques ou irritantes, en plus des réactions d'hypersensibilité réelles (28).

Par conséquent, l'étiologie des LLO peut être à la fois la manifestation orale d'une **irritation chronique** chez certains patients ou le résultat clinique d'une **réaction d'hypersensibilité retardée** chez d'autres (7).

##### 3.4.2.1 **Réaction d'hypersensibilité retardée**

Lorsque le matériau de restauration est endommagé, cela entraîne une fuite de métaux lourds (29). Les sels de mercure et les autres ions métalliques ainsi libérés pénètrent dans la muqueuse épithéliale et se lient aux protéines de surface des kératinocytes de l'hôte (36).

Chez les individus sensibles, cela entraîne une **réaction d'hypersensibilité retardée de type IV**. Elle est dite retardée dans la mesure où elle se développe généralement après une période relativement longue, de plusieurs mois à plusieurs années (37).

Lors de cette réaction, une attaque est médiée par les cellules T. Des antigènes non identifiés sont piégés par un réseau de cellules de Langerhans interdigitales (rôle d'initiation de la réaction) et sont présentées aux lymphocytes T. Une réponse locale immunitaire à médiation cellulaire est initiée et conduit à la destruction des kératinocytes basaux (8,21).

### 3.4.2.2 *Irritation chronique*

Les effets indésirables sur les muqueuses buccales peuvent être dus à la **nature toxique ou irritative** du matériau dentaire. Il s'agit d'une forme d'**inflammation locale** induite par un contact primaire avec des produits chimiques. Cette réaction n'est quant à elle pas médiée par les lymphocytes.

Une réaction toxique chronique peut apparaître en raison de l'influence répétée ou constante d'agents toxiques à faible concentration et sur de longues périodes. Ces réactions sont le plus souvent localisées dans la zone de contact avec l'agent toxique. Cette réaction toxique et irritante conduit à la formation de LLO (phénomène appelé «phénomène toxique-corrosif») (24).

De plus, les restaurations à l'amalgame **mal polies, mal ajustées ou anciennes** provoquent souvent des irritations de la muqueuse buccale (38). Une **mauvaise hygiène buccale** précipite l'accumulation de plaque dentaire et favorise également cette irritation (24).

## 3.5 *Démarche diagnostique*

Le diagnostic de LLO est basé sur les critères suggérés par Al-Hashimi et al. (39) : **l'interrogatoire médical, l'examen clinique, les résultats histologiques, le résultat du patch-test et la disparition de la lésion suite au remplacement du matériau inducteur** (40).

### 3.5.1 *L'anamnèse médicale à la recherche d'une LLO associée à un matériau dentaire*

L'interrogatoire médical est la première étape dans la prise en charge d'un patient. Il doit être précis et ciblé, puisque c'est lui qui va permettre d'orienter le diagnostic (28).

**L'histoire médicale** et le **contexte général** du patient sont à prendre en compte :

- Les antécédents cliniques et médicaux du patient (contrôler l'absence de signes et de symptômes systémiques),

- Rechercher la prise de médicaments potentiellement inducteurs de réactions lichénoïdes.

Ensuite, l'**histoire bucco-dentaire** doit être renseignée :

- Le caractère chronique des lésions,
- Se renseigner sur les symptômes locaux : sécheresse buccale, douleur, inconfort, sensation de brûlure ou de goût métallique (34,41,42).

Enfin, il faut identifier les **cofacteurs** possibles :

- Une prise récente d'aliments contenant de la cannelle ou de produits tels que des chewing-gums, des menthes, ou des dentifrices (33),
- La consommation chronique de tabac ou d'alcool (43).

D'autres facteurs de risque pourront faire partie de l'anamnèse, il s'agit de la susceptibilité génétique et des aspects psychologiques (10).

### 3.5.2 *L'examen clinique*

Il faut réaliser dans un premier temps l'examen exobuccal, avec un examen des aires ganglionnaires sous-mandibulaire et sous-mentonnière pour rechercher les signes potentiels d'infection.

Dans un second temps, un examen endobuccal est mené.

Les LLO présentent généralement des manifestations cliniques hétérogènes allant de **lésions blanches en plaque asymptomatiques à des lésions réticulaires papulaires atrophiques et symptomatiques, des lésions érosives ou même des lésions ulcéreuses** (37,44).

*N. B. : Dans de rares cas, ces lésions peuvent présenter une pigmentation due à l'incorporation d'amalgame dans les tissus mous* (21).

Contrairement au LPO, ces lésions sont retrouvées de façon **unilatérale** et/ou **asymétrique** (s'il existe deux foyers distincts) et localisées au **contact direct des restaurations dentaires** (25,45).

La qualité de ces restaurations, ainsi que la date de leur mise en place, sont des caractéristiques à prendre en compte, afin de pouvoir éventuellement établir une relation temporelle entre les lésions de la muqueuse et les matériaux dentaires.

De plus, une relation entre les restaurations à l'amalgame, la localisation de la lésion et le pourcentage de muqueuse touchée, peut nous aider à évaluer le degré d'association entre elles (Figure 2).

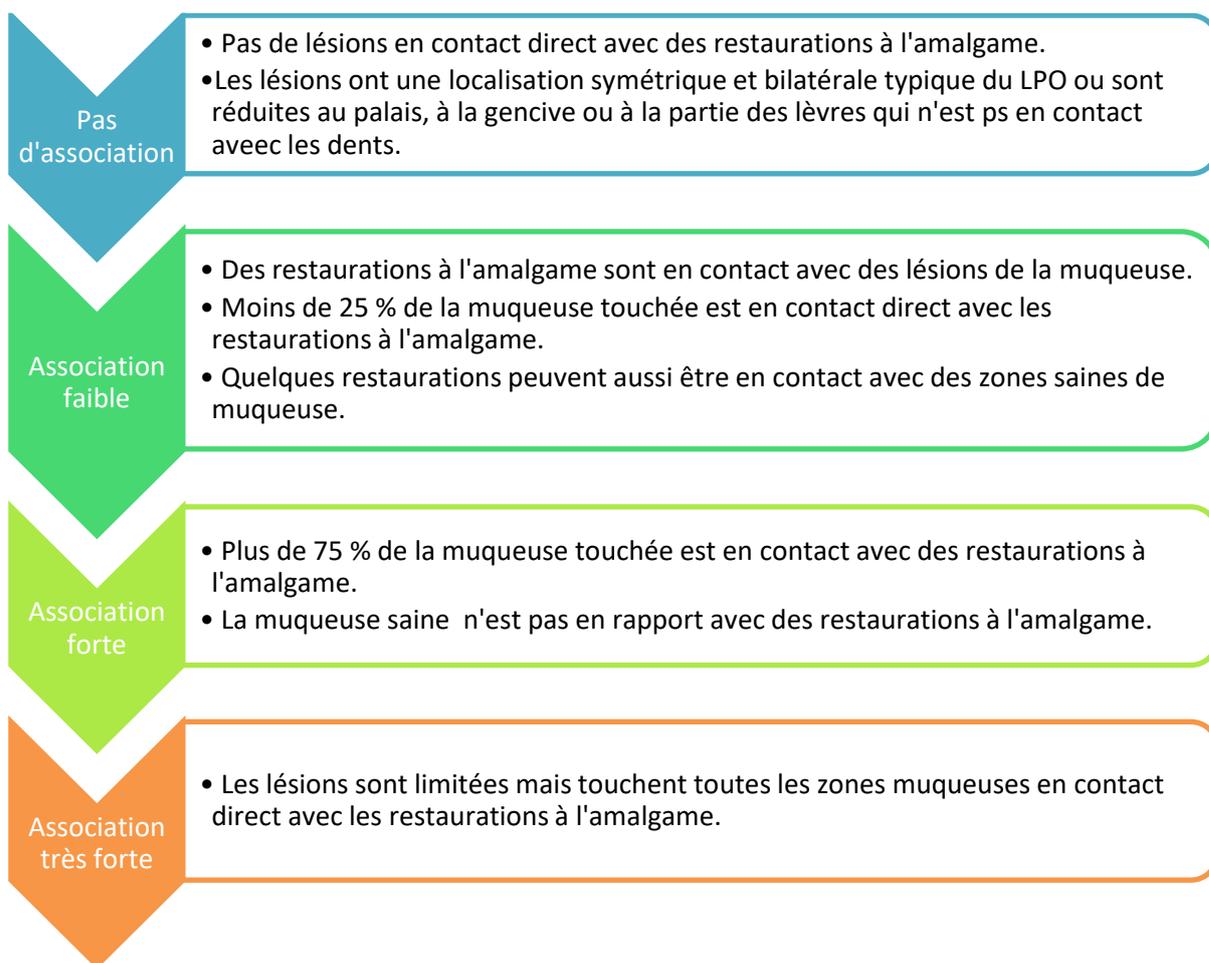
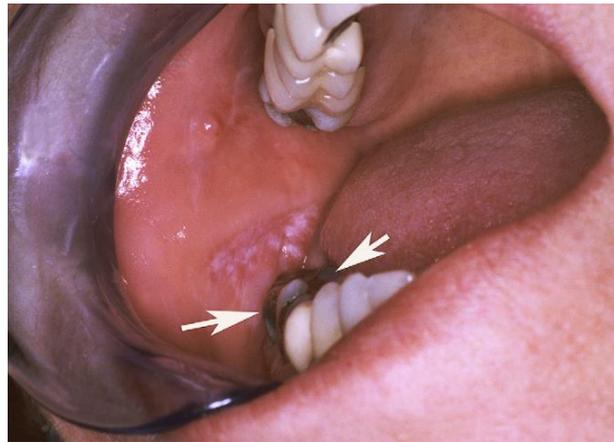
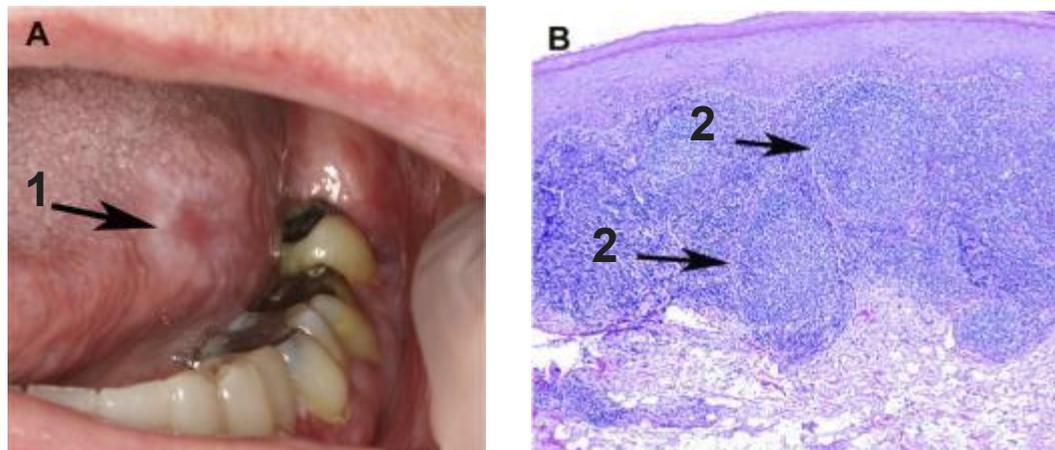


Figure 1 : Evaluation du degré d'association entre lésions muqueuses et restaurations à l'amalgame d'après Thornhill et al (46).

Les lésions sont localisées sur les **muqueuses buccales postérieures** et les **bords latéraux de la langue** (10,47). Elles peuvent aussi être retrouvées occasionnellement au niveau de la **gencive marginale** lorsque l'amalgame est placé au niveau cervical (48).



*Illustration 6 : Photographie d'une LLO en contact direct avec un amalgame (flèches), localisée au niveau de la muqueuse jugale postérieure (49).*



*Illustration 7: Photographie d'une LLO localisée sur le bord latéral gauche de la langue et sa coupe histologique associée (33).*

La photographie présente une lésion composée d'une zone d'érythème centrale entourée d'un liseré blanc, en regard des restaurations à l'amalgame (1). Sur la coupe associée, des follicules lymphoïdes tertiaires bien définis sont observés (2).

### **3.5.3 Les examens complémentaires**

#### **3.5.3.1 Les examens biologiques**

Des recherches microbiologiques et hématologiques peuvent être réalisées dans le but de préciser le diagnostic. La numération de la formule sanguine peut révéler une hyper-éosinophilie caractéristique de lésions tissulaires ou d'une allergie.

La vitesse de sédimentation et le taux de transaminases, quant à eux, peuvent nous orienter davantage vers un processus inflammatoire (14).

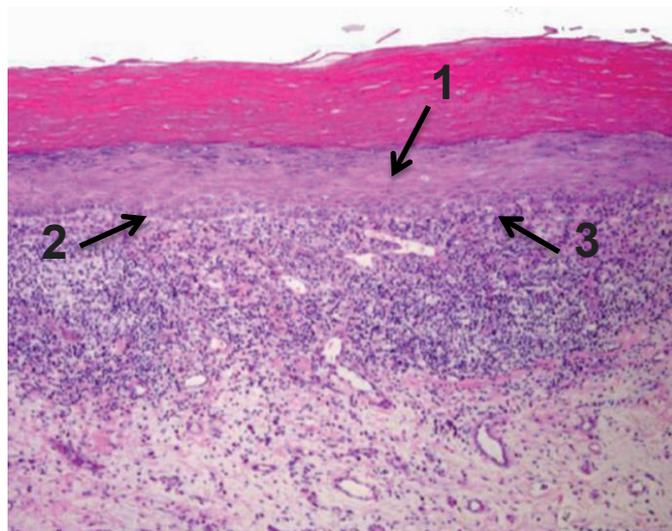
### 3.5.3.2 *Les examens histologiques*

#### 3.5.3.2.1 **Généralités**

Les caractéristiques cliniques peuvent aider au diagnostic, mais une biopsie est indispensable pour le confirmer (29).

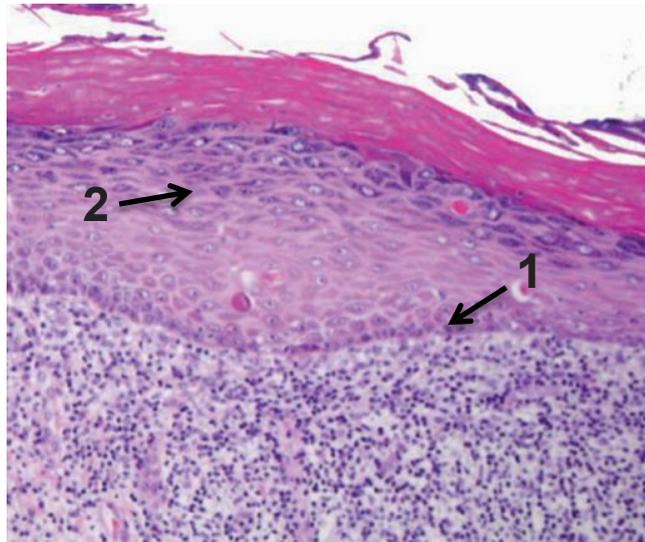
Il est nécessaire de choisir une zone représentative de l'ensemble de la lésion, à cheval sur la lésion et les muqueuses saines périphériques. La biopsie de choix est une biopsie par incision, qui a traditionnellement la forme d'une ellipse (elle permet une fermeture linéaire et une guérison de première intention). La longueur du prélèvement doit être de trois fois sa largeur. Celui-ci est ensuite conservé dans une solution de Michel. Il s'agit d'un milieu contenant un inhibiteur d'enzyme protéolytique et une concentration en sels élevés dans un tampon à pH neutre. Enfin, le prélèvement est préparé au laboratoire pour obtenir des coupes microscopiques (50).

#### 3.5.3.2.2 **Caractéristiques histologiques associées aux matériaux dentaires**



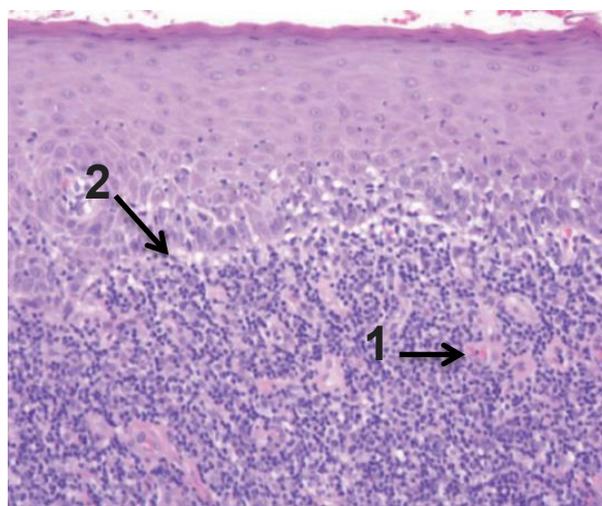
*Illustration 8 : Observation au microscope optique d'une LLO associée à un amalgame (Gx20) (51).*

Sur cette coupe histologique, l'épithélium est orthokératinisé, stratifié et atrophique (1). La membrane basale est linéaire et continue. Elle possède de nombreux brins qui s'étendent dans le tissu conjonctif irrégulier (2). Enfin, la lamina propria contient un infiltrat lymphoplasmocytaire dense et bien délimité en forme de bande avec une vascularisation accrue (3).



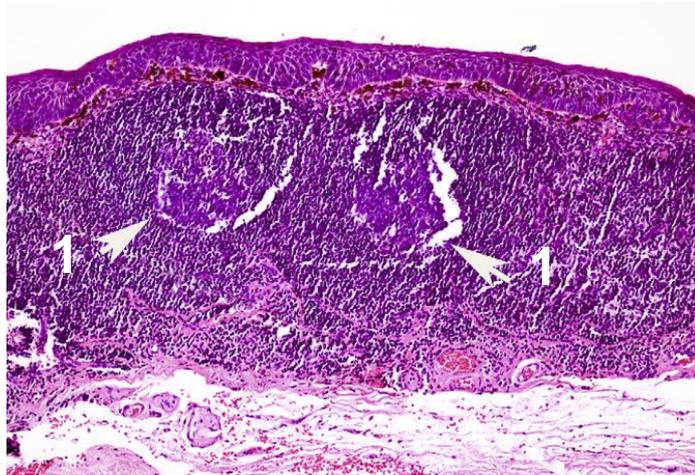
*Illustration 9 : Observation au microscope optique d'une LLO associée à un amalgame (Gx40) (51).*

Sur cette seconde coupe, la région de la membrane basale est épaissie et la couche cellulaire basale n'est pas bien définie (1). Des zones de liquéfaction sont retrouvées avec une apoptose des kératinocytes au niveau de l'épithélium (2).



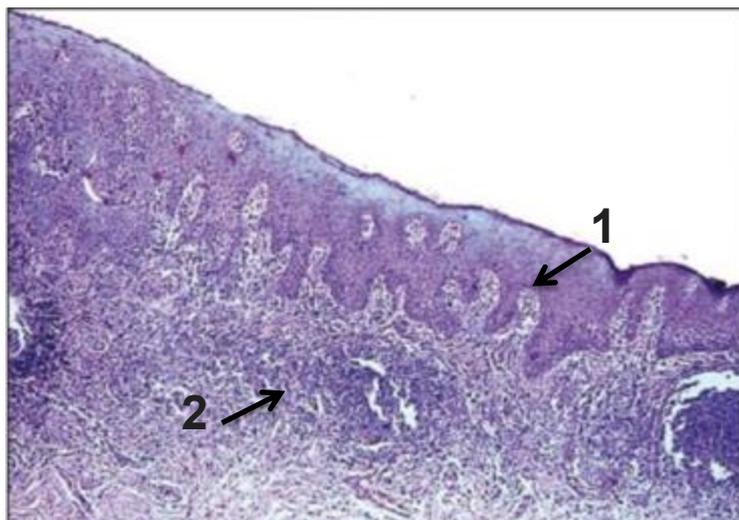
*Illustration 10 : Observation au microscope optique d'une LLO associée à un amalgame (Gx40) (51).*

Les cellules inflammatoires se concentrent au niveau péri-vasculaire **(1)**. La dégénérescence de la couche basale est de nouveau visible. Elle est représentée par les corps de Civatte, qui sont des inclusions éosinophiles provenant de kératinocytes apoptotiques **(2)**.



*Illustration 11 : Observation au microscope optique d'une LLO associée à un amalgame au niveau de la muqueuse postérieure droite (Gx100) (49).*

L'infiltrat lymphocytaire dense forme des follicules tertiaires composés de cellules inflammatoires **(1)**.



*Illustration 12 : Observation au microscope optique d'une LLO associée à un amalgame (Gx10) (14).*

Sur cette coupe, les crêtes épithéliales apparaissent en dents de scie **(1)**. Le tissu conjonctif est, quant à lui, composé de cellules inflammatoires telles que des cellules plasmiques, des éosinophiles et des lymphocytes **(2)**.

### 3.5.3.3 *L'immunofluorescence*

La technique d'immunofluorescence directe (IFD) est utilisée pour identifier les anticorps liés aux tissus dans les maladies auto-immunes, grâce à des anticorps marqués à la fluorescéine. L'IFD est très utile dans le diagnostic des maladies à médiation immunitaire et des maladies systémiques du tissu conjonctif de la peau et des muqueuses (52).

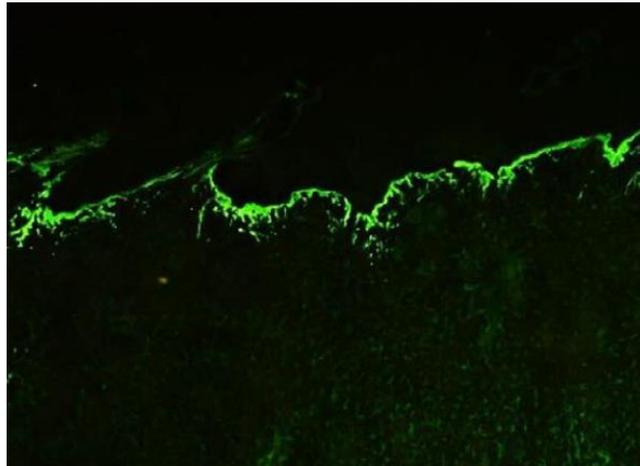
La technique d'immunofluorescence indirecte (IFI) est utilisée pour détecter la présence d'anticorps qui circulent dans le sang (53).

Pour cette biopsie, le milieu de Michel (54) est également utilisé. Après le traitement au laboratoire, les coupes sont colorées pour les immunoglobuline A, les immunoglobulines G, les immunoglobulines M, la fibrine et le complément C3, en utilisant des conjugués marqués à la fluorescéine (50).

Le profil d'IFD positif est déterminé en fonction de **l'emplacement** (zone intraépithéliale, zone de membrane basale : ZMB et zone sous-épithéliale) et de la **distribution** (intercellulaire, nucléaire, linéaire, granulaire et « shaggy ») du **dépôt d'autoanticorps spécifiques** (50).

Le profil de fluorescence des LLO associées aux matériaux dentaires est similaire à celui du LPO :

- Dépôt de fibrinogène sous forme de motif linéaire ou « shaggy » le long de la zone de membrane basale (55).
- Fluorescence positive ou non pour l'immunoglobuline M dans les corps de Civatte (cellules apoptotiques).
- Dépôt d'IgM et de complément 3 au niveau de la ZMB.
- Immunoglobuline A, immunoglobuline G et complément 3 dans des corps de Civatte.



*Illustration 13 : Observation au microscope optique d'une fluorescence linéaire positive du fibrinogène le long de la ZMB chez un patient atteint de LLO (56).*

Pour conclure, l'immunofluorescence directe est **positive** et **similaire à celle du LPO** et l'immunofluorescence indirecte est **négative** (26).

#### 3.5.3.4 **Le patch-test**

##### 3.5.3.4.1 **Généralités**

L'utilisation du patch-test est controversée puisqu'il peut donner comme résultats des faux négatifs ou des faux positifs (32). Néanmoins, la combinaison d'un patch-test positif et d'un aspect clinique typique permet de différencier les LLO du LPO (28).

Depuis 2008, le groupe de recherche allemand sur la dermatite de contact (GCDRG) de la Société allemande de dermatologie recommande le patch-test uniquement lorsque des modifications de la muqueuse buccale sont constatées cliniquement (20).

##### 3.5.3.4.2 **Mécanisme**

Le patch-test est le seul test pertinent pour diagnostiquer une réaction d'hypersensibilité retardée de contact (29). Il faut préférer les tests **épi-cutanés** aux tests muqueux en raison de leur sensibilité et de leur spécificité accrue. En effet, la concentration d'allergènes à tester devrait être 5 à 12 fois supérieure sur la

muqueuse que sur la peau, afin d'obtenir un résultat satisfaisant, ce qui pourrait entraîner un risque de réaction toxique. (30)

Sa réalisation respecte les critères de : le Groupe international de recherche sur les dermatites de contact (ICDRG) (57).

Le test consiste en l'application d'un allergène spécifique à une concentration spécifique dans un milieu capable d'induire une réaction inflammatoire cutanée, lorsqu'il est administré à une personne sensibilisée. Les résultats sont ensuite lus à **48 et 72 heures**. Toute réaction cutanée avec **érythème** et **papulo-vésicules** est considérée comme positive (35). Néanmoins, pour l'évaluation de l'allergie de contact par voie orale aux métaux, une lecture tardive jusqu'à **dix jours** doit être envisagée.

De plus, le patch-test peut aider à vérifier la compatibilité avec d'autres matériaux, afin de déterminer ceux qui pourront être utilisés en remplacement du matériau inducteur de la LLO (29).



*Illustration 14 : Photographie d'un patch-test réalisé au niveau du dos (36).*

La photographie montre un patch-test positif en 1 : au chlorure de cobalt et baume du Pérou, en 2 : au sulfate de nickels, en 3 : au menthol, au méthacrylate de méthyle, au chlorure de palladium et à l'amalgame, et en 4 : au mercure ammonié.

#### 3.5.3.4.3 Biais

Les points de conflit liés au patch-test sont (8) :

- Le choix des composants des restaurations à utiliser dans le test peut être compliqué ;
- Il faut pouvoir **distinguer la sensibilité des réponses irritantes** ;
- Il faut déterminer une durée de contact entre la peau et le matériau dans le test ;
- Il existe un intérêt discuté des tests cutanés pour l'identification de véritables lésions lichénoïdes orales ;
- Il est difficile de réaliser des patch-tests épicutanés avec des métaux ;
- Les différences de concentration et de pH peuvent entraîner de fausses réactions positives ou négatives (28).

#### 3.5.3.5 **Les autres tests existants**

**La prolifération lymphocytaire in vitro** est utilisée comme outil complémentaire. Ce test consiste à une restimulation des lymphocytes spécifiques (cellules mémoires) de l'antigène. Il permet le diagnostic d'allergies à divers médicaments et métaux. Son utilité est limitée (30,41).

**L'immunohistochimie à partir de la présence de métallothionéine** est une nouvelle approche dans la différenciation entre les LLO et le LPO. La métallothionéine est impliquée dans les voies anti-apoptotiques et dans la réponse anti-oxydante. Celle-ci est plus fréquemment observée dans le cytoplasme et les noyaux des cellules basales du LPO que des LLO. Néanmoins c'est une technique qui n'est pas encore très utilisée (13).

**La perte d'hétérozygotie comme approche moléculaire de caractérisation génétique** est également mise en place pour distinguer les LLO du LPO. L'indice de prolifération cellulaire est évalué et une association entre celui-ci et la perte d'hétérozygotie est recherchée (44).

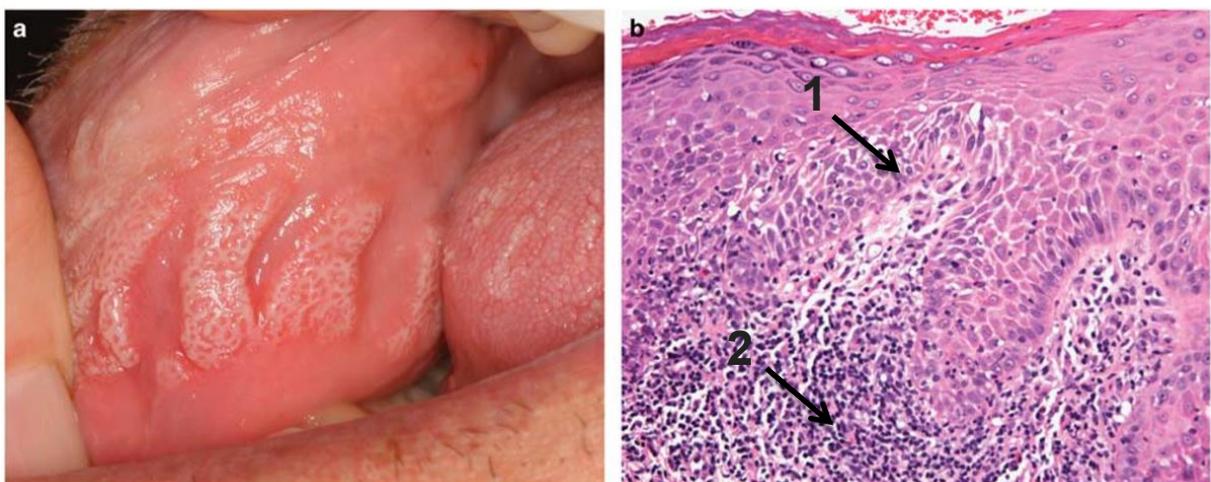
### **3.6 Agents aromatisants**

Des réactions sont retrouvées avec divers agents extra-oraux : des aliments, des chewing-gums, des dentifrices et des bains de bouche contenant des agents

aromatisants (58). Les agents impliqués sont le baume du Pérou, l'eugénol, la menthe poivrée, la menthe verte, la cannelle (aldéhyde cinnamique), le menthol, l'huile de citron et l'absolue de jasmin (26,27,33).

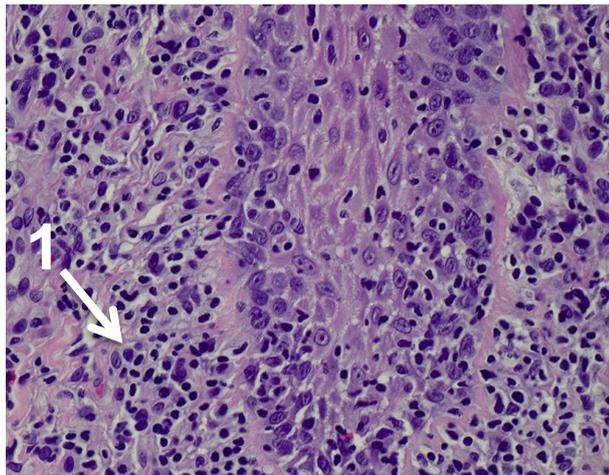
L'allergène capable d'induire des réactions d'hypersensibilité le plus couramment observé est l'agent aromatisant à la cannelle. Cette réaction lichénoïde est appelée **stomatite à la cannelle** (26). La cannelle ou aldéhyde cinnamique est répandue dans divers aliments et boissons, mais les réactions sont retrouvées principalement lors d'une utilisation chronique avec du dentifrice ou des chewing-gums qui en contiennent. L'agent aromatisant se dissout dans la salive et produit généralement des lésions sur **la muqueuse jugale et le bord latéral de la langue**.

Cette réaction peut être une hypersensibilité de type I (réactions anaphylactiques) ou de type IV (hypersensibilité retardée induite par les cellules T). Elle peut produire toute combinaison de modification tissulaire. Les lésions sont généralement symptomatiques et les patients se plaignent de sensibilité, de brûlure ou d'une douleur légère (48).



*Illustration 15 : Photographie centrée sur le bord latéral gauche de la langue représentant une réaction de contact lichénoïde associée à un chewing-gum à la cannelle et sa coupe histologique associée (Gx250) (26).*

Les caractéristiques microscopiques montrent une acanthose épithéliale marquée par un allongement des crêtes épithéliales (1). Un infiltrat profond de cellules inflammatoires périvasculaires est présent au niveau de la lamina propria (2).



*Illustration 16 : Observation au microscope optique d'une stomatite à la cannelle localisée au niveau du bord latéral de la langue (49).*

Contrairement au LPO, l'infiltrat de cellules inflammatoires contient des cellules plasmatiques, des histiocytes et des éosinophiles, en plus des lymphocytes (1).

### **3.7 Prise en charge des LLO associées aux matériaux dentaires et aux agents aromatisants**

Les LLO associées aux matériaux dentaires et aux agents aromatisants sont rarement symptomatiques et de nombreux patients ignorent leur présence (10).

Leur prise en charge se fait par le remplacement des obturations incriminées par un matériau de substitution. Néanmoins un simple **polissage sous digue** et une amélioration de **l'hygiène bucco-dentaire** (HBD) peuvent être suffisants afin d'obtenir une amélioration des lésions et doivent être mis en place en première intention (47).

Quant aux agents aromatisants, il suffit d'arrêter leur prise pour obtenir la disparition des lésions.

#### **3.7.1 Le contrôle de plaque**

Le traitement parodontal et un bon contrôle de la plaque favorisent la réduction des médiateurs immunitaires inflammatoires. Ils sont nécessaires en amont ou en complément de l'élimination des matériaux de restauration inducteurs des

lésions afin d'obtenir une guérison (28). De plus, la diminution de l'accumulation de plaque peut diminuer les traumatismes par frottement de la muqueuse (47).

### 3.7.2 **Le matériau de remplacement**

Les restaurations à l'amalgame peuvent être remplacées par une grande gamme de matériaux de restauration, notamment la résine composite, l'acrylique, le ciment verre ionomère, l'or et la céramique (59). Le matériau le plus inerte est recherché (60).



*Illustration 17 : Photographie d'une LLO de la face jugale gauche (photographie de gauche) et résolution de la lésion après remplacement du matériau (photographie de droite) (24).*

### 3.7.3 **L'information des risques**

Avant toute décision, il faut **informer** le patient des avantages et risques du retrait de l'obturation. Il peut s'agir de risques dentaires iatrogènes potentiels (par exemple une fracture de la dent suite à la dépose du matériau), d'une aggravation possible des lésions immédiatement après le remplacement du matériau (en particulier si la digue dentaire n'est pas utilisée), de la durée de vie plus courte de certains matériaux de substitution et de la possibilité de réactions allergiques supplémentaires (47).

### 3.7.4 **Les recommandations**

Les recommandations pour la dépose de l'amalgame sont :

- Être sous champ opératoire. La digue représente la meilleure protection pour éviter l'inhalation possible des vapeurs de mercure, l'ingestion possible de débris provenant du fraisage, ainsi que l'apparition de tatouages à l'amalgame par l'incorporation de ses constituants dans les tissus mous. Elle élimine en grande partie le risque d'exacerbation de la lésion lors du retrait de l'amalgame (10).
- Utiliser une irrigation abondante sous spray associée à une aspiration chirurgicale efficace et utilisées de façon prolongée (61). Il existe, en effet, un relargage de mercure avec des valeurs comprises entre 15 et 20 µg pour un amalgame déposé sous spray et sous aspiration chirurgicale, et ces valeurs chutent d'un facteur 10 lorsque l'aspiration est prolongée d'une minute suite au retrait de l'obturation.
- Utiliser un liquide de refroidissement abondant, afin d'éliminer les effets négatifs associés à la vapeur de mercure et ainsi éviter le risque d'exacerbation de la lésion (24,59).

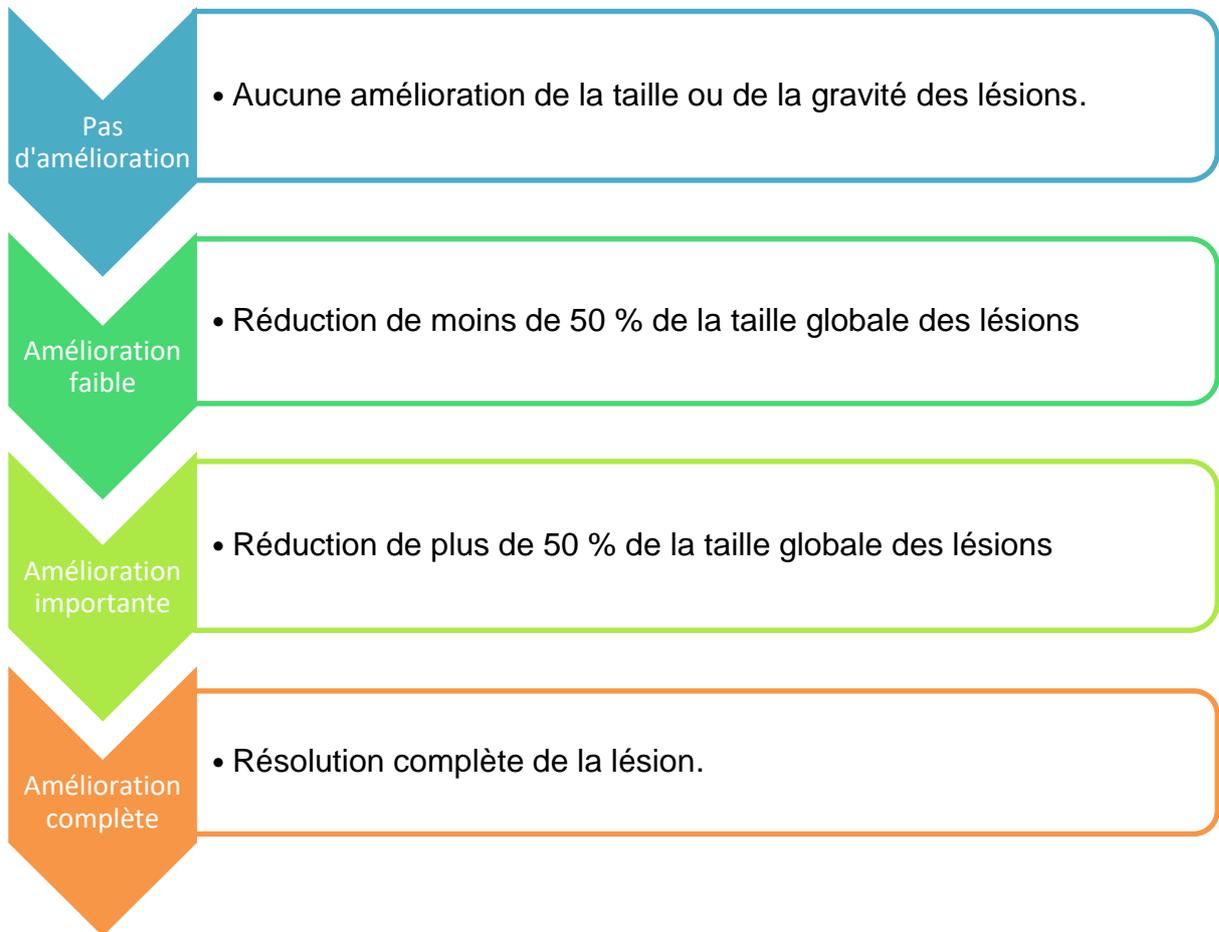
### 3.7.5 *Le suivi du patient*

Le diagnostic final de LLO associée à un matériau dentaire est confirmé par les aspects clinique et histologique, associés à la résolution des lésions après le remplacement de la restauration. La plupart des LLO associés à l'amalgame disparaissent **trois à quinze mois** après le changement de restauration (8,62). Un suivi régulier les premiers mois sera nécessaire pour surveiller l'évolution de la lésion et sera suivi par un contrôle annuel.

Dunsche a décrit une régression des lésions lichénoïdes, après le remplacement de l'amalgame, chez 97 % des 134 patients de son étude, indépendamment des résultats du patch-test (63).

Lorsqu'il s'agit d'un agent aromatisant, l'arrêt du produit entraîne une résolution des lésions de la muqueuse en une dizaine de jours (26).

Il est possible de quantifier l'évolution favorable ou non de la lésion (Figure 3). Cette évaluation peut être intéressante pour avoir un suivi le plus précis possible. Toutefois, il faut garder à l'esprit que les premiers changements ne peuvent apparaître qu'au bout de quelques mois.



*Figure 2 : Classement de l'amélioration des lésions après le retrait des restaurations à l'amalgame à 3 mois d'après Thornill et al (46).*

### 3.8 Arbre décisionnel de la prise en charge des LLO associées aux matériaux dentaires

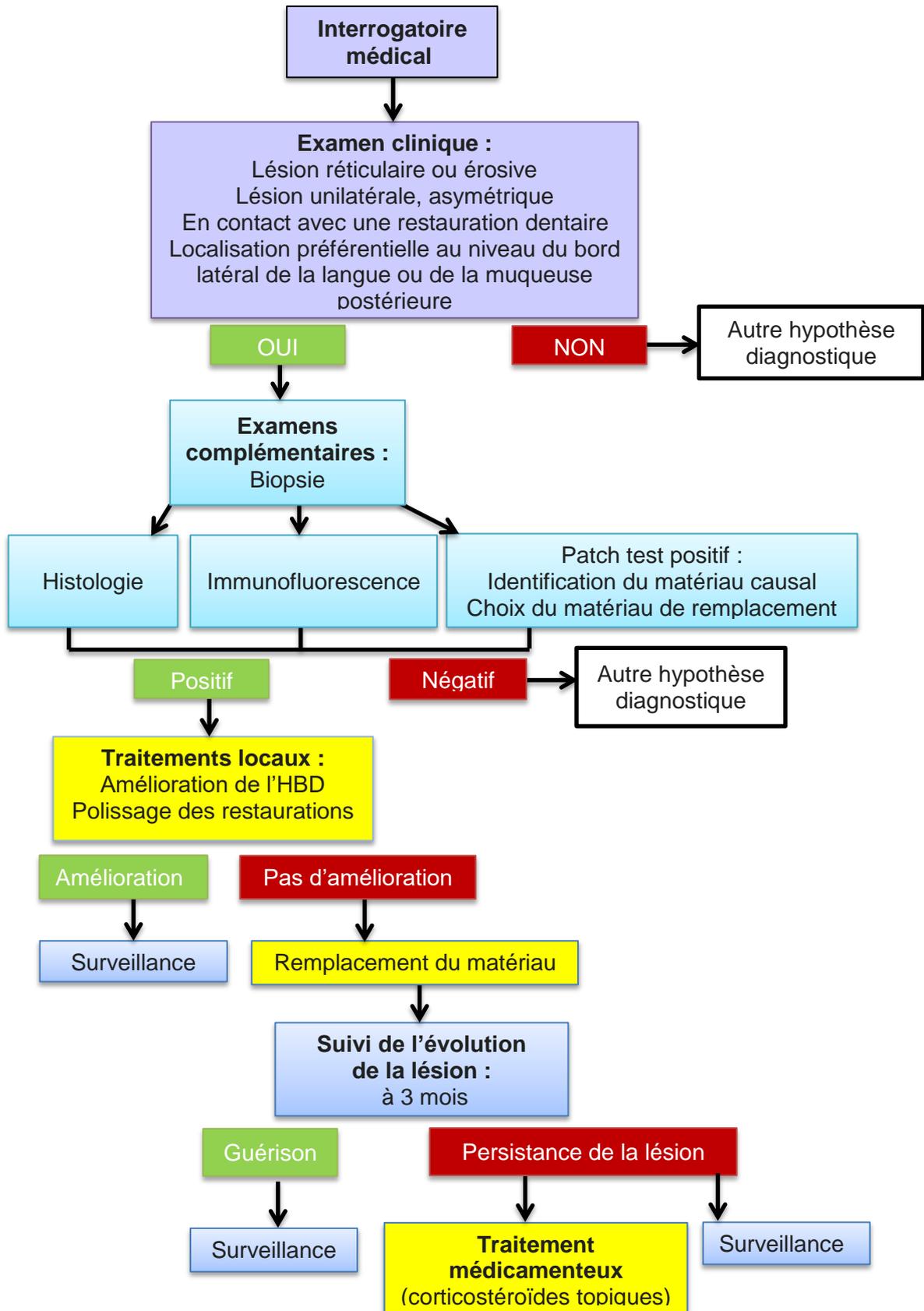


Illustration 18 : Illustration personnelle.

## 4 Les lésions lichénoïdes orales associées aux médicaments

### 4.1 Généralités

La première lésion lichénoïde orale associée à un médicament a été signalée en 1940 en relation avec l'injection de sels d'or pour traiter la **polyarthrite rhumatoïde**, qui se révélait par des douleurs (64,65). En 1945, des lésions sont retrouvées en association avec des médicaments antipaludéens (66). Elles ne seront mentionnées dans la littérature qu'en 1971 par Almeyda et Levantine (67). Les rapports de cas se multiplient ensuite au cours de la Seconde Guerre mondiale avec l'utilisation d'antipaludéens, de quinacrine et de métacrine (7).

Aujourd'hui, de nombreux groupes de médicaments sont associés aux LLO. Toutefois, mettre en évidence un lien de causalité entre un médicament et des lésions n'est pas évident.

*N.B. : Ces réactions peuvent être retrouvées sous le nom de « toxidermie lichénoïde » (68). La toxidermie représente les effets indésirables des médicaments retrouvés au niveau des muqueuses.*

La fréquence des LLO associées aux médicaments est augmentée chez l'adulte (26). En effet, le risque de **polymédication** est élevé chez les personnes âgées (69). La prévalence semble également augmenter par l'introduction de nouvelles catégories de médicaments inductrices de LLO, comme les anti-TNF alpha utilisés en rhumatologie ou les inhibiteurs immunologiques utilisés en cancérologie (7,66).

### 4.2 Agents causaux médicamenteux

De nombreux médicaments peuvent être associés à des réactions lichénoïdes orales à des fréquences différentes. Le tableau 1 n'est pas exhaustif, mais énumère les médicaments les plus souvent retrouvés en relation avec ces lésions lichénoïdes.

Classe du médicament	Médicaments en Dénomination Commune Internationale
<b>Anti-inflammatoires non stéroïdien</b>	Aspirine Indométacine Diclofénac Ibuprofène Naproxen
<b>Antihypertenseurs</b>	<b>Bêtabloquants</b> : Propanolol Solatolol labétalol
	<b>IECA</b> : Captopril Ramipril Enalapril
	<b>Autres</b> : Methyldopa
<b>Anticonvulsivants</b>	Carbamazépine Phénytoïne Valproate sodium
<b>Diurétiques</b>	Furosémide Spironolactone
<b>Hypoglycémiantes oraux</b>	Insuline Chlorpropamide Tolbutamide Glipizide
<b>Inhibiteurs de la tyrosine kinase</b>	Imatinib
<b>Autres</b>	D-pénicillamine Sels d'or
<b>Nouveaux médicaments (anti TNF-alpha et antagonistes du facteur de nécrose tumorale)</b>	Infliximab Etanercept Adalimumab Nivolumab

Tableau 1 : Récapitulatif des principaux médicaments inducteurs de LLO (70–73).

Les LLO associées aux médicaments ont fait l'objet de nombreux rapports de cas dans la littérature. La figure 3 nous montre la proportion des médicaments, selon leur classe médicamenteuse, ayant fait l'objet d'études entre 1945 et 2010.

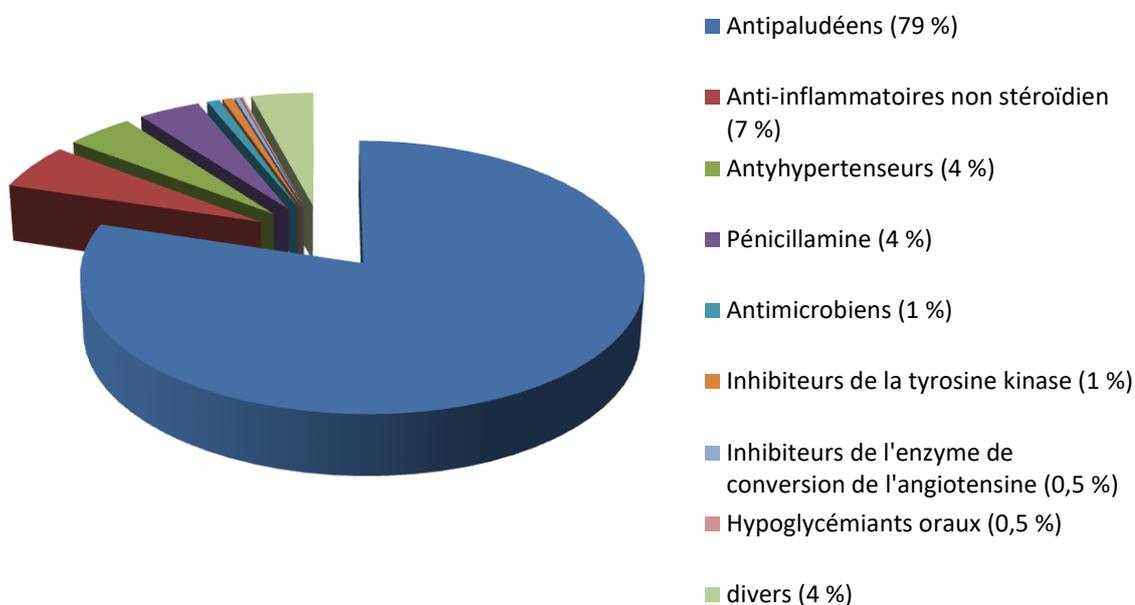


Figure 3 : Médicaments rapportés dans la littérature comme étant liés à des réactions lichénoïdes orales (entre 1945 et 2010) (74,75).

Des interactions médicamenteuses peuvent également jouer un rôle dans l'apparition des lésions. Le « syndrome de Grinspan » (76) dans lequel la LLO est liée au diabète sucré et à l'hypertension artérielle en est un exemple (7,75).

### 4.3 Etiopathogénie des LLO médicamenteuses

La physiopathologie des réactions lichénoïdes d'origine médicamenteuse reste encore incertaine, mais des hypothèses sont formulées (77).

Des facteurs de risques ont été mis en évidence tels que l'**hyposalivation** induite par de nombreux médicaments. Cette sécheresse buccale favorise l'apparition de lésions orales puisque la salive est un élément protecteur des muqueuses (8).

### 4.3.1 Le groupement thiol

Les différentes voies de **présentation de l'antigène** pourraient constituer un facteur principal (78). Certains médicaments (D-pénicillamine, certains inhibiteurs de l'enzyme de conversion tel que le captopril et les sels d'or) présentent un groupement **thiol** commun qui pourrait participer à cette réaction immune (79,80).

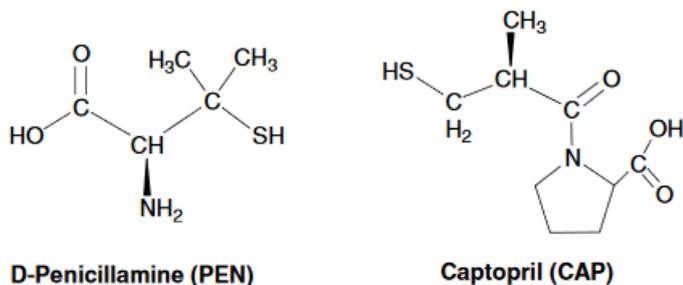


Figure 4 : Formules de la D-pénicillamine et du captopril, le groupement thiol réduit (-SH) est retrouvé dans les deux cas (81)

La D-pénicillamine modifie ainsi l'antigène de surface et les groupes sulfhydryle du captopril modifient les systèmes enzymatiques (82). Ces changements précipitent alors une réponse immunitaire conduisant au développement des LLO (7,83).

### 4.3.2 Le cytochrome p450

Il peut également exister un polymorphisme des enzymes du cytochrome P450 qui entraîne un défaut de métabolisme hépatique des médicaments et participe à la toxicité muqueuse (26,79). Une augmentation significative du taux de certaines enzymes du P450 est retrouvée. L'enzyme CYP2-D6 chez les femmes et l'enzyme CYP2-D6 chez les hommes sont plus nombreuses chez les patients atteints de LLO associées aux médicaments (50 %) par rapport à ceux de la population générale (30 %) (80). Cette étiopathogénie peut néanmoins être contestée en raison d'une part de l'imprévisibilité de ces lésions, de leur difficulté à les reconnaître et ainsi à intégrer les patients dans ces études. Et d'autre part, au décours de l'étude, les patients sont régulièrement soumis à des changements dans leur prise en charge médicamenteuse, ce qui peut fausser les résultats obtenus (84).

### 4.3.3 L'interféron alpha

Concernant les médicaments anti-TNF alpha, le mécanisme évoqué est une **surproduction** d'interféron alpha (IFN- $\alpha$ ). Lorsque ce dernier est inhibé par les médicaments, il peut exister une régulation positive de l'IFN- $\alpha$  qui s'exprime alors de façon excessive (8,80). Cette surproduction active les cellules dendritiques et les lymphocytes T, provoquant une réponse inflammatoire (79). Cette cascade réactionnelle entraîne la sécrétion et l'activation de métalloprotéinases matricielles qui dégradent les protéines structurales de la membrane basale, entraînant sa rupture (85).

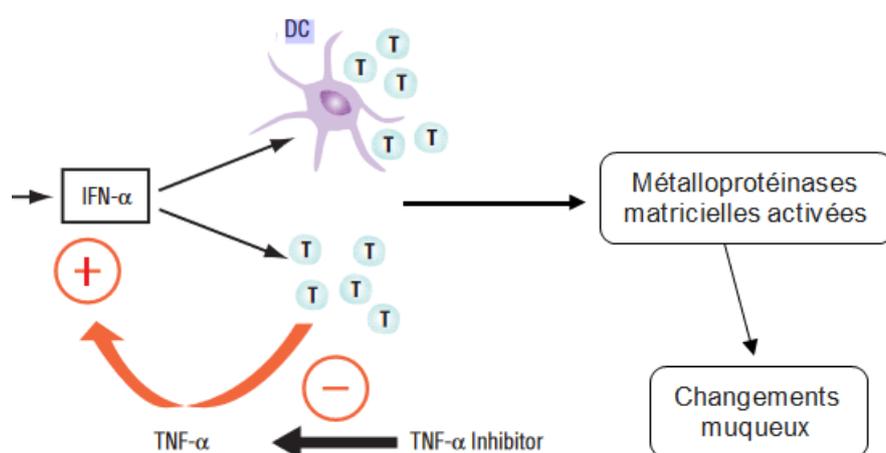


Figure 5 : Schéma récapitulatif de la régulation positive de l'IFN- $\alpha$

DC : cellule dendritique, T : lymphocyte T

## 4.4 Facteurs associés

Il est parfois difficile de faire la part entre l'influence de la maladie systémique et celle du médicament sur la survenue des réactions lichénoïdes.

Dans le cas de la **thyroïdite d'HASHIMOTO**, les lésions lichénoïdes sont quatorze fois plus fréquentes que dans la population générale, et chez les patients sous **lévothyroxine**, elles sont trois fois plus fréquentes (79). Selon Siponen et al. (86), 13 % des patients atteints de lésions lichénoïdes orales ont une maladie de la thyroïde. Un mécanisme à médiation immunitaire serait responsable, mais il n'a pas encore été complètement expliqué (87).

## 4.5 Démarche diagnostique

### 4.5.1 L'anamnèse médicale à la recherche d'une LLO médicamenteuse

L'interrogatoire médical est identique à celui des LLO associées aux matériaux dentaires. Sa spécificité réside dans le fait qu'il doit être particulièrement précis quant aux **médicaments pris**, à la **date de début de prise** du traitement et à la **date d'apparition** des lésions orales (88).

La difficulté pour le chirurgien-dentiste est que le patient peut consulter à un stade tardif (et symptomatique) ou que la découverte de la lésion peut être fortuite. La recherche dans l'historique médical du patient de médicament à « haut risque » est essentielle.

De même, l'**intervalle** entre le début du traitement et le stade initial de la lésion orale varie de quelques semaines à plusieurs années. Le lien de causalité entre la prise médicamenteuse et la lésion est, alors, difficile à mettre en évidence (8,26).

*N.B : La période moyenne de latence avant l'apparition d'une LLO médicamenteuse est d'environ **douze mois** (89).*

### 4.5.2 L'examen clinique

Un examen exobuccal précède toujours l'examen endobuccal. Cliniquement, les LLO associées aux médicaments sont similaires quel que soit le traitement inducteur. Elles sont, généralement, retrouvées au niveau des joues et de la face ventrale de la langue, de manière **unilatérale** (90). La présence d'**érosions** est constante et peut être associée à des **papules réticulaires blanches**. Ces lésions s'accompagnent de vives douleurs en lien avec l'érosion présente (66,79).

*N.B : Les stries de Wickham, associée au LPO, ne sont généralement pas retrouvées (80).*



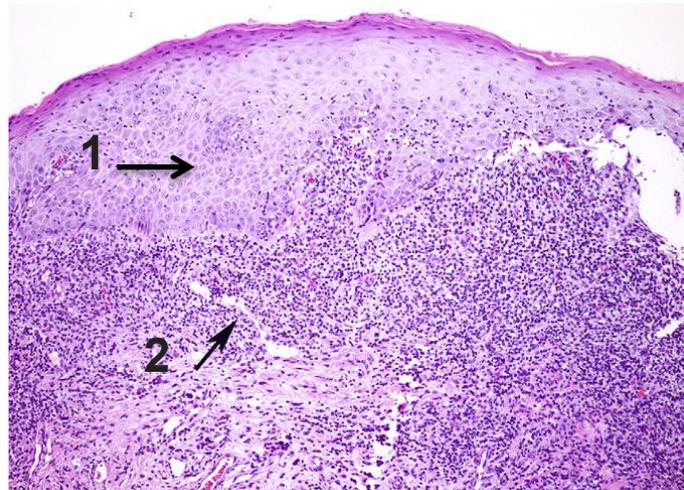
*Illustration 19 : Photographie d'une lésion lichénoïde localisée sur la muqueuse jugale droite chez un patient soumis à un traitement antihypertenseur (75).*



*Illustration 20 : Photographie d'une lésion lichénoïde de la langue associée au nivolumab, présentant un fond fibrineux et un contour érosif (91).*

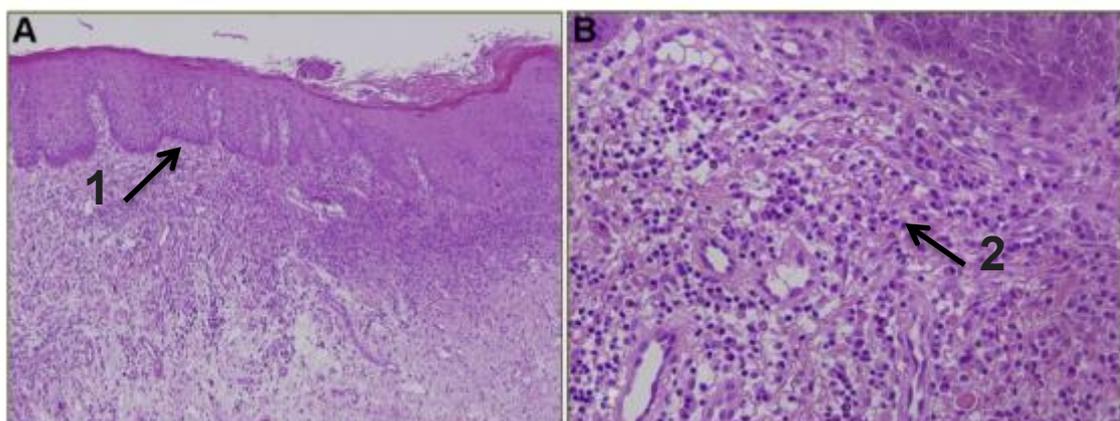
### 4.5.3 Les examens complémentaires

#### 4.5.3.1 L'examen histologique



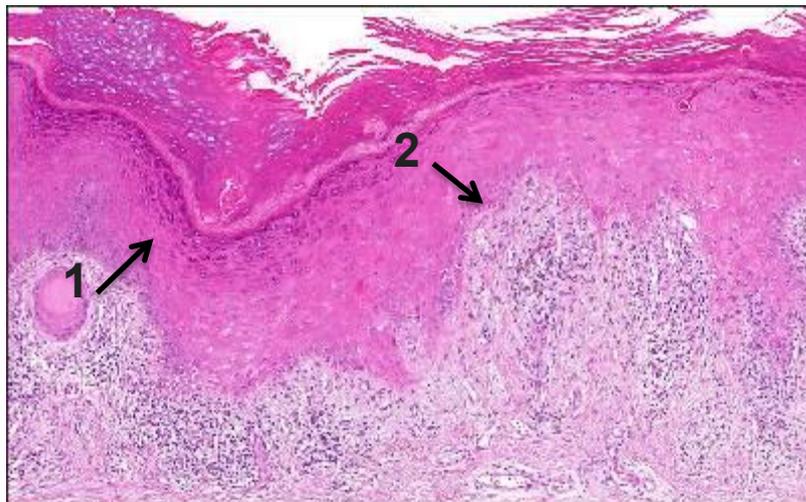
*Illustration 21 : Observation au microscope optique d'une réaction lichénoïde induite par un médicament (Gx100) (49).*

La biopsie montre un aspect histologique très voisin d'un LPO. Sur cette première coupe histologique, l'épithélium est acanthosique, c'est-à-dire qu'il est épaissi par rapport à un épithélium classique (1). Une exocytose de cellules inflammatoires vers l'épithélium superficiel est associée à une inflammation périvasculaire chronique au niveau du tissu conjonctif (2). Cette caractéristique histologique est spécifique de ces LLO.



*Illustration 22 : Observation au microscope optique d'une réaction lichénoïde induite par un médicament (A, Gx100 ; B, Gx400) (70).*

Sur ces coupes histologiques, d'autres caractéristiques peuvent être mises en évidence. Sur la coupe de gauche, un infiltrat lymphocytaire mixte (comportant à la fois polynucléaires, macrophages, cellules dendritiques, lymphocytes, plasmocytes) est retrouvé au sein de la lamina propria **(1)**. Il est sous-épithélial, profond et diffus, contrairement à l'infiltrat lymphohistocytaire strict et en bande retrouvé dans le LPO. A droite et à plus fort grossissement, l'infiltrat montre une abondance de plasmocytes, de neutrophiles et d'éosinophiles **(2)**.

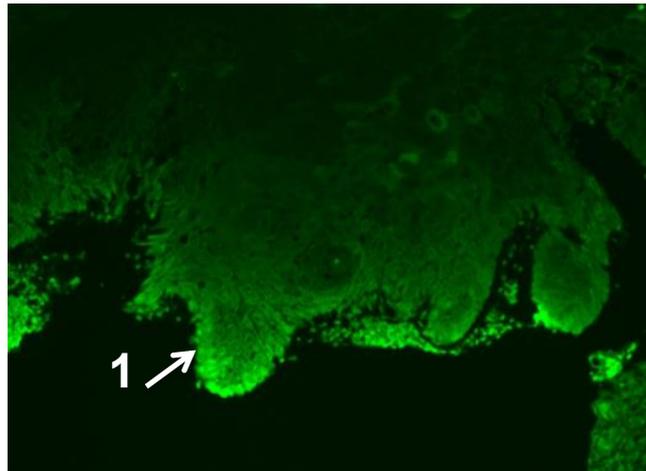


*Illustration 23 : Observation au microscope optique d'une réaction lichénoïde induite par un médicament (92).*

Enfin, sur cette dernière coupe, l'épithélium est hyperplasique et irrégulier **(1)**. Les kératinocytes basaux sont en phase de dégénérescence, ils sont appelés corps colloïdes ou corps de Civatte **(2)**.

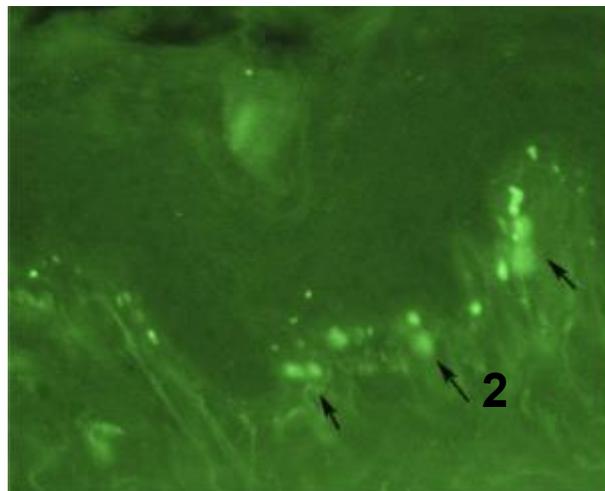
#### 4.5.3.2 *L'immunofluorescence*

L'immunofluorescence directe montre des dépôts irréguliers de fibrine au niveau des corps colloïdaux, positifs aux IgM au niveau de la ZMB **(1)** et similaires à ceux du LPO (33).



*Illustration 24 : Observation au microscope optique d'une LLO associée à un médicament traitée par IFD (91).*

L'immunofluorescence indirecte permet de **détecter** des anticorps circulants dirigés contre les cellules basales (autoanticorps cytoplasmiques basocellulaires). Ils sont ici retrouvés avec une distribution annulaire fluorescente en motif de « collier de perles » **(2)** (26,66).



*Illustration 25 : Observation au microscope optique d'une LLO associée à un médicament traitée par IFD (33).*

Ces anticorps cytoplasmiques basocellulaires circulants peuvent également être **dosés** par immunofluorescence à partir d'un échantillon de sang. Ils sont, en effet, présents en plus grande quantité dans le cas de lésions lichénoïdes associées aux médicaments que dans le cas d'un LPO (93).

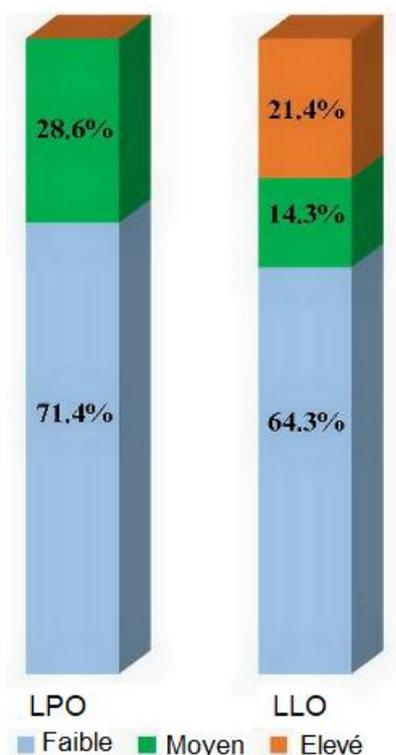


Figure 6 : Proportion d'anticorps cytoplasmiques basocellulaires circulants dans le cas de LLO et de LPO (56).

#### 4.6 Les quatre critères principaux de diagnostic

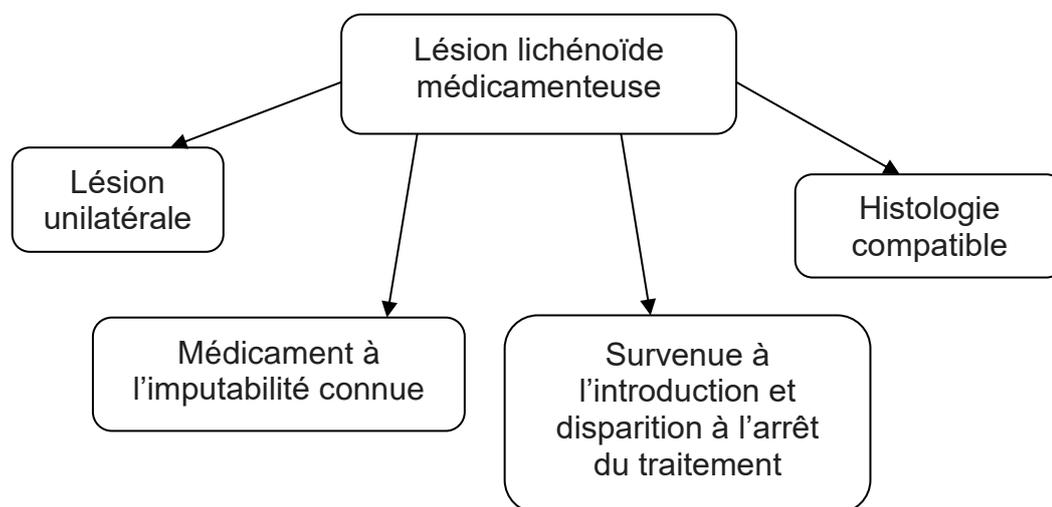


Figure 7 : Quand évoquer une lésion d'origine médicamenteuse (79) ?

#### **4.7 Prise en charge des LLO médicamenteuses**

Le traitement des lésions lichénoïdes d'origine médicamenteuse repose normalement sur **le changement du médicament mis en cause**. Une évaluation du rapport **bénéfice/risque** doit être réalisée. En effet, certains médicaments ne pourront être substitués ou remplacés. Il conviendra d'évaluer cela avec le médecin prescripteur et de trouver une alternative thérapeutique (66,94).

Dans le cas où le traitement peut être arrêté, la régression de la lésion s'observe progressivement en **quelques semaines** ou **quelques mois**. Des réponses tardives peuvent tout de même se produire et des lésions résiduelles bénignes (réticulaires et érosives), peuvent persister (8,66). Dans le cas où le traitement prescrit ne peut être changé, le traitement de la lésion se fera de manière médicamenteuse, par corticoïdes topiques (8).

Un **suivi régulier** est nécessaire pour évaluer l'efficacité du traitement et l'évolution de la lésion, à raison de trois à quatre fois par an en moyenne. Un **contrôle annuel** doit également être instauré, suite à la disparition des lésions, pour contrôler les éventuelles récurrences.



*Illustration 26 : Photographies d'une LLO localisée sur la face jugale droite associée à des lésions sur les lèvres supérieure et inférieure liées au carbamazépine (89) .*

La photographie montre des papules et des plaques blanchâtres, avec ponctuellement des zones d'ulcération entourées d'érythèmes. Au niveau des lèvres, les lésions sont hyperpigmentées et accompagnées de plaques striées. Les lésions sont apparues douze mois après le début de prise de carbamazépine (un anticonvulsivant et thymorégulateur) dans le cadre d'un sevrage alcoolique.



*Illustration 27 : Photographies du même patient réalisées dix mois après l'arrêt du traitement (89).*

#### 4.8 Arbre décisionnel de la prise en charge des LLO médicamenteuses

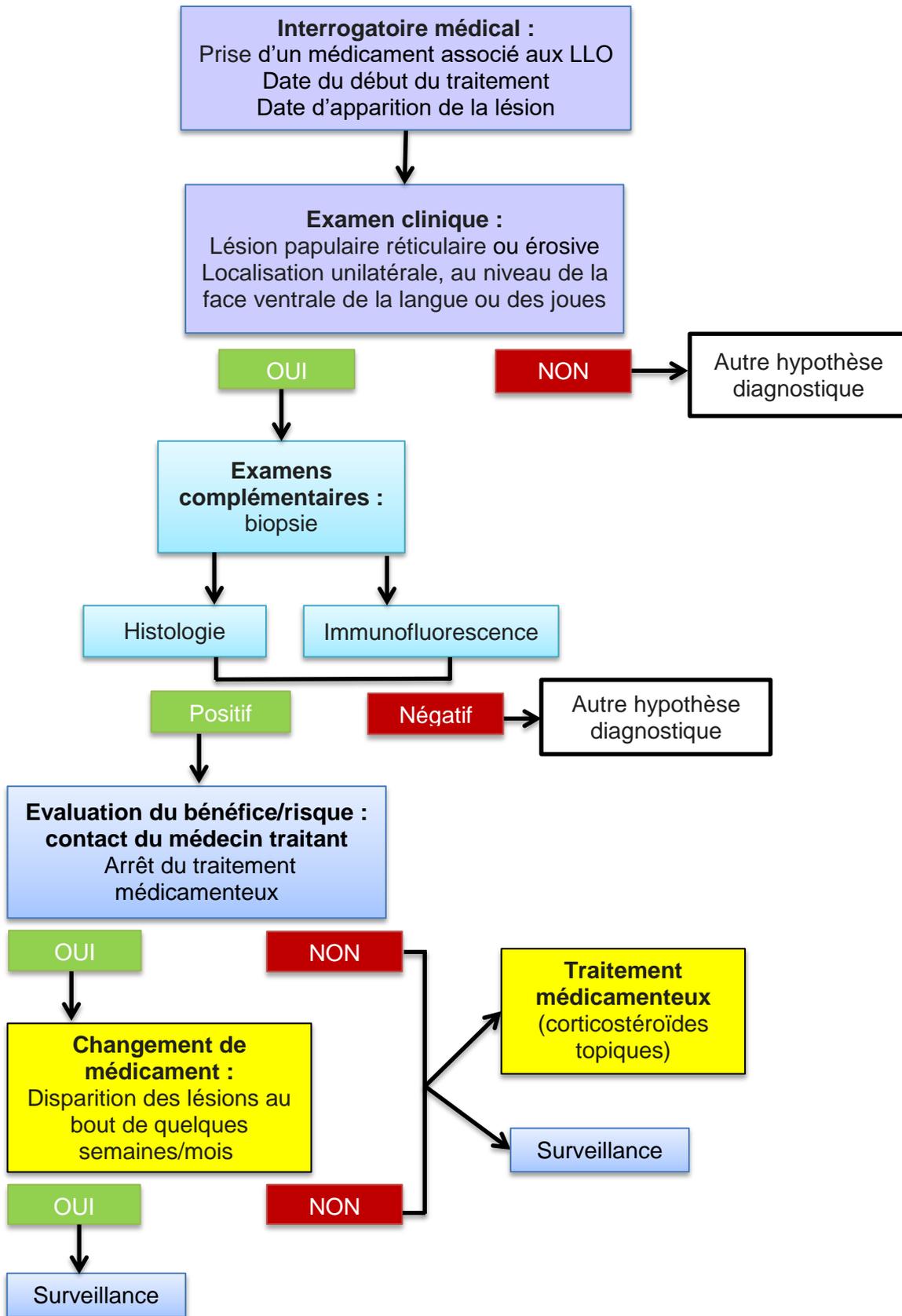


Illustration 28 : Illustration personnelle.

## 5 Les lésions lichénoïdes orales dans la maladie du greffon contre l'hôte (GVHD)

### 5.1 Généralités

#### 5.1.1 Définition

La maladie du greffon contre l'hôte (Graft Versus Host Disease ou GVHD) est une complication très fréquente de la greffe allogénique de la moelle osseuse ou de la greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques, qui ont lieu dans le traitement de certaines leucémies (7). Son incidence peut atteindre 30 % des patients greffés et elle est davantage retrouvée chez les hommes (95).

La GVHD se caractérise par des lésions dermatologiques, gastro-intestinales, hépatiques, oculaires et orales. Celles-ci apparaissent généralement dans un délai de **6 à 24 mois** après la transplantation (26).

La cavité buccale est, après la peau, la seconde localisation de la GVHD. Cette atteinte survient chez **33 à 75%** de ces patients (30,66).

#### 5.1.2 Les phases

La **GVHD aiguë**, d'apparition initiale, est à distinguer de la **GVHD chronique** qui lui fait suite, mais qui peut aussi apparaître d'emblée (7).

La GVHD aiguë survient dans les **trois mois qui suivent la greffe**. Elle concerne principalement la peau, le foie, la muqueuse buccale et le tractus gastro-intestinal. Elle se caractérise par une phase aiguë de stomatite et de rash maculeux d'aspect peu spécifique (7,8).

La GVHD chronique se développe généralement **à partir du troisième mois suivant la greffe** (7,26). Le tableau clinique est plus varié et associe en plus un dysfonctionnement des glandes salivaires entraînant une hyposalivation, ainsi qu'une fibrose oro-faciale qui peut induire une limitation de l'ouverture buccale (7,47,96).

Cette phase se caractérise principalement par une éruption cutanée de papules lichénoïdes associées à des lésions lichénoïdes orales (58).

### **5.1.3 Etiopathogénie des LLO associées au GVHD**

La GVHD est une complication majeure de la greffe. L'histocompatibilité n'étant pas totale, les cellules immunocompétentes du donneur attaquent les tissus du receveur (7). Des lymphocytes T killers immunocompétents sont activés par des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité et dirigés contre les cellules de l'hôte.

## **5.2 Démarche diagnostique**

### **5.2.1 L'anamnèse médicale à la recherche d'une LLO associée au GVHD**

L'anamnèse est semblable aux autres types de LLO. Une attention particulière sera portée sur la GVHD et sur son état d'avancement si le patient en est atteint. Un diagnostic différentiel avec les autres types de lésions est néanmoins nécessaire.

Il conviendra de se renseigner sur **l'histoire médicale** et le **contexte général** du patient :

- Les antécédents cliniques et médicaux ;
- L'histoire de la transplantation d'organe ou de la GVHD;
- L'histoire médicamenteuse associée ;
- L'histoire d'une pathologie infectieuse ou d'une immunosuppression, qui peut être un facteur déclencheur de LLO associées à la GVHD (8) ;
- La prise chronique de tabac ou d'alcool.

Il faut ensuite s'intéresser à **l'histoire bucco-dentaire** du patient :

- La présence ou non de douleur lors des prises alimentaires et de boissons ou lors des procédures d'HBD (97). Par extension, il faut vérifier que ces douleurs n'entraient pas une limitation de l'apport nutritionnel et ne réduisent pas la capacité du patient à maintenir une hygiène buccale adéquate (98) ;
- La présence de matériaux dentaires en regard des lésions ;

- Les symptômes locaux : xérostomie, dysgueusie ;
- Le caractère chronique des lésions.

### 5.2.2 L'examen clinique

L'examen exobuccal est réalisé en amont de l'examen endobuccal.

En phase aiguë, les lésions apparaissent desquamatives, érosives, voire ulcéreuses et sont accompagnées de douleurs.

En phase chronique, les lésions ressemblent davantage à celles du LPO. Elles sont retrouvées sous différents aspects cliniques : striées avec une réticulation en **motif de « dentelle »**, en **plaques** ou **papules hyperkératosiques**, ou **atrophées et ulcérées**, ressemblant à un lichen plan érosif (7,33). Le fond de l'ulcération est souvent recouvert d'un **caillot pseudo-membraneux** blanc-grisâtre à jaunâtre. L'aspect érythémateux et atrophique de la lésion est caractéristique de cette phase chronique (97).

Néanmoins, la forme la plus courante est la forme **réticulaire avec des stries blanches et ligneuses**, similaires aux stries de Wickham du LPO (8,26).

Les lésions sont généralement réparties de manière **symétrique**. Elles prédominent sur les lèvres, le palais dur, la muqueuse jugale ou linguale, mais elles peuvent concerner l'ensemble de la muqueuse orale (20,99).



*Illustration 29 : Photographie d'une LLO associée au GVHD localisée au niveau du palais dur (49).*

La lésion est d'aspect réticulaire avec des stries typiques en « motif de dentelle ». Le palais est une localisation fréquente des lésions de la GVHD chronique.



*Illustration 30 : Photographie d'une LLO associée au GVH chronique localisée sur la face interne de la joue droite (100).*

La lésion est érythémateuse, ulcérée et recouverte d'un caillot pseudo-membraneux.



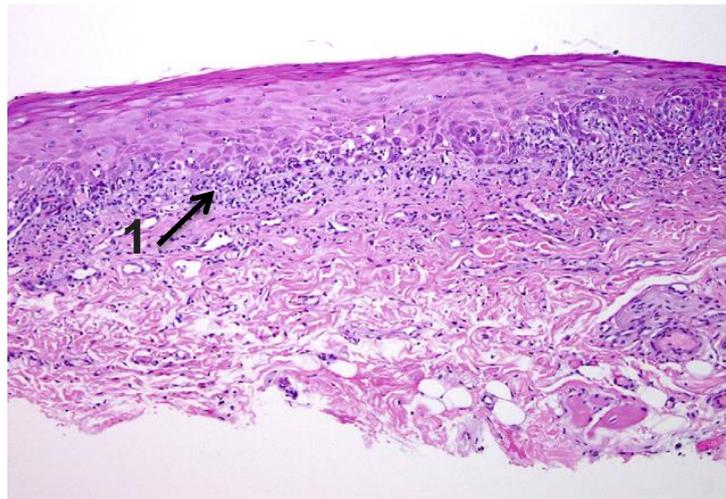
*Illustration 31 : Photographie d'une LLO associée au GVHD localisée sur le versant interne de la lèvre inférieure et sur la zone rétro-commissurale (33).*

La lésion est sous forme de papules blanches épaissies, fusionnant pour former des plaques blanches. Des zones érythémateuses atrophiques leur sont associées.

### 5.2.3 Les examens complémentaires

#### 5.2.3.1 L'examen histologique

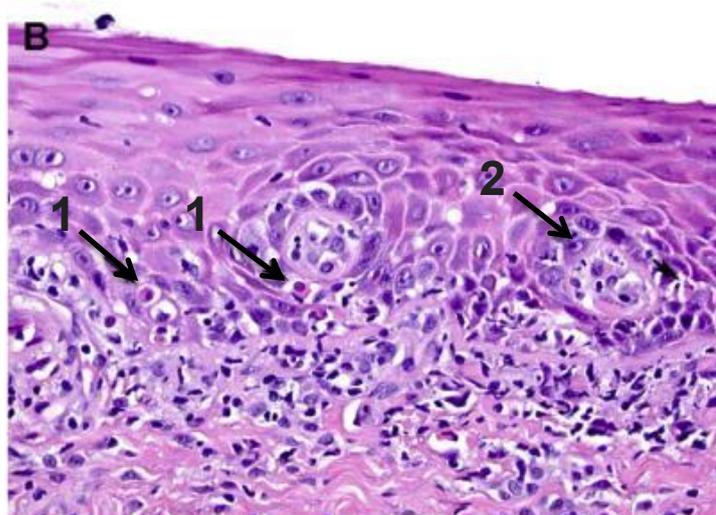
L'analyse histologique permet d'écartier une dysplasie ou une origine maligne de la lésion, en particulier lorsque la pathologie est chronique ou lors d'un aspect clinique atypique (30). De plus, ces lésions étant similaires à celles du LPO, les études microscopiques peuvent nous aider à les différencier.



*Illustration 32 : Observation au microscope optique d'une LLO associée au GVHD (49).*

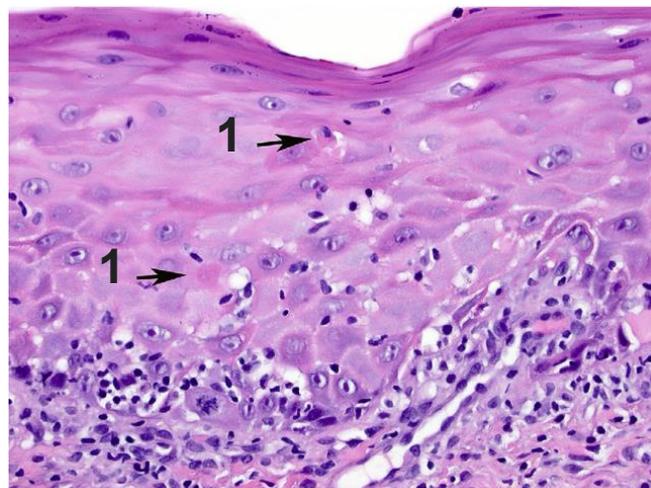
Sur cette coupe histologique, un infiltrat lymphocytaire modéré est observé dans la lamina propria. Celui-ci n'est souvent pas aussi intense que dans le LPO et peut contenir des plasmocytes et des éosinophiles **(1)**.

*N.B. : Lorsque cet infiltrat devient plus dense, il peut provoquer une exocytose de cellules inflammatoires dans la partie superficielle de l'épithélium.*



*Illustration 33 : Observation au microscope optique d'une LLO associée au GVHD (Gx250) (33).*

A plus fort grossissement, de nombreux corps colloïdaux sont visibles. Ils résultent d'une dégénération hydropique des cellules basales par l'apparition d'un œdème intracellulaire et d'une vacuolisation cytoplasmique **(1)**. Ce trouble de la maturation épithéliale laisse apparaître un motif lichénoïde typique de forme circulaire **(2)**.



*Illustration 34 : Observation au microscope optique d'une LLO associée au GVHD (49).*

Une dyskératose est constatée au niveau de l'épithélium, c'est-à-dire une anomalie dans la formation des cellules **(1)**.

### 5.2.3.2 *L'immunofluorescence*

Les résultats de l'immunofluorescence directe sont **similaires à ceux du lichen plan oral** et l'immunofluorescence indirecte est **négative** (26).

## 5.3 *Prise en charge des LLO associées au GVHD*

### 5.3.1 *Suppression des facteurs locaux aggravants*

Avant tout traitement médical, l'environnement bucco-dentaire doit être assaini, avec une remise en état de la cavité buccale. Il est nécessaire de supprimer ou diminuer les facteurs locaux présents. En effet, une mauvaise hygiène bucco-dentaire est un facteur aggravant des lésions, puisqu'elle maintient l'inflammation des muqueuses (7,75). Des conseils d'hygiène bucco-dentaire doivent être délivrés par le chirurgien-dentiste au patient, concernant une méthode de brossage adaptée, avec une brosse à dent à poils souples et un dentifrice le plus neutre possible. De même, les facteurs irritants tels que les prothèses dentaires mal adaptées, les restaurations coupantes ou tranchantes et les dents délabrées doivent être supprimés. Les irritations d'origine alimentaire dues aux aliments épicés, chauds ou acides devront également être identifiées.

### 5.3.2 *Traitement des lésions*

La prise en charge de ces lésions repose sur des **agents topiques**, principalement des **corticostéroïdes**, avec un taux de guérison proche de 50 % (101). Ceux-ci peuvent être utilisés avec ou sans **inhibiteurs de la calcineurine** (83). En traitement de deuxième intention, les **immunomodulateurs**, les **immunosuppresseurs** et les **corticostéroïdes systémiques** sont utilisés.

#### 5.3.2.1 *Les corticostéroïdes topiques*

Les corticostéroïdes topiques sont le traitement de première intention des LLO symptomatiques (Tableau 2). Néanmoins, il n'existe pas de réponse universelle quant à la puissance, la concentration et le schéma posologique du traitement à prescrire. Ces derniers peuvent être associés à des inhibiteurs de la calcineurine (100).

Ces traitements sont utilisés préférentiellement sous forme de **pommade** lorsque les lésions sont localisées à une partie limitée de la cavité buccale. En effet, les crèmes possèdent un goût amer et possèdent une mauvaise adhérence aux muqueuses buccales, ce qui limite le temps de contact du produit et son efficacité. Les gels sont, quant à eux, plus désagréables à utiliser par les patients, puisqu'ils contiennent de l'alcool et entraînent généralement des picotements lors de leur utilisation (100).

Lorsque les lésions sont généralisées à toute la cavité buccale, les corticoïdes sont davantage utilisés sous forme de **solution**. Ils ont alors l'avantage d'être plus simple d'utilisation, en plus d'être bien tolérés et efficaces.

#### 5.3.2.2 *Les immunosuppresseurs topiques*

Dans le cas où les lésions sont récalcitrantes aux corticostéroïdes, les immunosuppresseurs ou les agents immunomodulateurs topiques sont recommandés (Tableau 2) (39).

La ciclosporine est un agent immunosuppresseur utilisé de façon topique en solution (sur une durée de deux mois environ). Son efficacité est relative et les récurrences sont fréquentes à l'arrêt du traitement.

Le tacrolimus est un agent immunosuppresseur de la famille des macrolides. L'action immunosuppressive du tacrolimus est similaire à celle de la ciclosporine, mais il présente une meilleure capacité de pénétration à travers la muqueuse. Il peut être utilisé sous forme de solution et présente une bonne efficacité ainsi qu'une rapidité d'action. Néanmoins, une réapparition des lésions est également fréquente après l'arrêt du traitement. Le tacrolimus sous forme de pommade est, quant à lui, le traitement de choix lorsque les lèvres sont impliquées, puisque l'utilisation prolongée de corticostéroïdes topiques peut provoquer une atrophie irréversible de celles-ci (96).

Le pimecrolimus possède une action anti-inflammatoire dermo-sélective mais présente un effet immunosuppresseur plus faible que le tacrolimus ou la ciclosporine.

*N. B. : Les brûlures au moment de leurs utilisations sont des effets secondaires courants, mais elles sont retrouvées chez moins de 20% des patients (47).*

OPTIONS THERAPEUTIQUES			Instructions d'emploi
<b>Corticostéroïdes topiques</b>	Solution	<b>Dexaméthasone 0.1 mg/mL (5mL)</b> <b>Budésonide 0.3-0.6 mg/mL (10mL)</b> <b>Prednisolone 3mg/mL (5mL)</b> Triamcinolone 1% (5mL)	Garder la solution en bouche pendant 4 à 6 minutes sans avaler. Attendre 10-15 minutes sans manger ni boire. Répéter l'opération 4 à 6 fois par jour.
	Gel, crème et pommade	Fluocinonide 0.05% <b>Clobetasol 0.05%</b> Triamcinolone 0.1-0.5%	Appliquer directement sur les lésions 2 à 4 fois par jour
<b>Inhibiteurs calciques (immunosuppresseurs)</b>	Solution	<b>Tacrolimus 0.1 mg/mL (5mL)</b> Ciclosporine Pimecrolimus	Garder la solution en bouche pendant 4 à 6 minutes sans avaler. Répéter l'opération de 4 à 6 fois par jour.
	Pommade	Tacrolimus 0.1%	Appliquer directement sur les lésions 2 à 4 fois par jour
<b>Photothérapie orale</b>	Méthoxypsoralen 3 mg/kg + UVA light 0.5 J/cm <sup>2</sup>		3 à 4 fois par semaine
<b>Antimétabolite et agents immunosuppresseurs</b>	Aziathioprine (solution et gel) 5 mg/cm <sup>3</sup> Thalidomide (solution et pommade)		

Tableau 2 : *Traitements locaux de la muqueuse buccale* (8,101).

### 5.3.2.3 *Les corticoïdes systémiques*

Les corticoïdes systémiques sont utilisés lorsque les traitements topiques se révèlent inefficaces ou lorsque les lésions sont sévères et généralisées hors de la cavité buccale.

La **prednisolone** est recommandée à une dose de 1mg/kg/jour pendant une à quatre semaines. Les posologies seront réduites à 1mg/kg/jour tous les deux jours pendant un mois lorsqu'une amélioration sera observée (101). Cependant, les récurrences sont courantes et les corticostéroïdes systémiques ne sont pas une option thérapeutique raisonnable dans le cas de LLO chroniques, en raison de leur profil de toxicité à long terme (47).

#### 5.3.2.4 *Les traitements non médicamenteux*

Des traitements non pharmacologiques tels que la **photothérapie orale**, le **traitement chirurgical** et le **traitement au laser** ont été proposés, mais leur efficacité n'a pas encore été démontrée (47,102).

#### 5.3.2.5 *Les nouveaux traitements*

**L'homéopathie** et la **phytothérapie** sont des nouvelles alternatives aux traitements actuels qui sont en pleine expansion. L'aloë vera topique et les curcuminoïdes oraux ont ainsi été suggérés comme étant des options thérapeutiques prometteuses pour le traitement des LLO (47,103).

#### 5.3.3 *Traitement des signes associés*

La GVHD chronique est associée à des douleurs, une hyposalivation et/ou une xérostomie (104). Il est alors possible d'associer à leur prise en charge des traitements locaux supplémentaires (Tableau 3).

Les symptômes douloureux peuvent être pris en charge par des anesthésiques topiques en solution ou en gel. L'hyposalivation, quant à elle, pourra être traitée par la prescription de salive artificielle, de bains de bouche, de chewing-gums sans sucre ou de gel. De plus, cette sécheresse buccale est associée à un risque parodontal et carieux majoré. Pour contrôler celui-ci, une hygiène bucco-dentaire satisfaisante est indispensable. Des applications topiques de fluorures en vernis et l'utilisation de dentifrices à haute teneur en fluor peuvent être conseillés (7). Un contrôle et un détartrage régulier doivent être effectués par le chirurgien-dentiste

Symptomatologie	Thérapies	
Douleur	Anesthésiques topiques	Lidocaïne 2% (solution) Tétracaïne, benzocaïne
	CO2-laser	1W de 2-3/secondes/1mm <sup>2</sup>
Xérostomie/hyposalivation	Salive artificielle Dentifrices, bains de bouche, gel, chewing-gums sans sucre Electro-simulateur	
Caries et maladies parodontales	Fluorures (dentifrices, vernis, gel) Prophylaxie orale et motivation à l'HBD	

Tableau 3 : Traitements locaux des signes associés pour la GVHD orale (101).

#### 5.3.4 Suivi des patients

Dans le cadre du diagnostic d'une LLO associée au GVHD, un suivi doit être effectué au moins **trois fois par an** afin de suivre l'évolution de la lésion et de contrôler l'efficacité des traitements prescrits. Lorsqu'une modification de l'aspect lésionnel est remarquée au cours de ces contrôles (apparition d'une ulcération, d'une érosion, d'une excroissance), une nouvelle biopsie associée à une analyse anatomopathologique doit être effectuée.

Les patients qui présentent une GVHD ont un risque accru de développer un cancer à cellules squameuses de la cavité buccale, en relation avec l'inflammation chronique de la peau et des muqueuses (97,105). Ces patients doivent, ainsi, être soumis à un **dépistage annuel** chez le chirurgien-dentiste, pour détecter le plus rapidement possible des lésions et des signes éventuels de malignité (26).

### 5.4 Arbre décisionnel de la prise en charge des LLO associées au GVHD

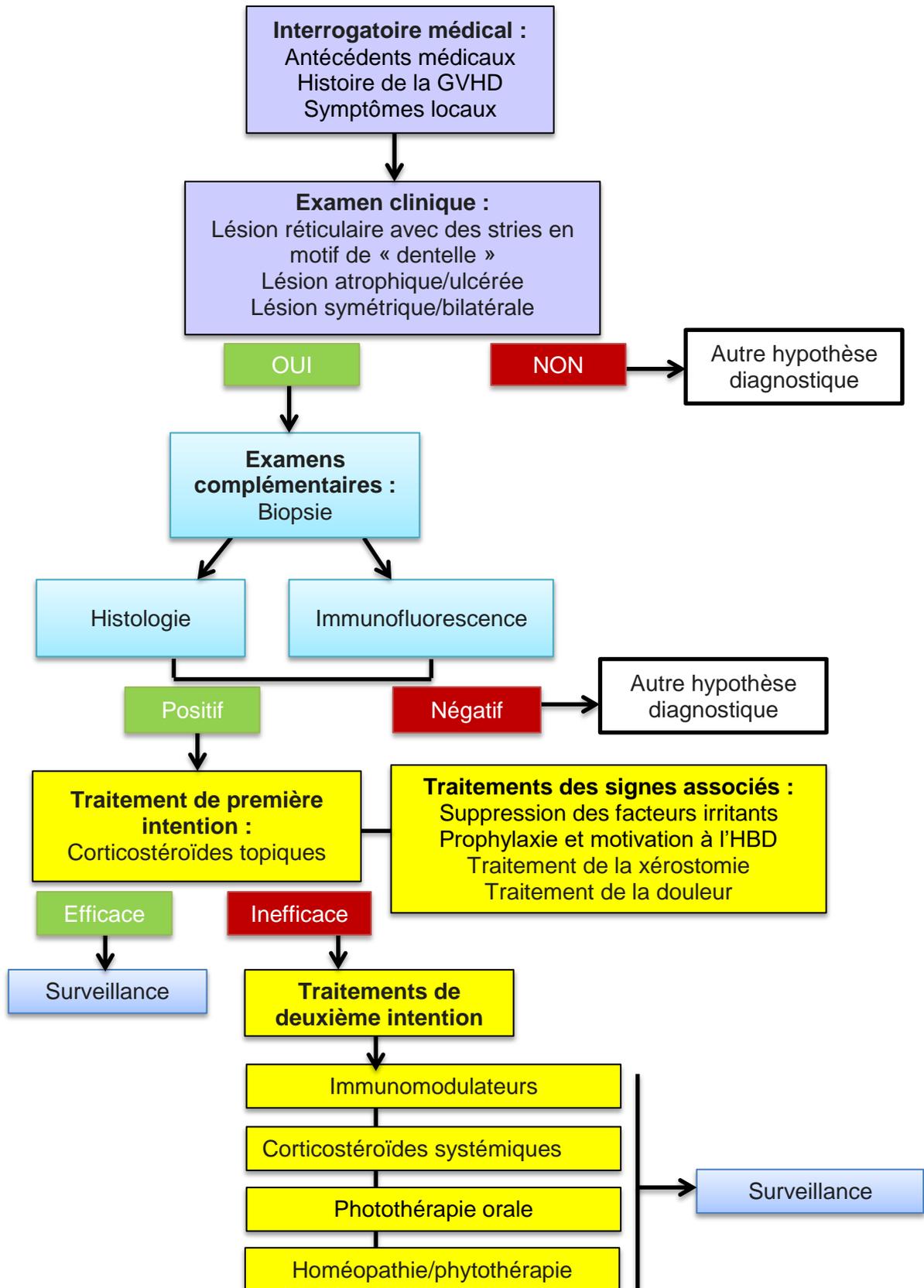


Illustration 35 : Illustration personnelle.

## 6 Conclusion

Les lésions lichénoïdes orales font partie des pathologies de la muqueuse orale rencontrées au cabinet dentaire. Une inspection poussée des muqueuses est nécessaire puisque toutes ces lésions ne sont pas forcément symptomatiques, mais qu'elles peuvent avoir une potentielle évolution maligne. Elles requièrent ainsi toute l'attention du chirurgien-dentiste afin d'établir un diagnostic précis, de mettre en œuvre un traitement approprié ainsi qu'une surveillance clinique régulière.

La corticothérapie locale constitue le traitement de première intention des lésions associées à la maladie du greffon contre l'hôte ou du lichen plan oral, mais ne doit pas être systématisée dans le cas où une cause locale ou une cause médicamenteuse est retrouvée.

Une connaissance précise de ces lésions ainsi qu'une démarche diagnostique soigneuse sont requises afin d'établir une prise en charge allant de la simple surveillance à l'orientation vers des praticiens experts libéraux ou hospitaliers.

## Index des illustrations

Illustration 1 : Schéma de la cavité buccale (2) .....	16
Illustration 2 : Composition de l'épithélium non kératinisé (A) et kératinisé (B). .....	18
Illustration 3 : Observation microscopique de la muqueuse jugale d'un patient (3). ..	19
Illustration 4 : Photographie d'un lichen plan réticulé localisé sur la face interne de la joue gauche et du collet des dents maxillaires (12).....	22
Illustration 5 : Observation au microscope optique d'un lichen plan oral présentant un infiltrat en bande dans le chorion superficiel (12) .....	23
Illustration 6 : Photographie d'une LLO en contact direct avec un amalgame (flèches), localisée au niveau de la muqueuse jugale postérieure (49). .....	31
Illustration 7: Photographie d'une LLO localisée sur le bord latéral gauche de la langue et sa coupe histologique associée (33).....	31
Illustration 8 : Observation au microscope optique d'une LLO associée à un amalgame (Gx20) (51). .....	32
Illustration 9 : Observation au microscope optique d'une LLO associée à un amalgame (Gx40) (51). .....	33
Illustration 10 : Observation au microscope optique d'une LLO associée à un amalgame (Gx40) (51). .....	33
Illustration 11 : Observation au microscope optique d'une LLO associée à un amalgame au niveau de la muqueuse postérieure droite (Gx100) (49).....	34
Illustration 12 : Observation au microscope optique d'une LLO associée à un amalgame (Gx10) (14). .....	34
Illustration 13 : Observation au microscope optique d'une fluorescence linéaire positive du fibrinogène le long de la ZMB chez un patient atteint de LLO (56).....	36
Illustration 14 : Photographie d'un patch-test réalisé au niveau du dos (36). .....	37
Illustration 15 : Photographie centrée sur le bord latéral gauche de la langue représentant une réaction de contact lichénoïde associée à un chewing-gum à la cannelle et sa coupe histologique associée (Gx250) (26). .....	39
Illustration 16 : Observation au microscope optique d'une stomatite à la cannelle localisée au niveau du bord latéral de la langue (49). .....	40
Illustration 17 : Photographie d'une LLO de la face jugale gauche (photographie de gauche) et résolution de la lésion après remplacement du matériau (photographie de droite) (24).....	41
Illustration 18 : Illustration personnelle. ....	44
Illustration 19 : Photographie d'une lésion lichénoïde localisée sur la muqueuse jugale droite chez un patient soumis à un traitement antihypertenseur (75). .....	51
Illustration 20 : Photographie d'une lésion lichénoïde de la langue associée au nivolumab, présentant un fond fibrineux et un contour érosif (90).....	51
Illustration 21 : Observation au microscope optique d'une réaction lichénoïde induite par un médicament (Gx100) (49). .....	52
Illustration 22 : Observation au microscope optique d'une réaction lichénoïde induite par un médicament (A, Gx100 ; B, Gx400) (70). .....	52
Illustration 23 : Observation au microscope optique d'une réaction lichénoïde induite par un médicament (91). .....	53
Illustration 24 : Observation au microscope optique d'une LLO associée à un médicament traitée par IFD (90).....	54
Illustration 25 : Observation au microscope optique d'une LLO associée à un médicament traitée par IFD (33).....	54
Illustration 26 : Photographies d'une LLO localisée sur la face jugale droite associée	

à des lésions sur les lèvres supérieure et inférieure liées au carbamazépine (88) ...	57
Illustration 27 : Photographies du même patient réalisées dix mois après l'arrêt du traitement (88).....	57
Illustration 28 : Illustration personnelle. ....	58
Illustration 29 : Photographie d'une LLO associée au GVHD localisée au niveau du palais dur (49). La lésion est d'aspect réticulaire avec des stries typiques en « motif de dentelle ». Le palais est une localisation fréquente des lésions de la GVHD chronique.....	61
Illustration 30 : Photographie d'une LLO associée au GVH chronique localisée sur la face interne de la joue droite (99).....	62
Illustration 31 : Photographie d'une LLO associée au GVHD localisée sur le versant interne de la lèvre inférieure et sur la zone rétro-commissurale (33).....	62
Illustration 32 : Observation au microscope optique d'une LLO associée au GVHD (49).....	63
Illustration 33 : Observation au microscope optique d'une LLO associée au GVHD (Gx250) (33).....	64
Illustration 34 : Observation au microscope optique d'une LLO associée au GVHD (49).....	64
Illustration 35 : Illustration personnelle .....	70
Figure 1 : Evaluation du degré d'association entre lésions muqueuses et restaurations à l'amalgame d'après Thornhill et al (46).....	30
Figure 2 : Classement de l'amélioration des lésions après le retrait des restaurations à l'amalgame à 3 mois d'après Thornhill et al (46). ....	43
Figure 3 : Médicaments rapportés dans la littérature comme étant liés à des réactions lichénoïdes orales (entre 1945 et 2010) (74,75). ....	47
Figure 4 : Formules de la D-pénicillamine et du captopril, le groupement thiol réduit (-SH) est retrouvé dans les deux cas (81) .....	48
Figure 5 : Schéma récapitulatif de la régulation positive de l'INF- $\alpha$ .....	49
Figure 6 : Proportion d'anticorps cytoplasmiques basocellulaires circulants dans le cas de LLO et de LPO (56)). ....	55
Figure 7 : Quand évoquer une lésion d'origine médicamenteuse (79) ? .....	55
Tableau 1 : Récapitulatif des principaux médicaments inducteurs de LLO (70–73). .	46
Tableau 2 : Traitements locaux de la muqueuse buccale (8,101).....	67
Tableau 3 : Traitements locaux des signes associés pour la GVHD orale (101). .....	69

## Références bibliographiques

1. Histologie de la muqueuse buccale – Dermatologie buccale [Internet]. 2019 [cité 19 oct 2019]. Disponible sur: <http://dermatologiebuccale-nice.fr/anatomie-et-histologie-de-la-muqueuse-buccale/histologie-de-la-muqueuse-buccale/>
2. Les cancers de la bouche (cavité buccale) | Bücco [Internet]. [cité 3 nov 2019]. Disponible sur: <https://www.guidedessoins.com/cancer-de-cavite-buccale/>
3. van der Meij EH, Mast H, van der Waal I. The possible premalignant character of oral lichen planus and oral lichenoid lesions: A prospective five-year follow-up study of 192 patients. *Oral Oncol.* sept 2007;43(8):742-8.
4. Sharma R, Handa S, De D, Radotra BD, Rattan V. Role of dental restoration materials in oral mucosal lichenoid lesions. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 9 janv 2015;81(5):478.
5. Krupaa RJ, Sankari SL, Masthan KMK, Rajesh E. Oral lichen planus: An overview. *J Pharm Bioallied Sci.* avr 2015;7(Suppl 1):S158-61.
6. Lind PO, Hurlen B, Lyberg T, Aas E. Amalgam-related oral lichenoid reaction. *Eur J Oral Sci.* 1986;94(5):448-51.
7. Kamath VV, Setlur K, Yerlagudda K. Oral Lichenoid Lesions - A Review and Update. *Indian J Dermatol.* 2015;60(1):102.
8. Grossmann S de MC. Oral lichenoid lesion: A review of the literature. *World J Stomatol.* 2015;4(2):103.
9. Basheer S, Shameena P, Sudha S, Varma S, Vidyanath S, Varekar A. Expression of survivin and p53 in oral lichen planus, lichenoid reaction and lichenoid dysplasia: An immunohistochemical study. *J Oral Maxillofac Pathol JOMFP.* 2017;21(3):456-7.
10. Pawar RR, Mattigatti SS, Mahaparale RR, Kamble AP. Lichenoid reaction associated with silver amalgam restoration in a Bombay blood group patient: A case report. *J Conserv Dent JCD.* 2016;19(3):289-92.
11. Issa Y, Brunton PA, Glennly AM, Duxbury AJ. Healing of oral lichenoid lesions after replacing amalgam restorations: A systematic review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology.* nov 2004;98(5):553-65.
12. Mares S, Ben Slama L, Gruffaz F, Goudot P, Bertolus C. Caractère potentiellement malin du lichen plan buccal et des lésions lichénoïdes. *Rev Stomatol Chir Maxillo-Faciale Chir Orale.* nov 2013;114(5):293-8.
13. Mendes G-G, Servato J-P-S, Borges F-C, Rosa R-R, Siqueira C-S, de Faria P-R, et al. Differential metallothionein expression in oral lichen planus and amalgam-associated oral lichenoid lesions. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* mai 2018;23(3):e262-8.

14. Hiremath SKS, Kale AD, Charantimath S. Oral lichenoid lesions: Clinico-pathological mimicry and its diagnostic implications. *Indian J Dent Res.* 11 janv 2011;22(6):827.
15. Olms C. Diagnostic et traitement des lésions lichénoïdes de la muqueuse buccale provoquées par des allergènes. 2017;127:5.
16. Wickham, *Dermatol Syphilol.* Sur un signe pathognomonique du lichen de Wilson (lichen plan) Stries et ponctuations grisâtres. 1895;
17. Meij EHVD, Waal IVD. 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.* 1 oct 2003;
18. Shirasuna K. Oral lichen planus: Malignant potential and diagnosis. *Oral Sci Int.* 1 janv 2014;11(1):1-7.
19. Issa Y, Duxbury AJ, Macfarlane TV, Brunton PA. Oral lichenoid lesions related to dental restorative materials. *Br Dent J.* mars 2005;198(6):361-6.
20. van der Waal. Oral lichen planus and oral lichenoid lesions; a critical appraisal with emphasis on the diagnostic aspects. 2009;
21. Ramnarayan B, Maligi P, Smitha T, Patil U. Amalgam contact hypersensitivity lesion: An unusual presentation-report of a rare case. *Ann Med Health Sci Res.* 2014;4(9):320.
22. Bjørklund G, Lindh U, Aaseth J, Mutter J, Chirumbolo S. Mercury in dental amalgams: A great concern for clinical toxicology in developing countries? *J Trace Elem Med Biol.* janv 2019;51:9-11.
23. Lygre GB, Gjerdet NR, Gronningsaeter AG, Bjorkman L. Reporting on adverse reactions to dental materials - intraoral observations at a clinical follow-up. *Community Dent Oral Epidemiol.* juin 2003;31(3):200-6.
24. Klaisiri A, Iamaroon A, Neff A, Pitak-Arnnop P. Oral lichenoid lesion related to dental amalgam: A case report. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg.* 18 janv 2019;
25. Pérez LM, Donado CD. Alergia de contacto intraoral a los materiales de uso odontostomatológico. Una revisión crítica. *Med Oral.* 2002;14.
26. Müller S. Oral lichenoid lesions: distinguishing the benign from the deadly. *Mod Pathol.* 6 janv 2017;30(s1):S54-67.
27. Gorouhi F, Davari P, Fazel N. Cutaneous and Mucosal Lichen Planus: A Comprehensive Review of Clinical Subtypes, Risk Factors, Diagnosis, and Prognosis. *Sci World J.* 2014;
28. Tiwari SM, Gebauer K, Frydrych AM, Burrows S. Dental patch testing in patients with undifferentiated oral lichen planus. *Australas J Dermatol.* août 2018;59(3):188-93.
29. Lukács J, Schliemann S, Elsner P. Lichen planus and lichenoid reactions as a

- systemic disease. *Clin Dermatol.* sept 2015;33(5):512-9.
30. Khudhur AS, Di Zenzo G, Carrozzo M. Oral lichenoid tissue reactions: diagnosis and classification. *Expert Rev Mol Diagn.* mars 2014;14(2):169-84.
  31. Prado RFD, Marocchio LS, Felipini RC. Oral lichen planus versus oral lichenoid reaction: Difficulties in the diagnosis. *Indian J Dent Res.* 7 janv 2009;20(3):361.
  32. Rees TD. Hypersensitivity to Dental Cast Metals: A Clinical Study. *Open Pathol J.* 31 mars 2011;5(1):13-22.
  33. Cheng Y-SL, Gould A, Kurago Z, Fantasia J, Muller S. Diagnosis of oral lichen planus: a position paper of the American Academy of Oral and Maxillofacial Pathology. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* sept 2016;122(3):332-54.
  34. Cobos-Fuentes M-J, Martinez-Sahuquillo Marquez A, Gallardo-Castillo I, Armas-Padron J-R, Moreno-Fernandez A, Bullon-Fernandez P. Oral lichenoid lesions related to contact with dental materials: A literature review. *Med Oral Patol Oral Cirugia Bucal.* 2009;e514-20.
  35. Syed M, Chopra R, Sachdev V. Allergic Reactions to Dental Materials-A Systematic Review. *J Clin Diagn Res JCDR.* oct 2015;9(10):ZE04-9.
  36. McParland H, Warnakulasuriya S. Oral Lichenoid Contact Lesions to Mercury and Dental Amalgam—A Review. *J Biomed Biotechnol.* 2012;2012:1-8.
  37. Lopes de Oliveira LM, Batista LHC, Neto AP dos S, Silva LB, Cimões R, Leão JC, et al. Oral Lichenoid Lesion Manifesting as Desquamative Gingivitis: Unlikely Association? Case Report. *Open Dent J.* 28 sept 2018;12:679-86.
  38. Rotim Ž, Bolanča Ž, Rogulj AA, Andabak M, Boras VV, Vrdoljak DV. Oral lichen planus and oral lichenoid reaction - an update. *Acta Clin Croat.* 2015;54(4):6.
  39. Al-Hashimi I, Schifter M, Lockhart PB, Wray D, Brennan M, Migliorati CA, et al. Oral lichen planus and oral lichenoid lesions: diagnostic and therapeutic considerations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology.* mars 2007;103:S25.e1-S25.e12.
  40. Mesquita. Amalgam-associated oral lichenoid reaction case report and management. 2008;
  41. Raap U, Stiesch M, Kapp A. Contact allergy to dental materials. *JDDG J Dtsch Dermatol Ges.* 2012;10(6):391-6.
  42. Cekova M, Kisselova A, Yanev N. Lichenoid Reactions Due to Dental Restorative Materials. *Biotechnol Biotechnol Equip.* janv 2010;24(2):1874-7.
  43. Taghavi Zenouz A, Mehdipour M, Attaran R, Bahramian A, Emamverdi Zadeh P. Squamous Cell Carcinoma Arising from an Oral Lichenoid Lesion: A Case Report. *J Dent Res Dent Clin Dent Prospects.* 2012;6(1):29-32.
  44. Rodrigues L, Sousa S, Silva R, Abreu M, Pires F, Mesquita R, et al. Allelic loss in

- amalgam-associated oral lichenoid lesions compared to oral lichen planus and mucosa. *Oral Dis.* mai 2017;23(4):471-6.
45. Mravak-Stipetić M, Lončar-Brzak B, Bakale-Hodak I, Sabol I, Seiwert S, Majstorović M, et al. Clinicopathologic Correlation of Oral Lichen Planus and Oral Lichenoid Lesions: A Preliminary Study. *Sci World J.* 2014;
  46. Thornhill MH, Pemberton MN, Simmons RK, Theaker ED. Amalgam-contact hypersensitivity lesions and oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology.* mars 2003;95(3):291-9.
  47. Carrozzo. Oral lichen planus: A disease or a spectrum of tissue reactions? Types, causes, diagnostic algorithms, prognosis, management strategies - Carrozzo - 2019 - *Periodontology 2000 - Wiley Online Library.* 2019;
  48. Wright J. Diagnosis and Management of Oral Lichenoid Reactions. *CDA J.* 2007;35:24.
  49. Müller S. The Lichenoid Tissue Reactions of the Oral Mucosa: Oral Lichen Planus and Other Lichenoid Lesions. *Surg Pathol Clin.* déc 2011;4(4):1005-26.
  50. Tapia JL, Neiders ME, Suresh L. Indications and procedures for direct immunofluorescence biopsies of the oral mucosa. *QUINTESSENCE Int.* 2015;46(3):7.
  51. Alberdi-Navarro J, Marichalar-Mendia X, Lartitegui-Sebastian M, Gainza-Cirauqui M, Echebarria-Goikouria M, Aguirre-Urizar J. Histopathological characterization of the oral lichenoid disease subtypes and the relation with the clinical data. *Med Oral Patol Oral Cirugia Bucal.* 2017;0-0.
  52. Aggarwal V, Jain A, Kabi D. Oral Lichenoid Reaction Associated With Tin Component of Amalgam Restorations: A Case Report: *Am J Dermatopathol.* févr 2010;32(1):46-8.
  53. Ismail SB, Kumar SKS, Zain RB. Oral lichen planus and lichenoid reactions: etiopathogenesis, diagnosis, management and malignant transformation. *J Oral Sci.* 2007;49(2):89-106.
  54. Michel B, Milner Y, David K. Preservation of Tissue-Fixed Immunoglobulins in Skin Biopsies of Patients with Lupus Erythematosus and Bullous DISEASES—Preliminary Report. *J Invest Dermatol.* déc 1972;59(6):449-52.
  55. Yamanaka. Direct Immunofluorescence as a Helpful Tool for the Differential Diagnosis of Oral Lichen Planus and Oral Lichenoid Lesions. 2017;
  56. Tikkanarak K, Wangboo D, Sookviboonpol N, Thongprasom K. Correlation of clinicopathological characteristics and direct immunofluorescence studies in oral lichenoid lesion in Thai patients. *J Investig Clin Dent.* 20 juin 2019;
  57. Lachapelle J-M, Maibach HI. Patch Testing and Prick Testing: A Practical Guide Official Publication of the ICDRG. Springer Science & Business Media; 2012. 230 p.

58. Kuffer. La muqueuse buccale de la clinique au traitement. 2009.
59. Karatasli B, Karatasli G, Mete O, Erdem MA, Cankaya AB. Healing of Oral Lichenoid Lesions following Replacement of Dental Amalgam Restorations with Feldspathic Ceramic Inlay-Onlay Restorations: Clinical Results of a Follow-Up Period Varied from Three Months up to Five Years. *BioMed Res Int.* 3 déc 2018;2018.
60. Dds ZA, Dds NN, Dds HM, Dds RH-A. Systematic review and meta-analysis of diagnostic value of epicutaneous patch testing in patients with oral lichenoid lesions. 2013;9.
61. Colon P, Besnault C, Pradelle-Plasse N. Obturation par un matériau : amalgame. 2004;ENcyclopedie médico-chirurgicale 23-136-A-05.
62. Ditrichova D, Kapralova S, Tichy M, Ticha V, Dobesova J, Justova E, et al. Oral lichenoid lesions and allergy to dental materials. *Biomed Pap.* 1 déc 2007;151(2):333-9.
63. Dunsche A, Kästel I, Terheyden H, Springer ING, Christophers E, Brasch J. Oral lichenoid reactions associated with amalgam: improvement after amalgam removal. *Br J Dermatol.* 2003;148(1):70-6.
64. McKENNA WB. Lichenoid Dermatitis Following Gold Therapy. *Br J Dermatol.* 1957;69(2):61-5.
65. Wile UJ, Courville CJ. Pityriasis-rosea-like dermatitis following gold therapy : report of two cases. *Arch Dermatol Syphilol.* 1 déc 1940;42(6):1105-12.
66. Dudhia BB, Dudhia SB, Patel PS, Jani YV. Oral lichen planus to oral lichenoid lesions: Evolution or revolution. *J Oral Maxillofac Pathol JOMFP.* 2015;19(3):364-70.
67. Almeyda J, Levantine A. Drug Reactions Xvi. *Br J Dermatol.* 1971;85(6):604-7.
68. Les toxidermies : une série de 65 cas - ScienceDirect [Internet]. [cité 3 nov 2019]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0248866315001241>
69. Woo V, Bonks J, Borukhova L, Zegarelli D. Oral Lichenoid Drug Eruption: A Report of a Pediatric Case and Review of the Literature. *Pediatr Dermatol.* juill 2009;26(4):458-64.
70. Jinbu Y, Kashiwazaki A, Ozawa M, Inoue E, Kusama M, Demitsu T. Bilateral oral lichenoid lesions on the buccal mucosa due to methotrexate: Report of two cases. *J Oral Maxillofac Surg Med Pathol.* janv 2015;27(1):102-5.
71. Regezi JA, Sciubba JJ, Jordan RCK. *Oral Pathology: Clinical Pathologic Correlations.* Elsevier Health Sciences; 2016. 492 p.
72. Divya D. Lichenoid interface dermatitis and oral lichenoid reactions : a review. *Int J Sci Res.* 2019;8(1):3.

73. Teoh L, Moses G, McCullough MJ. A review and guide to drug-associated oral adverse effects—Oral mucosal and lichenoid reactions. Part 2. *J Oral Pathol Med.* août 2019;48(7):637-46.
74. McCartan B, McCreary C. Oral lichenoid drug eruptions. *Oral Dis.* 1997;3(2):58-63.
75. Serrano-Sanchez P, Bagan Jv, Jimenez-Soriano Y, Sarrion G. Drug-induced oral lichenoid reactions. A literature review. *J Clin Exp Dent.* 2010;e71-5.
76. Aljabre. Grinspan's syndrome. *J Am Acad Dermatol.* 1994;30:671.
77. Scully C, Bagan J-V. Adverse drug reactions in the orofacial region. *Crit Rev Oral Biol Med.* juill 2004;15(4):221-39.
78. McCartan BE, Lamey P-J. Expression of CD1 and HLA-DR by Langerhans cells (LC) in oral lichenoid drug eruptions (IDE) and idiopathic oral lichen planus (LP). *J Oral Pathol Med.* 1997;26(4):176-80.
79. Campana Fabrice FJ-C Sibaud Vincent, Vigarios Emmanuelle. Toxicités buccales des médicaments - guide pratique. CdP. 2016.
80. Yuan, Woo. Adverse drug events in the oral cavity. 2015;
81. Mandal A, Das RS, Singh B, Banerjee R, Mukhopadhyay S. Penicillamine and captopril: mechanistic exploration of defensive actions of thiol drugs against a metal bound-superoxo complex. *J Coord Chem.* 19 mai 2017;70(10):1723-38.
82. Powell FC, Rogers RS, Dickson ER. Primary biliary cirrhosis and lichen planus. *J Am Acad Dermatol.* 1 oct 1983;9(4):540-5.
83. Sarode. Oral Lichenoid Reaction: A Review. 2012;
84. Kragelund C, Hansen C, Reibel J, Nauntofte B, Brosen K, Jensen SB, et al. Can the genotype or phenotype of two polymorphic drug metabolising cytochrome P450-enzymes identify oral lichenoid drug eruptions?: Oral lichenoid drug eruptions and impaired CYP activity. *J Oral Pathol Med.* 14 avr 2010;39(6):497-505.
85. Juneja M, Mahajan S, Rao NN, George T, Boaz K. Histochemical analysis of pathological alterations in oral lichen planus and oral lichenoid lesions. *J Oral Sci.* 2006;48(4):185-93.
86. Siponen M, Huuskonen L, Läärä E, Salo T. Association of oral lichen planus with thyroid disease in a Finnish population: a retrospective case-control study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology.* 1 sept 2010;110(3):319-24.
87. Compilato. Association of oral lichen planus with thyroid disease in a Finnish population: A retrospective casecontrol study: "A different finding from a Mediterranean area". 2011;
88. Rice PJ, Hamburger J. Oral Lichenoid Drug Eruptions: Their Recognition and

- Management. Dent Update. 2 nov 2002;29(9):442-7.
89. Artico G, Bruno IS, Seo J, Hirota SK, Acay R, Migliari DA. Reação liquenoide à carbamazepina em mucosa bucal: relato de caso. An Bras Dermatol. août 2011;86(4 suppl 1):152-5.
  90. Müller S. Oral Manifestations of Dermatologic Disease: A Focus on Lichenoid Lesions. 2011;
  91. Enomoto Y, Nakatani H, Kondo S, Kasai T, Tsuchiya Y. Drug-induced oral lichenoid reaction during nivolumab therapy. Int J Oral Maxillofac Surg. avr 2019;48(4):488-91.
  92. Merk HF, Vanstreels L, Megahed M. Lichenoide Arzneimittelreaktionen. Hautarzt. 1 févr 2018;69(2):116-20.
  93. Prucktrakul C, Youngnak-Piboonratanakit P, Kanjanabuch P, Prueksrisakul T, Thongprasom K. Oral lichenoid lesions and serum antinuclear antibodies in Thai patients. J Oral Pathol Med. juill 2015;44(6):468-74.
  94. Dhindsa A, Garg S, Choupal N, Singla S, Jain N. Oral drug-induced lichenoid reaction in pediatric age group. Saudi J Oral Sci. 2018;5(2):130.
  95. Weng X, Xing Y, Cheng B. Multiple and Recurrent Squamous Cell Carcinoma of the Oral Cavity After Graft-Versus-Host Disease. J Oral Maxillofac Surg. sept 2017;75(9):1899-905.
  96. Mawardi H, Hashmi SK, Elad S, Aljurf M, Treister N. Chronic graft-versus-host disease: Current management paradigm and future perspectives. Oral Dis. mai 2019;25(4):931-48.
  97. Demarosi F, Lodi G, Carrassi A, Soligo D, Sardella A. Oral malignancies following HSCT: Graft versus host disease and other risk factors. Oral Oncol. oct 2005;41(9):865-77.
  98. Imanguli M, Alevizos I, Brown R, Pavletic S, Atkinson J. Oral graft-versus-host disease. Oral Dis. juill 2008;14(5):396-412.
  99. Mays JW, Fassil H, Edwards DA, Pavletic SZ, Bassim CW. Oral chronic graft-versus-host disease: current pathogenesis, therapy, and research. Oral Dis. 2013;19(4):327-46.
  100. Fall-Dickson JM, Pavletic SZ, Mays JW, Schubert MM. Oral Complications of Chronic Graft-Versus-Host Disease. JNCI Monogr. 1 août 2019;2019(53):lgz007.
  101. Margaix-Muñoz. Graft-versus-host disease affecting oral cavity. A review. 2015;
  102. Chor A, Azevedo AM, Maiolino A, Nucci M. Successful treatment of oral lesions of chronic lichenoid graft-vs.-host disease by the addition of low-level laser therapy to systemic immunosuppression. Eur J Haematol. mars 2004;72(3):222-4.

103. Mansourian, Bahar. Comparison of the Efficacy of Topical Triamcinolone in Orabase and Curcumin in Orabase in Oral Graft-Versus-Host Disease. 2017;
104. Epstein J, Nantel S, Sheoltch S. Topical azathioprine in the combined treatment of chronic oral graft-versus-host disease. Bone Marrow Transplant. mars 2000;25(6):683-7.
105. Kruse AL, Grätz KW. Oral carcinoma after hematopoietic stem cell transplantation – a new classification based on a literature review over 30 years. Head Neck Oncol. déc 2009;1(1):29.

Aide au diagnostic et à la prise en charge des lésions lichénoïdes orales /  
**DUPRIEZ Isabelle.**- p.81 : ill. 42 ; réf. 105.

**Domaines** : Pathologie bucco-dentaire.

**Mots clés Rameau**: Bouche – Maladies, Muqueuse orale – Maladies.

**Mots clés FMeSH**: Anatomopathologie, thérapie.

Résumé de la thèse :

Les lésions lichénoïdes orales sont des lésions semblables au lichen plan oral mais pour lesquelles il existe un facteur étiologique spécifique. Elles peuvent affecter toute la muqueuse buccale et touchent principalement les femmes entre 45 et 65 ans.

Ce travail présente ces différentes lésions qui sont retrouvées associées aux matériaux dentaires et agents aromatisants, aux médicaments et à la maladie du greffon contre l'hôte.

Cette thèse se veut être un outil pour le chirurgien-dentiste en dégagant la démarche diagnostique et la prise en charge de ces lésions, afin que celui-ci puisse établir un diagnostic précis et mettre en place un traitement spécifique ainsi qu'un suivi régulier pour ces patients, en collaboration avec les médecins spécialistes concernés.

**JURY :**

**Président : Madame le Professeur Elisabeth DELCOURT-DEBRUYNE**

**Assesseurs : Monsieur le Docteur Laurent NAWROCKI**

**Monsieur le Docteur Xavier COUTEL**

**Madame le Docteur Bernice LOVI**