

<p>BOUTELIER (Julie). – Les lésions blanches des muqueuses buccales : Aspects cliniques et histopathologiques. - 146 f. ; ill. ; tabl. ; 193 ref. ; 30 cm. (Thèse : Chir. Dent. ; Nantes ; 2006)</p>
<p>Résumé : Les lésions blanches de la cavité buccale ne représentent pas une entité bien distincte. Les formes cliniques sont très variées, l'étiologie de ces lésions n'est pas toujours facile à identifier. Les données de la littérature témoignent de la difficulté d'établir un diagnostic basé seulement sur l'observation clinique, le praticien a souvent recours à un examen anatomo-pathologique pour confirmer un diagnostic clinique. Dans ce travail, nous nous sommes intéressés aux différents aspects anatomo-pathologiques de ces lésions. Dans une première partie, la structure et l'ultrastructure des muqueuses buccales sont rappelées, puis les aspects blancs non pathologiques et pathologiques sont détaillés. L'aspect clinique de chaque lésion est décrit, puis les caractéristiques anatomo-pathologiques sont détaillées. Des tableaux récapitulatifs ont également été réalisés afin de permettre une lecture synthétique.</p>
<p>Rubrique de classement : ANATOMIE et PATHOLOGIE</p>
<p>Domaine bibliodent : HISTOLOGIE – PATHOLOGIE</p>
<p>Mots clés : Muqueuse buccale – Blanc – Kératine – Anatomie pathologique bouche – Maladie.</p>
<p>MeSH : Mouth mucosa – White – Keratin – Pathology, oral - Disease.</p>
<p>Mots clés bibliodent : Muqueuse buccale – Blanc – Kératine – Anatomie pathologique – Lésion buccale associée.</p>
<p>Jury :</p> <p>Président : Monsieur le Professeur B. GIUMELLI</p> <p>Assesseurs : Monsieur le Professeur A. DANIEL Madame le Docteur M.H. TESSIER Monsieur le Docteur A. LAGARDE</p> <p>Membre invité : Monsieur le Docteur J. BILLET</p> <p>Directeur : <u>Monsieur le Docteur A. SOUEIDAN</u></p>
<p>Adresse de l'auteur : BOUTELIER Julie 3, rue des Salorges 44100 NANTES</p>

UNIVERSITE DE NANTES

UNITE DE FORMATION ET DE RECHERCHE D'ODONTOLOGIE

Année 2006

Thèse n°

**LES LESIONS BLANCHES
DES MUQUEUSES BUCCALES :
ASPECTS CLINIQUES
ET
HISTOPATHOLOGIQUES**

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

Présentée et soutenue publiquement par :

BOUTELIER Julie
née le 06 / 11 / 1982

le 06 Mars 2006 devant le jury ci-dessous :

Président : Monsieur le Professeur B. GIUMELLI
Assesseur : Monsieur le Professeur A. DANIEL
Assesseur : Madame le Docteur M.H. TESSIER
Assesseur : Monsieur le Docteur A. LAGARDE
Membre invité : Monsieur le Docteur J. BILLET

Directeur : Monsieur le Docteur A. SOUEIDAN

1. INTRODUCTION	p7
2. ANATOMIE DE LA CAVITE ORALE	p8
3. DESCRIPTION DES MUQUEUSES ORALES	p10
3.1. Les fonctions des muqueuses orales	p10
3.2. Classification des muqueuses orales	p11
3.2.1. Les muqueuses bordantes ou de recouvrement	p11
3.2.2. Les muqueuses masticatrices	p11
3.2.3. La muqueuse spécialisée	p12
3.3. Organisation générale des muqueuses orales	p13
3.3.1. L'épithélium malpighien	p13
3.3.1.1. Les cellules épithéliales ou kératinocytes	p14
3.3.1.2. Les cellules non kératinocytes	p14
3.3.1.2.1. Les mélanocytes	p14
3.3.1.2.2. Les cellules de Merkel	p15
3.3.1.2.3. Les cellules de Langerhans	p15
3.3.1.2.4. Les cellules de défense	p15
3.3.2. La jonction épithélio-conjonctive	p16
3.3.2.1. La membrane basale	p16
3.3.3. Le chorion	p18
3.3.3.1. Les fibroblastes	p18
3.3.3.2. Les cellules immunocompétentes	p19
3.3.3.3. La matrice extra-cellulaire	p19
3.3.4. La sous-muqueuse	p20

3.4. Organisation cellulaire des épithélia	p20
3.4.1. Organisation cellulaire d'un épithélium kératinisé	p20
3.4.2. Organisation cellulaire d'un épithélium non kératinisé	p21
3.5. Ultrastructure des cellules épithéliales	p22
3.5.1. Les structures d'adhésion cellulaires	p22
3.5.1.1. Les desmosomes	p23
3.5.1.2. Les hémi-desmosomes	p25
3.5.1.3. Les gap junction	p26
3.5.1.4. Les tight junction	p26
3.5.2. Les carbohydrates de surface	p27
3.5.3. Le cytosquelette	p27
3.5.3.1. Les filaments intermédiaires	p27
3.5.3.1.1. Les cytokératines	p30
3.5.4. Ultrastructure cellulaire et maturation épithéliale	p31
3.5.4.1. Evolution commune des épithélia kératinisés et non kératinisés	p31
3.5.4.2. Au niveau de l'épithélium kératinisé	p32
3.5.4.3. Au niveau d'un épithélium non kératinisé	p36
3.5.4.4. Distribution des cytokératines au niveau lingual	p39
3.5.4.5. Processus de desquamation	p40
3.5.5. Les interrelations entre les kératinocytes et les cellules non kératinocytes	p40
3.5.6. Régulation de la prolifération et de la différenciation épithéliale	p41
3.5.6.1. Les hormones	p41
3.5.6.2. Les facteurs de croissance et les cytokines	p42
3.5.6.3. Autres facteurs de la régulation épithéliale	p43
3.5.7. Les anomalies de kératinisation	p44

4. LES ASPECTS BLANCS NON PATHOLOGIQUES p47

4.1 La linea alba p47

4.2 Les granulations de Fordyce p48

4.3 Le leucoedème p49

5. LES MANIFESTATIONS BLANCHES

PATHOLOGIQUES NON KERATOSIQUES p50

5.1 La langue saburrale p50

5.2 La langue géographique ou exfoliatrice marginée p51

5.3 Les lésions blanches infectieuses non kératosiques p53

5.3.1 Les Candidoses aiguës p53

5.3.1.1 Aspects cliniques p54

5.3.1.2 Histologie p55

6. LES LEUCOPLASIES p56

6.1 Généralités p56

6.2 Diagnostic p58

6.3 Les leucoplasies homogènes	p58
6.3.1 Aspects cliniques	p59
6.3.2 Histologie des leucoplasies homogènes.....	p59
6.3.3 Cas particulier : la kératose sublinguale	p61
6.4 Les leucoplasies inhomogènes	p61
6.4.1 Aspects cliniques	p61
6.4.2 Histologie des leucoplasies inhomogènes	p62
6.4.3 Dysplasies épithéliales	p62
6.4.3.1 Conséquences ultrastructurales des dysplasies épithéliales	p64
6.5 Expression des cytokératines au sein des leucoplasies	p64
6.6 Evolution et conduite à tenir	p67
6.6.1 Evolution	p67
6.6.1.1 Pronostic	p67
6.6.2 Conduite à tenir	p68
7. LES LÉSIONS BLANCHES KERATOSIQUES	p70
7.1 Les lésions blanches kératosiques réactionnelles	p70
7.1.1 Les lésions blanches kératosiques d'origine mécanique	p70
7.1.1.1 Aspects cliniques	p70
7.1.1.2 Histologie	p72

7.1.2	Les lésions blanches kératosiques d'origine tabagique	p74
7.1.2.1	Aspects cliniques	p75
7.1.2.2	Effets moléculaires du tabac	p76
7.1.2.3	Histologie	p77
7.1.3	Les lésions blanches kératosiques toxiques	p78
7.1.4	Les lésions kératosiques d'origine thermique	p79
7.2	Les lésions blanches kératosiques congénitales et héréditaires	p80
7.2.1	Le white sponge naevus	p80
7.2.2	La dyskératose héréditaire	p82
7.2.3	La dyskératose intra- épithéliale héréditaire de Witkop	p83
7.3	Les lésions blanches kératosiques liées aux affections dermatologiques et immunologiques	p84
7.3.1	Le lichen plan buccal	p84
7.3.1.1	Aspects Cliniques	p85
7.3.1.2	Histologie	p88
7.3.2	Le Lupus érythémateux discoïde	p91
7.3.2.1	Aspect clinique	p91
7.3.2.2	Histologie	p92
7.4	Les lésions blanches kératosiques infectieuses	p94
7.4.1	La leucoplasie orale chevelue	p94
7.4.1.1	Aspect clinique	p95
7.4.1.2	Histologie	p95

7.4.2	Les Candidoses chroniques.....	p97
7.4.2.1	Aspects cliniques.....	p97
7.4.2.2	Histologie.....	p99
7.4.3	La Syphilis.....	p101
7.4.3.1	Aspects cliniques.....	p101
7.4.3.2	Histologie.....	p103
7.5	Les lésions blanches kératosiques tumorales.....	p104
7.5.1	Les papillomes.....	p104
7.5.1.1	Aspects cliniques.....	p104
7.5.1.2	Histologie.....	p105
7.5.2	La papillomatose orale floride.....	p107
7.5.2.1	Aspects cliniques.....	p107
7.5.2.2	Histologie.....	p108
7.5.3	La tumeur d'ABRIKOSSOFF.....	p110
7.5.3.1	Histologie.....	p110

8. TABLEAU RÉCAPITULATIF DES CARACTÉRISTIQUES HISTOLOGIQUES DES LESIONS ETUDIEES..... p112

9. CONCLUSION..... p115

ANNEXES..... p117

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES..... p118

1. INTRODUCTION

Le chirurgien dentiste a pour mission de diagnostiquer et de traiter les affections touchant non seulement les dents mais aussi la cavité orale et les maxillaires.

Afin de mener à bien cette mission, il doit être en mesure, d'une part, de distinguer les aspects normaux des aspects pathologiques et, d'autre part, de mettre en place des thérapeutiques adaptées afin de traiter ces états pathologiques.

Le diagnostic des lésions blanches des muqueuses orales apparaît difficile, en raison du nombre de classifications répertoriées et des nombreux abus de langage et termes inadéquats employés pour décrire la multitude de pathologies et de phénotypes s'y référant. C'est pourquoi notre étude ne se limite qu'aux manifestations blanches de la cavité orale, les plus fréquemment rencontrées. Les lésions cancéreuses ne seront pas traitées.

A l'aide des analyses histopathologiques, cette étude a pour but la mise à jour des caractéristiques lésionnelles observées. Elle va tenter de répondre aux questions suivantes : doit-on pratiquer systématiquement un examen histologique en présence d'une lésion blanche ? Et, quels éléments cet examen apporte-t-il au praticien ?

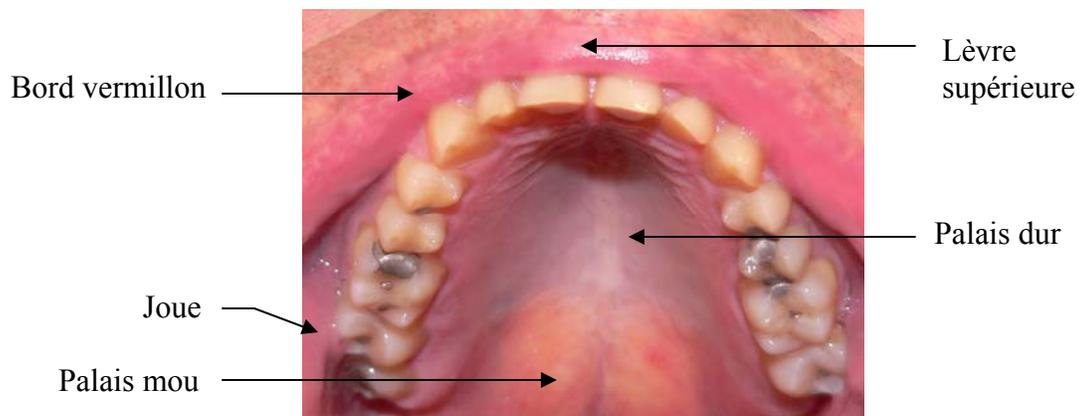
Dans un premier temps, un rappel histologique et ultrastructural de la muqueuse orale permettra de définir les termes et l'organisation des tissus. Dans un second temps, seront abordées les leucoplasies, lésions sujettes à controverse qui seront exposées de façon approfondie sous un angle clinique et histopathologique. Puis, les manifestations blanches non pathologiques seront décrites selon une organisation identique. Et enfin, les manifestations blanches pathologiques non kératosiques seront distinguées des manifestations blanches pathologiques kératosiques, par le même procédé.

2. ANATOMIE DE LA CAVITE ORALE (174)

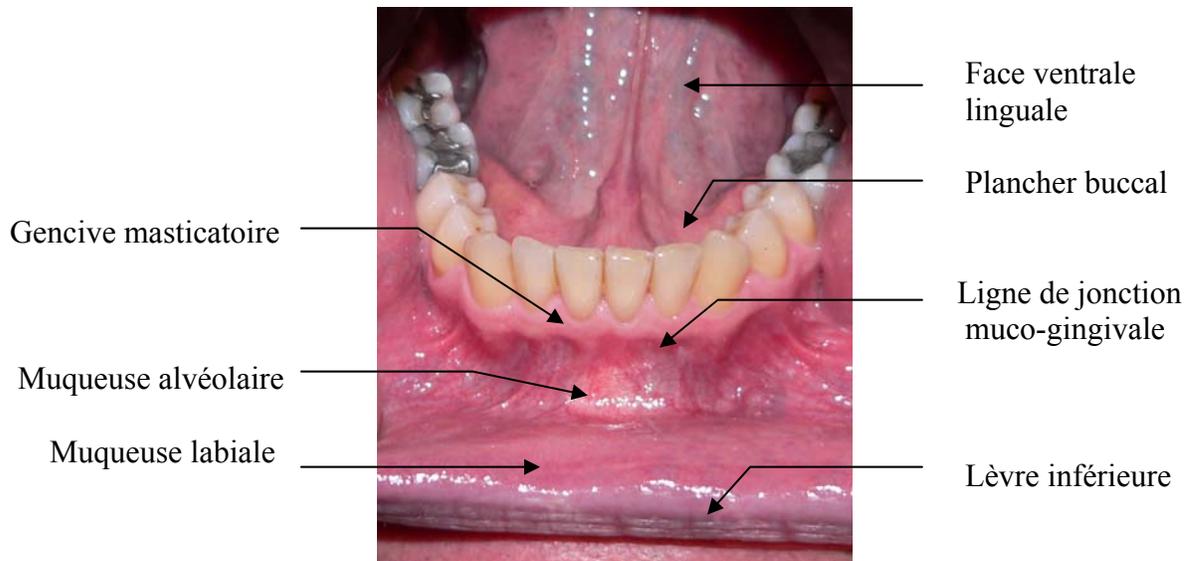
La cavité orale est le carrefour entre les cavités nasales, le tractus oesophagien et l'extérieur.

Elle est limitée antérieurement par les lèvres, latéralement par les joues, en haut par le palais dur, en bas par le plancher buccal et en arrière par un orifice de communication avec l'oropharynx.

Les arcades dentaires divisent la cavité orale en deux parties : l'une centrale contenant la langue mobile, l'autre périphérique représentant le vestibule.



Anatomie de la cavité orale, vue maxillaire



Anatomie de la cavité orale, vue mandibulaire

La cavité orale est recouverte par la muqueuse orale.

Au niveau labial, il s'effectue une transition entre le versant cutané, constitué d'une peau épaisse riche en follicules pileux et en glandes sébacées, et le versant muqueux. Cette zone est appelée bord vermillon ou lèvre rouge ou demi-muqueuse (dite zone de Klein ou lèvre sèche), elle présente des caractéristiques similaires à celles de la muqueuse orale.

Au niveau pharyngé, la muqueuse orale est en continuité avec la muqueuse oesophagienne.

Ainsi, la muqueuse orale, située entre la peau et la muqueuse intestinale, présente des propriétés de chacune.

Par l'examen des fonctions de la muqueuse orale, on peut comprendre plus aisément son organisation, grâce aux nombreuses adaptations structurales. En effet, les adaptations structurales majeures résultent de la transformation des fonctions de la muqueuse orale au cours de l'évolution. Tandis que de petits changements structuraux réversibles peuvent être observés au cours de la vie, en réponse à une modification fonctionnelle.

3. DESCRIPTION DES MUQUEUSES ORALES ⁽¹⁷⁴⁾

En raison des différentes adaptations structurales de la muqueuse tapissant la cavité orale, on ne parle pas d'une, mais des muqueuses orales. En effet, de nombreuses variations fonctionnelles et histologiques sont décrites et permettent de distinguer les différentes muqueuses les unes des autres.

3.1. Les fonctions des muqueuses orales

Les muqueuses orales assurent de nombreuses fonctions qui conditionnent leur structure :

- Protection immunitaire continue grâce à un système immunitaire local qui produit des anticorps responsables de la formation de complexes immuns avec des particules étrangères. De plus, la salive contient des facteurs bactériostatiques comme la lactoferrine et le lysozyme, mais aussi de l'immunoglobuline A sécrétoire (IgAs), produite par les glandes salivaires, qui a pour rôle d'inhiber l'adhérence bactérienne à la muqueuse. D'autre part, des immunoglobulines (Ig) : IgA sérique, IgG et IgM, synthétisées par organes lymphoïdes secondaires, sont retrouvées dans le fluide gingival et, par extension, dans la salive.
- Protection des tissus sous-jacents des forces mécaniques mises en jeu lors de la mastication et vis-à-vis des organismes bactériens par la desquamation régulière.
- Fonctions sensorielle et sensitive : gustative, thermique, mécanique, nociceptive, assurées par les différents récepteurs (en relation avec les réflexes de déglutition, de salivation ou de bâillement).

3.2. Classification des muqueuses orales

Il existe différents types de muqueuses orales en fonction des localisations anatomiques. En effet, diverses parties de la muqueuse orale sont soumises à différentes sollicitations fonctionnelles auxquelles elles s'adaptent par des variations structurales de leur épithélium ou de leur chorion. Ces données permettent de distinguer trois types de muqueuses : les muqueuses bordantes ou de recouvrement, les muqueuses masticatrices et la muqueuse spécialisée.

3.2.1. Les muqueuses bordantes ou de recouvrement

La muqueuse bordante couvre approximativement 60% de la cavité orale (42)

La muqueuse bordante est la muqueuse la plus répandue. Elle correspond au versant muqueux des lèvres, des joues, des vestibules, du plancher buccal, de la face ventrale linguale et du palais mou.

Cette muqueuse est souple à la palpation, ce qui lui permet de s'adapter à l'étirement provoqué par le passage du bol alimentaire.

Histologiquement, l'épithélium est pavimenteux, pluristratifié, non kératinisé en surface et les crêtes épithéliales sont peu marquées.

Le chorion est lâche, présente un réseau vasculaire développé dans sa partie superficielle et contient les glandes salivaires accessoires ainsi que des terminaisons vasculo-nerveuses. On retrouve une sous-muqueuse qui se situe entre le chorion et les muscles sous-jacents.

3.2.2. Les muqueuses masticatrices

Les muqueuses masticatrices se trouvent au niveau de la gencive et du palais dur, elles s'étendent sur environ 25% de la surface buccale (42).

A la palpation, les muqueuses sont fermes. Cette propriété permet une résistance à la compression lors de la mastication des aliments.

Histologiquement, elles présentent un épithélium pavimenteux, pluristratifié, kératinisé (orthokératinisé ou parakératinisé). Les crêtes épithéliales sont très développées.

Au niveau du tissu conjonctif, le chorion adhère fortement au tissu osseux sous-jacent (procès alvéolaire et palais), sans interposition de sous-muqueuse : on parle ainsi de muco-périoste. De nombreuses fibres collagéniques s'organisent pour former des faisceaux qui permettent l'adhérence de la muqueuse, au ciment et à la corticale osseuse, et qui lui assurent une certaine tonicité.

3.2.3. La muqueuse spécialisée

Cette muqueuse est plus précisément localisée au niveau de la face dorsale de la langue qui représente 15% de la surface buccale (42).

On qualifie cette muqueuse de spécialisée car elle est hérissée de nombreuses papilles et est responsable de la perception du goût par l'intermédiaire des bourgeons du goût.

Histologiquement, elle présente une kératinisation en mosaïque, alternant les zones kératinisées et les zones non kératinisées.

La muqueuse dorsale linguale présente des papilles filiformes, fongiformes, caliciformes et foliées, associées à des bourgeons du goût.

- Les papilles filiformes : Réparties sur toute la surface du dos de la langue, elles sont les plus nombreuses. Au microscope optique, elles apparaissent comme de petites éminences coniques de 0,3 à 3 mm de diamètre, réparties uniformément sur la surface dorsale. Histologiquement, elles présentent un épithélium malpighien très kératinisé ainsi qu'un chorion central filiforme. Grâce à leur épithélium kératinisé, elles participent à la mastication.
- Les papilles fongiformes : Disséminées parmi les papilles filiformes, elles prédominent sur les bords linguaux. Au microscope optique, elles ont la forme de petits champignons avec une

base plus étroite que le sommet, leur taille varie de 0,7 à 1 mm de diamètre. Histologiquement, elles présentent un épithélium non kératinisé, peu épais et des crêtes épithéliales très marquées. Des bourgeons du goût, supports de la gustation, sont retrouvés à la base des papilles fongiformes.

- Les papilles caliciformes : Principalement situées à la base linguale, elles s'alignent juste en avant du V lingual. Elles sont environ une douzaine et bien apparentes macroscopiquement. Au microscope optique elles ont la forme de calices, avec une base plus étroite que le sommet, leur taille varie de 1 à 2 mm de hauteur. Leurs bases sont circonscrites par un sillon au fond duquel débouchent les glandes salivaires accessoires. Des bourgeons du goût sont observés au niveau des papilles caliciformes.
- Les papilles foliées : Elles se composent de masses de tissu lymphoïde entrant dans le cadre de l'anneau de WALDEYER, au même titre que les amygdales linguales, les amygdales palatines et les végétations vélaires..

3.3. Organisation générale des muqueuses orales (8, 174)

Les muqueuses orales s'organisent en différentes couches. Elles se composent d'un épithélium qui repose une membrane basale. Cette dernière assure la jonction entre l'épithélium et le chorion sous-jacent. Enfin, une sous-muqueuse qui n'est pas systématiquement présente, sépare le chorion des structures osseuses ou musculaires profondes sous-jacentes.

3.3.1. L'épithélium malpighien

L'épithélium est pavimenteux, pluristratifié, kératinisé ou non kératinisé. Il se compose de cellules épithéliales ou kératinocytes et de cellules non kératinocytes.

3.3.1.1. Les cellules épithéliales ou kératinocytes

Véritable frontière entre le milieu buccal et les tissus sous-jacents, l'épithélium se constitue majoritairement de cellules épithéliales intimement liées par des desmosomes. Elles représentent 90% des cellules d'un épithélium. Elles sont également appelées kératinocytes, en raison de leur cytosquelette formé en partie de filaments intermédiaires appelés cytokératines. Cette dénomination ne préjuge en rien de la structure kératinisée ou non de l'épithélium. En effet, ces cellules sont présentes dans les deux types d'épithélium.

Les cellules se renouvellent en permanence grâce aux divisions mitotiques des cellules de la couche basale. Ensuite, les nouvelles cellules migrent vers les couches superficielles, où elles se différencient progressivement, afin d'assurer le remplacement des cellules superficielles destinées à desquamer. Ce « turn over » est généralement plus rapide au sein des épithélia non kératinisés par rapport à celui des épithélia kératinisés. Ainsi, au niveau jugal ce renouvellement dure 25 jours, tandis qu'au niveau gingival, il s'accomplit au bout d'une cinquantaine de jours.

3.3.1.2. Les cellules non kératinocytes

Un épithélium kératinisé ou non kératinisé présente également des cellules non épithéliales telles que les mélanocytes, les cellules de Merkel, les cellules de Langerhans et des cellules de défense.

3.3.1.2.1. Les mélanocytes

Les mélanocytes, cellules issues de la crête neurale, ont migré dans l'épithélium oral au cours de la vie embryonnaire, vers la onzième semaine.

Ils se situent au niveau de la couche basale de l'épithélium.

Au microscope électronique à balayage, les mélanocytes apparaissent étoilés, sans desmosomes ni tonofilaments. C'est au niveau de leur cytoplasme qu'on retrouve les grains de mélanine.

Leurs fonctions consistent en la synthèse de pigments de mélanine ou mélanosomes et leur transfert au sein des cellules épithéliales.

3.3.1.2.2. Les cellules de Merkel

Les cellules de Merkel semblent être issues de la crête neurale et ont migré au sein de la couche basale de l'épithélium au cours de l'embryogenèse.

A l'examen microscopique, elles apparaissent non dendritiques, présentent quelques ribosomes dispersés et des tonofilaments. Ces cellules se caractérisent par des vésicules denses associées à une terminaison axonale.

Leur rôle est essentiellement sensoriel : transmettre les informations aux fibres nerveuses proches.

3.3.1.2.3. Les cellules de Langerhans

Les cellules de Langerhans sont des cellules immunitaires, proches des macrophages. Elles naissent dans la moelle osseuse et migrent au sein de l'épithélium oral durant l'embryogenèse.

Elles se localisent généralement au niveau de la couche supra-basale mais on peut les retrouver au niveau de toutes les couches épithéliales.

A l'examen microscopique, les cellules de Langerhans apparaissent dendritiques, elles ne contiennent pas de ribosomes ni de tonofilaments et se caractérisent par leurs granules spécifiques, appelés granules de Birbeck. Ces granules ont une forme particulière en raquette.

Leur rôle immunitaire consiste à reconnaître les antigènes pénétrant l'épithélium et à présenter le matériel antigénique aux lymphocytes T.

3.3.1.2.4. Les cellules de défense

Ce sont généralement les lymphocytes de type T que l'on retrouve au niveau de toutes les strates épithéliales.

Au microscope, ils possèdent un gros noyau sphérique avec un cytoplasme étroit présentant peu d'organites. Ils ne contiennent pas de ribosomes ni de filaments.

Ils sont responsables de la réponse immunitaire au sein de l'épithélium : ils augmentent en nombre avec l'inflammation de la muqueuse.

Des polynucléaires neutrophiles et des mastocytes sont également présents au sein de l'épithélium.

3.3.2. La jonction épithélio-conjonctive

Cette zone assure la jonction entre l'épithélium et le chorion sous-jacent. Cette jonction représente une interface ondulée traduisant l'interdigitation des papilles conjonctives et de crêtes épithéliales. Un tel agencement permet ainsi une surface d'échange plus vaste et un meilleur attachement, en dispersant les forces appliquées sur l'épithélium tout au long de l'interface.

Toutefois, son aspect varie en fonction de la zone ou de la muqueuse observée. Par exemple, les muqueuses masticatoires présentent un nombre plus élevé de papilles conjonctives par unité de surface, comparativement aux muqueuses de recouvrement.

3.3.2.1. La membrane basale

Elle assure de nombreux rôles tels que le maintien mécanique de la structure épithéliale, la filtration de substances destinées aux cellules épithéliales, la migration et l'organisation cellulaires. Elle permet également la détermination de la polarité cellulaire, le métabolisme cellulaire, la différenciation cellulaire ainsi que l'organisation et la disposition des protéines membranaires.

En conséquence, elle garantit les échanges entre les papilles conjonctives et les crêtes épithéliales.

D'un point de vue histologique, la membrane basale se caractérise par une bande sans structure, aux préparations hématoxyline et éosine, tandis qu'on observe une bande PAS (acide périodique Schiff) positive lors de la coloration à l'argent.

D'un point de vue ultrastructural, cette région est en fait très organisée. En effet on peut distinguer deux zones : la *lamina lucida* d'une part et la *lamina densa* d'autre part.

La *lamina lucida*, une zone claire de 45 nanomètres d'épaisseur, se situe entre la membrane basale épithéliale et la *lamina densa*. On peut y observer des zones plus opaques en regard des héli-desmosomes qui sont constituées de filaments très fins traversant la *lamina lucida*, appelés « anchoring filament ».

La *lamina densa*, une couche de matériel granulo-filamenteux de 50 nanomètres d'épaisseur, est parallèle à la membrane basale mais en est séparée par la *lamina lucida*. En outre, au niveau de la *lamina densa*, s'ancrent de petites boucles de fibrilles enrubannées appelées « anchoring fibrils ». Des fibrilles de collagène parcourent ces boucles et s'enchâssent dans la *lamina densa* pour former un attachement flexible.

Biochimiquement, la *lamina lucida* contient des glycoprotéines, dont l'antigène de la pemphigoïde bulleuse, qui est probablement associé à l'adhésion de la surface basale cellulaire avec les glycoprotéines de la membrane basale.

La *lamina densa* contient de la laminine et du collagène de type IV. Le protéoglycane héparane sulfate recouvre les deux faces de la *lamina densa* et peut se lier à des protéines, ce qui provoque une limitation de perméabilité de la membrane basale. Du collagène de type V, de la fibronectine et des molécules d'adhésion (intégrines), peuvent être aussi présents mais sont référencés comme des composants extrinsèques car ils ne sont pas retrouvés au sein de toutes les membranes basales. Les boucles ou « anchoring fibrils » se composent de collagène de type VII et sont enrubannées par du collagène de type I et III.

3.3.3. Le chorion

Le chorion, ou *lamina propria*, représente le tissu conjonctif qui supporte l'épithélium. On peut y distinguer deux zones différentes :

Une zone superficielle, appelée également zone papillaire, elle correspond au chorion situé entre les crêtes épithéliales, et forme les papilles conjonctives.

Une zone profonde, appelée également zone réticulaire, elle se constitue d'un enchevêtrement de faisceaux de collagène denses, disposés parallèlement à la surface.

Le chorion se compose de fibroblastes, de cellules immunocompétentes et d'une matrice extra-cellulaire.

3.3.3.1. Les fibroblastes

Les fibroblastes, principales cellules du chorion au niveau de la muqueuse orale, sont responsables de la sécrétion et du « turn over » des fibres de collagène et des autres composants de la matrice extra-cellulaire.

En microscopie optique, ils apparaissent comme des cellules fusiformes ou étoilées, possédant de nombreux prolongements cytoplasmiques parallèles aux faisceaux de collagène. Leur noyau peut contenir un à plusieurs nucléoles proéminents.

En microscopie électronique à transmission, ils présentent des organites de synthèse très développés : de nombreuses mitochondries, un réticulum endoplasmique granuleux étendu, un appareil de Golgi très développé et d'abondantes vésicules sécrétoires. De plus, on retrouve de nombreux filaments intermédiaires de vimentine.

En microscopie électronique à balayage, ces cellules sont entourées d'un treillis de fibres collagéniques.

Le rôle des fibroblastes est essentiel dans le maintien de l'intégrité de la muqueuse : ils interviennent dans le processus de cicatrisation en se multipliant et peuvent également se différencier en cellules contractiles, ou myofibroblastes, dans certaines conditions.

3.3.3.2. Les cellules immunocompétentes

Parmi les cellules immunocompétentes situées au niveau du chorion, on retrouve des mastocytes, des macrophages et des lymphocytes.

D'une part, les mastocytes sont des cellules immunitaires, retrouvées au sein de tout le chorion mais plus souvent en sub-épithélial.

En microscopie électronique à transmission, ils apparaissent comme des cellules rondes avec un gros noyau central et de nombreux grains intra cytoplasmiques. A l'examen immunohistochimique, ces grains contiennent de l'héparine et de l'histamine.

Leur rôle consiste à sécréter des substances vaso-actives et certains médiateurs de l'inflammation.

D'autre part, les macrophages sont retrouvés plus particulièrement au niveau des zones d'inflammation chronique.

Ils sont responsables de la phagocytose des antigènes, de leur présentation aux lymphocytes T, ainsi que de la sécrétion de substances qui stimulent la prolifération fibroblastique au cours de la cicatrisation.

A l'examen microscopique, le macrophage apparaît rond, avec un noyau pâle. Son cytoplasme contient de nombreux lysosomes et des vésicules de phagocytose en abondance.

Enfin, les lymphocytes T, B et leurs sous-groupes, (T4 helpers, T8 cytotoxiques et plasmocytes sécrétant des immunoglobulines) assurent la réponse immunitaire humorale et cellulaire par sécrétion de cytokines. On les retrouve au niveau des zones inflammatoires.

3.3.3.3. La matrice extra-cellulaire

La matrice extra-cellulaire se constitue de différents collagènes (de type I, III, V et VI) qui varient en fonction de leur agencement et de leur situation. Elle se compose également de réticuline, fines fibrilles associées aux fibres de collagène au niveau de l'interface épithélio-

conjonctive. On retrouve aussi de l'élastine, des glycoprotéines non collagéniques, des glycosaminoglycanes et des protéoglycanes.

3.3.4. La sous-muqueuse

La sous muqueuse, tissu conjonctif lâche séparant le chorion des structures sous-jacentes, se retrouve essentiellement sous les muqueuses de recouvrement. Au niveau des muqueuses masticatrices, la sous-muqueuse est absente et l'os se retrouve directement au contact de la muqueuse, sauf au niveau du palais dur.

La sous-muqueuse, plus ou moins épaisse, se compose de glandes salivaires accessoires, d'adipocytes, de réseaux vasculaires et nerveux.

3.4. Organisation cellulaire des épithélia (174)

Afin de mieux comprendre les manifestations histopathologiques exposées par la suite, il apparaît nécessaire de décrire précisément les caractéristiques histologiques des muqueuses orales, et plus particulièrement l'organisation des épithélia. En effet, c'est principalement au niveau épithélial que les modifications structurales se traduisent par des manifestations blanches.

A l'état normal, la structure et l'ultrastructure épithéliales sont variables d'une couche à l'autre, au sein d'un même épithélium, et d'un épithélium kératinisé à un épithélium non kératinisé.

3.4.1. Organisation cellulaire d'un épithélium kératinisé

Un épithélium kératinisé s'organise en quatre couches : basale, épineuse, granuleuse et cornée.

La couche basale ou *stratum germinativum* repose sur la membrane basale. Au microscope optique, elle comporte 2 à 3 couches cellulaires. Ces cellules apparaissent cubiques ou cylindriques, elles possèdent un gros noyau chromophile, des faisceaux de tonofibrilles, de

nombreux organites et présentent de nombreuses images de mitoses. C'est à ce niveau que s'effectuent la prolifération et le renouvellement des cellules épithéliales.

La couche épineuse ou *stratum spinosum* se compose de quinze à vingt assises de cellules polygonales, d'aspect épineux, unies les unes aux autres par des desmosomes. Au microscope électronique, les cellules présentent de nombreux filaments intermédiaires, de type tonofilaments, regroupés en gros faisceaux. Au fur et à mesure de leur maturation, les filaments prennent une polarité horizontale, on parle alors de tonofibrilles, et perdent progressivement leur basophilie.

La couche granuleuse ou *stratum granulosum* est formée par des cellules aplaties. Au microscope, ces cellules présentent de nombreuses granulations cytoplasmiques de kératohyaline qui apparaissent basophiles au microscope photonique et électro-denses dans les coupes ultra fines au microscope électronique. Comme les cellules de la couche granuleuse assurent la jonction avec la couche cornée, elles changent soudainement de morphologie au niveau de la partie superficielle.

La couche cornée ou *stratum corneum* est formée d'une vingtaine de strates squameuses. A l'examen microscopique, les cellules présentent une forme hexagonale qualifiée de squame, elles paraissent très aplaties, déshydratées et résistantes aux agressions mécaniques et chimiques

3.4.2. Organisation cellulaire d'un épithélium non kératinisé

Un épithélium non kératinisé s'organise également en quatre couches : basale, épineuse, intermédiaire et superficielle.

La couche basale ou *stratum germinativum* est comparable à celle d'un épithélium kératinisé. Les cellules reposent sur la membrane basale et sont responsables de la prolifération et du renouvellement des cellules épithéliales. Au microscope, la couche basale comporte 2 à 3 couches cellulaires. Ces cellules apparaissent cubiques ou cylindriques, elles possèdent un gros noyau chromophile, des tonofilaments dispersés (contrairement aux cellules basales de l'épithélium kératinisé), de nombreux organites et présentent de nombreuses images de mitoses.

La couche épineuse ou *stratum spinosum* se compose de quinze à vingt assises de cellules polygonales unies les unes aux autres par des desmosomes. Au fur et à mesure de leur maturation, elles prennent une polarité horizontale et perdent progressivement leur basophilie.

La couche intermédiaire ou *stratum intermedium* est formée de cellules aplaties légèrement plus volumineuses que celles de la couche granuleuse. Elles contiennent des tonofilaments denses et dispersés ainsi que des grains de glycogène observés à la surface de la couche.

La couche superficielle ou *stratum superficiale* est constituée de cellules légèrement aplaties. Certains auteurs qualifient cette couche de *stratum distendum* par son caractère flexible qui lui permet de tolérer la compression et l'étirement (174).

3.5. Ultrastructure des cellules épithéliales (155, 174)

Les cellules épithéliales présentent à leur surface des éléments permettant l'adhésion intercellulaire ainsi que des protéines spécifiques de type carbohydrates.

Une propriété importante de tout épithélium est sa fonction protectrice en tant que barrière, elle dépend de la cohésion des cellules épithéliales. Des structures d'adhésion, sur lesquelles les filaments du cytosquelette s'ancrent du côté intra-cellulaire, assurent cette cohésion.

Les desmosomes, les héli-desmosomes et les filaments intermédiaires représentent ensemble un lien mécanique qui répartit les forces localisées appliquées sur la surface épithéliale.

3.5.1. Les structures d'adhésion cellulaires

On distingue les desmosomes, les héli-desmosomes, les «gap junction» et les «tight junction».

3.5.1.1. Les desmosomes

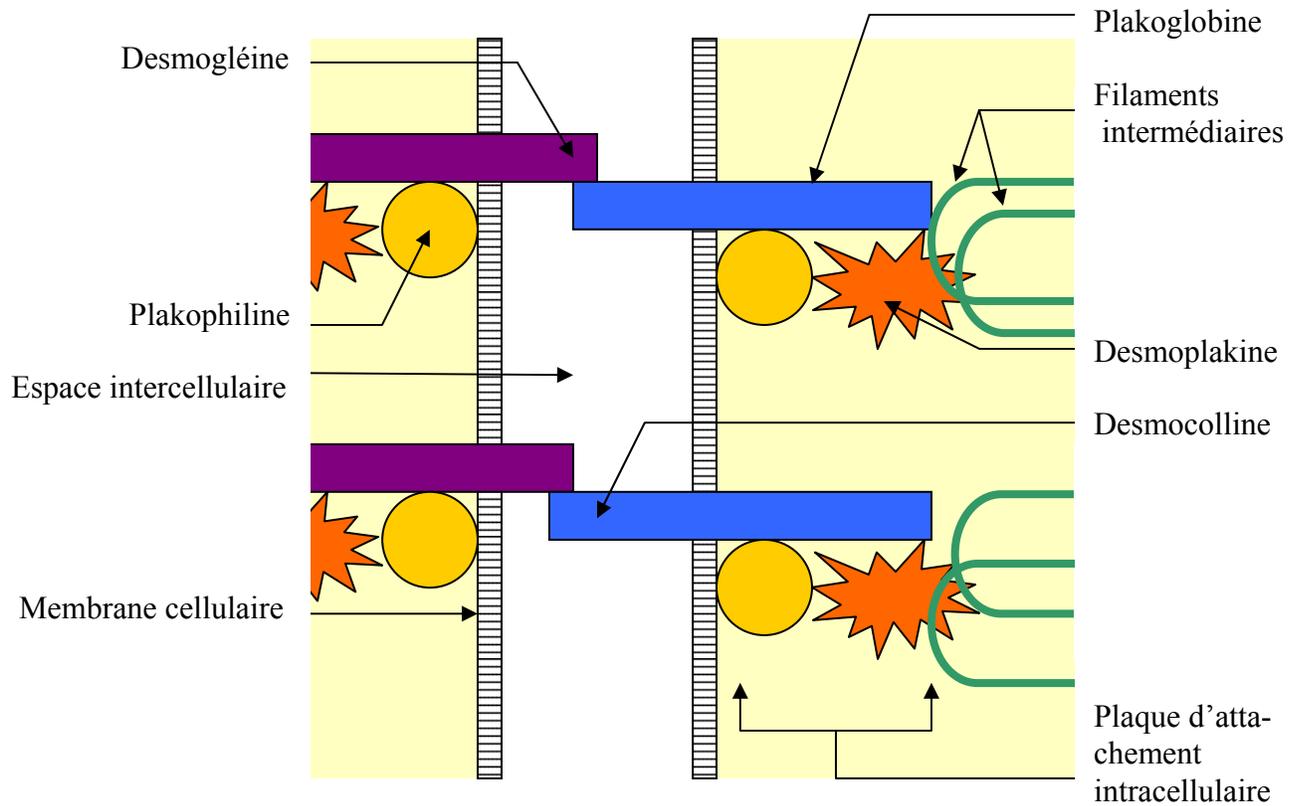
Les desmosomes permettent l'adhésion intercellulaire des assises basales et supra-basales, ainsi que l'ancrage intracellulaire des filaments intermédiaires de cytokératines exprimés dans les assises supra-basales (cytokératines K1, K2, K4, K10, K13 et K16) (155).

Les desmosomes, formations circulaires ou ovales au niveau des membranes de cellules adjacentes, apparaissent comme des ponts intercellulaires. Ce sont des dispositifs homophiles, c'est-à-dire qu'ils n'interagissent qu'entre desmosomes (63).

Ils se composent de molécules transmembranaires (desmogléines et desmocollines) et de plaques d'attachement intracellulaires (desmoplakines, plakophilines, plakoglobine, envoplakine et périplakine). Au niveau de ces plaques d'attachement intracellulaire, des faisceaux de tonofilaments s'ancrent, ils forment des hélices au sein de la plaque et ressortent à l'extérieur.

Les protéines transmembranaires, issues de la famille des cadhérines, permettent l'adhésion intercellulaire par un mécanisme normalement homophilique, c'est-à-dire par l'adhésion d'une molécule d'une cellule à la même protéine exprimée sur une cellule voisine.

La composition des desmosomes est complexe. Certaines protéines constitutives possèdent soit un gradient d'expression, soit une expression restreinte. Ainsi, la desmogléine 3, la desmocolline 3 et la plakophiline 2 sont exprimées particulièrement au sein des couches basales et épineuses. Tandis que la desmogléine 1, la desmocolline 1 et la plakophiline 1 sont plutôt exprimées au niveau de la couche granuleuse. En terme de répartition, les desmogléines 1 et 3 sont exprimées au sein de l'épiderme, tandis que les muqueuses orales n'expriment que la desmogléine 3.



Représentation schématique d'un desmosome

Dans certaines pathologies, comme le pemphigus, on retrouve des ruptures entre les différentes couches épithéliales qui forment des bulles ou bien des vésicules au sein de l'épithélium. Ces ruptures, dues aux désunions de certains composants des desmosomes, traduisent probablement la conséquence d'une réaction auto immune dirigée contre ces derniers.

3.5.1.2. Les héli-desmosomes

L'adhésion entre l'épithélium et le tissu sous-jacent est permise par des héli-desmosomes : ils font partie de ce système de transmission des forces physiques entre l'épithélium et le chorion et lient la face basale des kératinocytes basaux à la *lamina lucida* de la membrane basale. Ce sont, par conséquent des dispositifs hétérophiles (63).

Les héli-desmosomes se composent, d'une part, de protéines transmembranaires, qui s'étendent du compartiment intercellulaire du kératinocyte basal à la *lamina lucida* de la membrane basale. Et, d'autre part, de filaments d'ancrage qui traversent la *lamina lucida* et de fibrilles d'ancrage reliant la *lamina densa* de la membrane basale à l'épithélium.

L'héli-desmosome se compose de molécules trans-membranaires et de molécules constituant la plaque interne cytosolique. L'héli-desmosome permet l'ancrage des cytokératines K5 et K14 dans la membrane plasmique et la propagation des forces physiques exercées sur l'épithélium et le cytosquelette du kératinocyte aux structures sous-jacentes par l'intermédiaire des filaments d'ancrage (laminin 5) et des fibres d'ancrage (collagène VII). L'ensemble de ce système d'adhésion, c'est à dire l'héli-desmosome mais aussi les composantes de la membrane basale, est synthétisé par les kératinocytes basaux.

Malgré le terme d'héli-desmosome et leur apparence morphologique suggérant que leur agencement soit un demi desmosome, des études immunohistochimiques indiquent que les desmosomes et les héli-desmosomes sont des entités structurales distinctes. En effet, une protéine, la desmoplakin, qui forme la plaque d'attachement, n'est retrouvée qu'au sein des desmosomes.

Les pathologies bulleuses traduisent le rôle fonctionnel des héli-desmosomes.

Deux autres types de connections sont retrouvées entre les cellules de l'épithélium oral, les « gap junction » ainsi que les « tight junction ».

3.5.1.3. Les « gap junction »

Une « gap junction » représente une zone où les membranes plasmiques de cellules adjacentes sont intimement accolées et ne sont séparées que par un petit interstice.

Les « gap junction » sont des plaques de canaux intercellulaires, groupées entre deux cellules voisines. Les connexons représentent l'hémi-canal situé dans la membrane plasmique du kératinocyte. Ainsi, par contact direct entre les connexons de deux cellules, un canal intercellulaire complet s'établit. Les connexons sont eux-mêmes formés de sous-unités : les connexines qui s'expriment de manière spécifique en fonction de chaque tissu (91).

Au niveau jonctionnel, les « gap junction » permettent le transfert rapide d'ions et de molécules messagers, permettant une réponse coordonnée de groupes cellulaires sur l'environnement externe. Cette communication intercellulaire est indispensable au contrôle de la croissance et de la différenciation.

3.5.1.4. Les « tight junction »

Les « tight junction », ou jonctions serrées, représentent les zones où les membranes plasmiques des cellules adjacentes sont tellement accolées qu'il n'y a plus d'espace intercellulaire.

De telles jonctions permettent, d'une part, d'assurer la fonction de barrière protectrice des épithélia simples et, d'autre part, de compartimenter hermétiquement les aires intercellulaires. Elles recrutent également des molécules provenant du cytosquelette et des protéines de signalisation qui contribuent à caractériser la polarisation cellulaire (178).

Les « tight junction » se composent de molécules transmembranaires : les claudines et les occludines. Ce sont des structures impliquées non seulement dans la séparation mais également dans le transport de liquides à travers l'épithélium digestif.

3.5.2. Les carbohydrates de surface

Tous les épithélia stratifiés possèdent des molécules de surface de type carbohydrate, variant entre chaque tissu, et également, lors de la phase de différenciation.

Ces variations sont provoquées par une élongation séquentielle de ces protéines de surface, lors des phases de maturation et de différenciation. Cet évènement est mis en évidence par l'expression d'anticorps, ou bien, par l'utilisation de lectines, qui se lient spécifiquement aux carbohydrates (48).

3.5.3. Le cytosquelette

Le cytosquelette des cellules est un ensemble de polymères protéiques filamenteux qui structurent le cytoplasme des cellules eucaryotes. Il représente un ensemble extrêmement dynamique, qui, par sa plasticité et la multiplicité de ces conformations, permet aux cellules d'apporter une réponse adaptée aux sollicitations de leur environnement.

Le cytosquelette se compose de microfilaments (actine), de microtubules (tubuline) et de filaments intermédiaires. Ces derniers constituent une famille multigénique où plusieurs classes ont été identifiées (122), dont celles des cytokératines.

3.5.3.1. Les filaments intermédiaires (20)

Les filaments intermédiaires, ou tonofilaments, sont présents au sein des cellules animales sous la forme d'un réseau cytoplasmique qui établit des contacts avec la membrane plasmique au niveau des desmosomes.

Ils sont dénommés ainsi, car en 1968, seulement deux types de filaments non tubulaires étaient connus: les « filaments fins » (en fait les microfilaments d'actine) et les « filaments épais » (en fait des polymères de myosine). Au cours d'une étude sur la myogenèse menée à cette

époque, des auteurs se sont rendus compte qu'une troisième catégorie de filaments était présente, dont le diamètre était intermédiaire entre les « filaments fins » et les « filaments épais » ; d'où l'appellation de filaments intermédiaires.

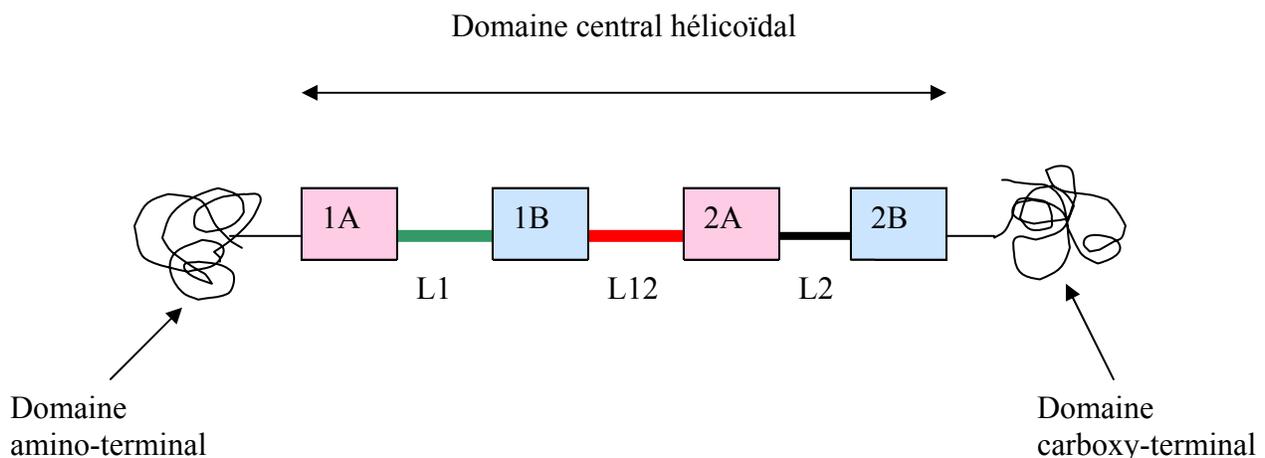
Les filaments intermédiaires sont des protéines fibreuses synthétisées par les ribosomes. Ils apparaissent comme de longs filaments à structure α hélicoïdale, dont le diamètre est compris entre dix et onze nanomètres. Ils assurent un rôle structural important au sein de la cellule.

Tous les filaments intermédiaires, dont le poids moléculaire varie de 40kDa à 200kDa, sont organisés de la même manière (155). Ils présentent un domaine central constant et des terminaisons variables.

En règle générale, le domaine central du filament intermédiaire, est divisé en quatre segments α -hélicoïdaux : 1A, 1B, 2A et 2B.

Ces derniers se composent d'heptates répétés ayant un motif caractéristique. Entre les quatre segments centraux s'interposent des peptides de liaison L1, L2 et L12. Ces peptides de liaison présentent une structure α -hélicoïdale dont la localisation est conservée parmi tous les membres de la famille des filaments intermédiaires. Une autre séquence non continue et non α -hélicoïdale se trouve au centre du segment 2B.

Tandis que le domaine central est fortement invariable parmi tous les filaments intermédiaires, les séquences amino- et carboxy-terminales présentent une grande variabilité en composition et en taille.



Représentation schématique d'un filament intermédiaire

Ces variations déterminent ainsi les cinq familles de filaments intermédiaires :

- Les classes I et II désignent les cytokératines acides (classe I) et basiques (classe II).
- La classe III regroupe la vimentine, la desmine, et la GFAP (« Glial Fibrillary Acidic Protein »).
- La classe IV rassemble les neurofilaments.
- La classe V réunit les lamines.

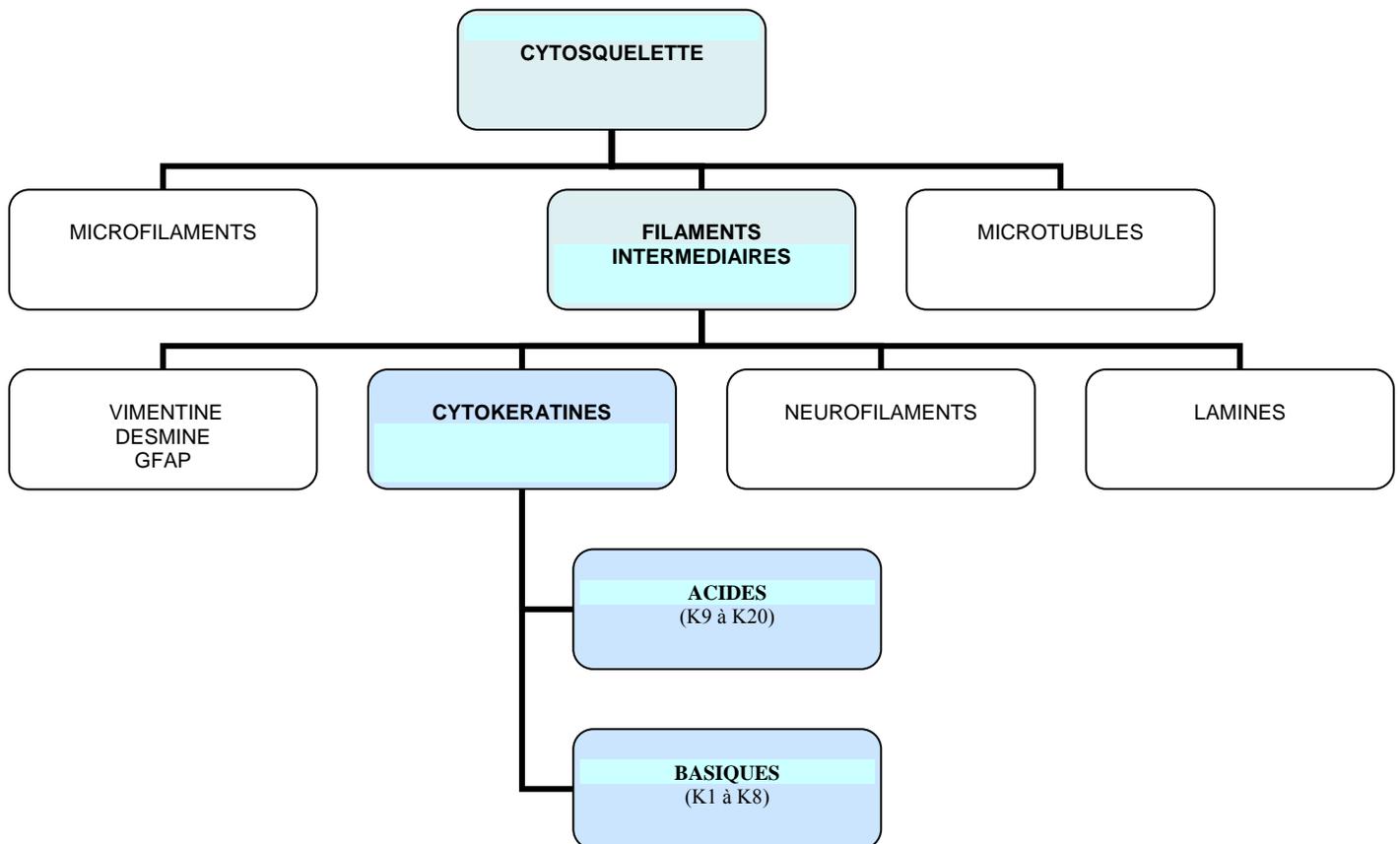


Schéma récapitulatif de l'organisation du cytosquelette d'un kératinocyte

3.5.3.1.1. Les cytokératines

Les cytokératines sont les tonofilaments exprimés spécifiquement au sein des cellules épithéliales. Elles représentent une trentaine de protéines qui sont classées en fonction de leur poids moléculaire.

Les cytokératines présentent une organisation hétérodimérique, c'est-à-dire que chaque filament intermédiaire est constitué d'un assemblage de cytokératine de type I et de cytokératine de type II (53, 171).

La répartition des cytokératines en deux classes s'explique d'une part, par la différence de leur point isoélectrique ainsi que leur dimérisation mais aussi par leur origine génétique différente.

Les sous unités de classe I sont acides, représentées par les cytokératines de 9 à 20 (K9 à K20), et sont encodées au niveau du chromosome 17. Tandis que les sous unités de classe II sont basiques, représentées par les cytokératines de 1 à 8 (K1 à K8) et sont encodées au niveau du chromosome 12 (147).

Les cytokératines dont le poids moléculaire est le plus faible, soit 40 kd, sont retrouvées dans les épithélia glandulaires et simples. Celles présentant un poids moléculaire intermédiaire sont présentes dans les épithélia stratifiés. Enfin celles présentant le poids moléculaire le plus élevé, soit 67 kd, sont retrouvées au sein des épithélia stratifiés kératinisés.

Ainsi, leur expression dépend de la différenciation et de la maturation cellulaires (38, 60), et est régulée au cours du développement tissulaire (37, 90, 104).

Par conséquent, le type de cytokératine varie non seulement en fonction des différents épithélia mais aussi entre les couches cellulaires d'un même épithélium (45, 122, 123).

In fine, des différences émergent entre un épithélium kératinisé, qui contient des cytokératines K1 et K10; et un épithélium non kératinisé qui contient des cytokératines K4 et K13 (129, 162).

La plupart des travaux portant sur les cytokératines et les marqueurs de surface se sont focalisés sur l'identification des variations indiquant une maturation aberrante. Ces investigations permettront un dépistage des processus pathologiques précoces, tels que les dysplasies.

3.5.4. Ultrastructure cellulaire et maturation épithéliale

La variation de la dimension et le développement de spécificités cellulaires constituent les principales modifications observées au cours de la maturation épithéliale au sein des épithélia oraux.

Une organisation évolutive, une synthèse accrue de tonofilaments, l'apparition de nouveaux organites et une production de matériel intercellulaire supplémentaire accompagnent ces changements.

Toutefois, certaines évolutions non communes à tous les épithélia, servent à distinguer les épithélia kératinisés de ceux non kératinisés.

3.5.4.1. Evolution commune des épithélia kératinisés et non kératinisés

D'une part, les cellules des différents épithélia augmentent de volume durant leur migration de la couche basale à la couche épineuse, toutefois, cet accroissement est plus important au sein d'un épithélium non kératinisé.

D'autre part, les tonofilaments d'un épithélium kératinisé s'agglomèrent en faisceaux pour former des tonofibrilles facilement observables. Tandis que les tonofilaments d'un épithélium non kératinisé restent dispersés et apparaissent ainsi moins visibles.

3.5.4.2. Au niveau de l'épithélium kératinisé

- Au niveau de la couche basale

Les cellules de la couche basale sont les cellules les moins différenciées de l'épithélium oral. Elles contiennent des organites (noyau, mitochondries, ribosomes, réticulum endoplasmique, appareil de Golgi) communément présents dans les cellules.

Elles assurent la synthèse des protéines responsables des structures d'adhésion et le renouvellement épithélial. Ce compartiment prolifératif se compose de cellules souches et de cellules amplificatrices qui se divisent avant la mise en oeuvre du processus de différenciation terminale. L'activité mitotique des cellules amplificatrices peut s'étendre dans la couche épineuse lors de conditions pathologiques d'hyperprolifération (114).

L'examen immunohistochimique révèle la présence des cytokératines K5 et K14, communes à tous les épithélia stratifiés.

- Au niveau de la couche épineuse

La couche épineuse représente un compartiment de maturation caractérisé par la multiplication des desmosomes.

Au niveau de la partie supérieure de la couche apparaît un nouvel organite appelé kératinosome ou corps d'Odland ou « membrane-coating granules ». Ces corpuscules sont petits (environ 250 nm de diamètre), limités par une membrane et contiennent des glycolipides pouvant provenir de l'appareil de Golgi. Au fur et à mesure de la migration cellulaire vers la surface, les kératinosomes s'alignent contre la membrane cellulaire superficielle.

Au sein de l'épithélium kératinisé, ils apparaissent allongés et contiennent une série de lamelles parallèles.

Au fur et à mesure de la maturation épithéliale, les kératinocytes réduisent leur activité mitotique et commencent leur différenciation par l'expression des cytokératines K1 et K10. Ce réseau filamentueux K1-K10 remplace progressivement celui des cellules basales (K5 - K14) et

forment des tonofilaments plus épais, réalisant ainsi un cytosquelette plus dense, on parle alors de tonofibrilles.

En outre, la cytokératine K2 est également détectée. Le filament K2 (28) est une sous unité de type II de cytokératine qui a été tout d'abord identifiée au sein de la peau puis au niveau de l'épithélium oral masticatoire. (101, 121). C'est un polypeptide dont le poids moléculaire s'élève à 65.5 kd (135) mais dont l'origine resta longtemps méconnue. A partir de 1992, Collin et ses collaborateurs (40, 41) ont pu cloner le gène de cette protéine, ils découvrirent deux types de K2 : D'une part K2e qui s'exprime majoritairement au sein de l'épiderme ; et d'autre part, K2p qui s'exprime au niveau de l'épithélium masticatoire, au niveau des couches épineuse et granuleuse.

- Au niveau de la couche granuleuse

Au niveau de la couche granuleuse, on retrouve des cellules moins volumineuses et plus planes que celles de la couche épineuse. C'est le compartiment où les noyaux des kératinocytes s'altèrent progressivement.

Dans la partie supérieure de cette couche, les kératinosomes paraissent fusionner avec la membrane cellulaire superficielle et semblent décharger leur contenu glycolipidique dans l'espace intercellulaire.

Ce déchargement est associé à la formation d'une barrière perméable, riche en lipides, qui limite les mouvements hydriques à travers les espaces intercellulaires.

Les cellules de la partie supérieure de la couche granuleuse développent un épaissement au niveau intracellulaire de la membrane plasmique qui contribue à la résistance considérable de la couche kératinisée aux solvants chimiques. Un des composants majeurs de cet épaissement est une protéine appelée involucrine.

Des grains de kératohyaline, caractéristiques de l'épithélium kératinisé, apparaissent. Ils ont une forme irrégulière, un diamètre compris entre 0.5 et 1µm et sont vraisemblablement synthétisés par les ribosomes.

Ils se constituent en majeure partie d'une protéine appelée filaggrin et d'un composant riche en soufre : la loricrin. Lors de la différenciation terminale, la pro-filaggrin, précurseur de la filaggrin est déphosphorylée puis clivée par des protéases en molécules de filaggrin. Cette dernière constitue la matrice protéique du cornéocyte, permet l'arrangement des filaments de cytokératine et favorise la formation de ponts sulfuriques entre les filaments.

Les grains de kératohyaline correspondent alors, biochimiquement, aux précurseurs de la matrice interfilamenteuse et de l'enveloppe cornée.

Une mutation des gènes codant la pro-filaggrin ou ses facteurs enzymatiques est à l'origine de l'ichtyose, lésion kératosique épidermolytique superficielle. Ainsi, ce défaut moléculaire provoque une diminution de la desquamation et donc une hyperkératose par rétention (75).

L'examen immunohistochimique révèle la disparition progressive du complexe K1-K10 au profit de la cytokératine K2p qui se développe densément (155).

- Au niveau de la couche cornée

Les cellules de la couche cornée, ou cornéocytes, apparaissent plus petites, aplaties et forment une véritable enveloppe. C'est le compartiment de la différenciation finale.

L'examen microscopique cytoplasmique révèle la disparition des organites ainsi que du noyau, des grains de kératohyaline et la rupture des desmosomes, on qualifie cet état d'orthokératose physiologique. Les cellules sont entièrement comblées par des filaments compactés, encerclés par une matrice.

Des organites résiduels des cellules granuleuses, tels des noyaux pycnotiques, peuvent persister dans la couche cornée ce qui caractérise une parakératose. Elle existe à l'état physiologique.

La membrane plasmique du kératinocyte, constituée de phospholipides, est progressivement remplacée par l'enveloppe cornée.

L'enveloppe cornée, structure électro-dense en microscopie électronique, présente un diamètre de 8 à 15 nanomètres et résiste fortement aux solvants.

Elle s'organise en une structure bicomposite de protéines et de lipides. Des protéines mutuellement liées de façon covalente (ou « cross-link ») échafaudent le squelette périphérique intracellulaire du cornéocyte. Celles-ci se lient de façon covalente aux phospholipides de la membrane plasmique et aux molécules lipidiques extracellulaires, relarguées par les kératinosomes pour former une structure stable (155).

L'enveloppe cornée, ainsi formée, interagit avec les filaments intermédiaires intracellulaires et les complexes lipidiques extracellulaires.

Enfin, la couche cornée exprime la paire de cytokératines K3/K12. (28)

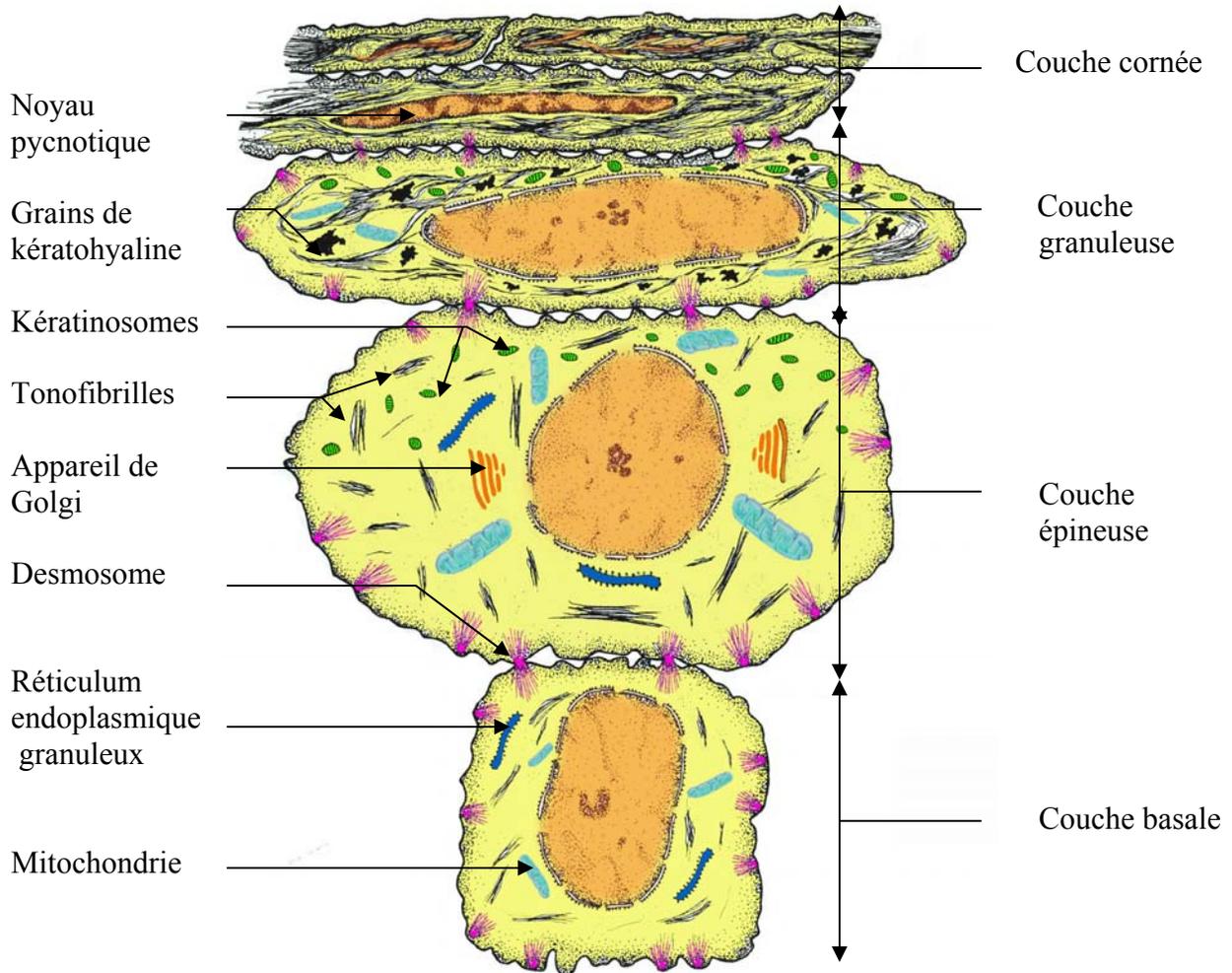


Schéma d'épithélium kératinisé d'après Squier CA, in Ten Cate (p357) (174)

3.5.4.3. Au niveau d'un épithélium non kératinisé

- Au niveau de la couche basale

De même qu'au niveau d'un épithélium kératinisé, les cellules basales d'un épithélium non kératinisé sont les moins différenciées. Elles contiennent des organelles (noyau, mitochondries, ribosomes, réticulum endoplasmique, appareil de Golgi) communément présents dans les cellules.

Elles assurent, de même, la synthèse des protéines responsables des structures d'adhésion et le renouvellement épithélial.

L'examen histologique révèle également la présence des cytokératines K5 et K14, communes à tous les épithélia stratifiés. Des traces de la cytokératine K19 sont détectées (107).

- Au niveau de la couche épineuse

Les kératinosomes apparaissent au niveau de la partie supérieure de la couche épineuse et s'alignent contre la membrane plasmique au fur et à mesure de la migration cellulaire. Contrairement à ceux de l'épithélium kératinisé, les kératinosomes de l'épithélium non kératinisé apparaissent circulaires avec un contenu amorphe.

Au fur et à mesure de la maturation épithéliale, les kératinocytes réduisent leur activité mitotique et commencent leur différenciation par l'expression des cytokératines K4 et K13. Ces cytokératines forment un réseau lâche de tonofilaments, sans formation de tonofibrilles.

- Au niveau de la couche intermédiaire

Les kératinosomes, retrouvés dans l'épithélium non kératinisé, semblent avoir la même fonction que ceux de l'épithélium kératinisé. Leur contenu présente une composition glycolipidique différente et ne forme pas une barrière efficace comme dans l'épithélium kératinisé.

Un épaissement similaire, mais moins visible, est souvent rencontré sur la surface cellulaire. Les kératinsomes n'interviennent pas dans cet épaissement.

Des grains de kératohyaline sont rarement observés à ce niveau, et diffèrent de ceux rencontrés dans un épithélium kératinisé. Ils apparaissent sphériques, entourés par des ribosomes mais dissociés des tonofilaments. Bien que ces derniers ne contiennent pas de filaggrin, la loricrin participe à leur composition et pourrait contribuer à l'épaississement intracellulaire de la membrane plasmique.

L'expression des cytokératines ne varie pas et les tonofilaments apparaissent lâches et dispersés.

- Au niveau de la couche superficielle

A l'examen microscopique cytoplasmique, des filaments dispersés et des grains de glycogène se révèlent présents. Les cellules présentent une organisation parakératosique : elles conservent quelques organites, leur noyau et sont PAS positif.

Ainsi, la couche superficielle représente des cellules remplies par des tonofilaments lâches et qui ne sont pas déshydratées.

Les cytokératines K4 et K13 sont toujours retrouvées.

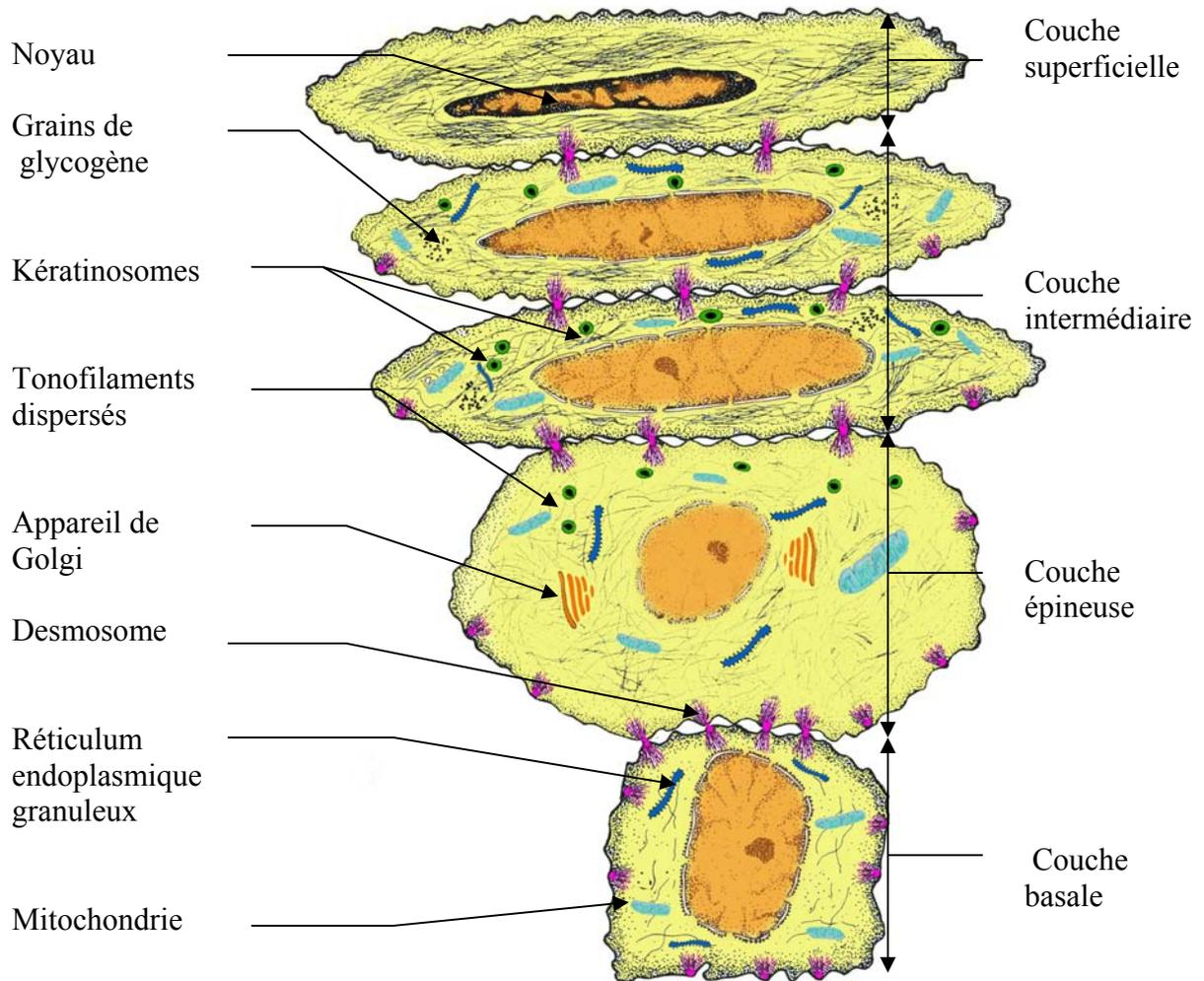


Schéma d'épithélium non kératinisé d'après Squier CA, in Ten Cate (p358) (174)

	Epithélium kératinisé	Epithélium non kératinisé
Couche basale	K5 / K14	K5 / K14
Couche épineuse	K1 / K10 en tonofibrilles denses	K4 / K13 en tonofilaments dispersés
Couche granuleuse ou <i>Couche intermédiaire</i>	K2p	<i>K4 / K13</i>
Couche cornée ou <i>Couche superficielle</i>	K3 / K12	<i>K4 / K13</i>

Tableau récapitulatif de l'expression des cytokératines au sein des épithélia oraux

Donc, l'épithélium kératinisé des muqueuses orales présente une variabilité d'expression importante des cytokératines, d'une couche à l'autre, comparativement à l'épithélium non kératinisé qui n'exprime que deux couples de cytokératines au niveau de ses quatre couches.

3.5.4.4. Distribution des cytokératines au niveau lingual

La langue présente, à la fois, des épithélia kératinisés et non kératinisés. Au niveau lingual, l'examen immunohistochimique révèle que les cytokératines K1, K4, K5, K10, K13, K14 et K16 sont normalement exprimées, et que K17 peut être occasionnellement retrouvée.

D'une part, les cytokératines K1 et K10 sont exprimées au niveau des couches épineuse et granuleuse des papilles filiformes et fongiformes.

D'autre part, K3 et K14 ne sont exprimées qu'au niveau des papilles filiformes, au sein des couches épineuse et granuleuse

Enfin, la cytokératine K16 est retrouvée au sein des couches épineuse, granuleuse et cornée des papilles fongiformes et dans toutes les couches des papilles filiformes. Toutefois, la densité de cytokératine K16 varie entre chaque strate cellulaire (156).

3.5.4.5. Processus de desquamation

La maturation épithéliale provoque l'élimination par déchirement des cellules superficielles ou cornées, par un processus qualifié de desquamation.

Ce mécanisme permet le renouvellement des cellules épithéliales par les cellules des couches inférieures. Cet évènement, encore mal décrit, peut se dérouler relativement rapidement : une squame superficielle est éliminée en quelques heures, voire en une journée. L'élimination rapide de la couche épithéliale apicale permet ainsi la limitation de la colonisation épithéliale par des micro-organismes pathogènes.

3.5.5. Les interrelations entre les kératinocytes et les cellules non kératinocytaires

L'association entre les kératinocytes et les non kératinocytes au sein de la muqueuse orale représente une relation subtile et finement équilibrée, contrôlée par les cytokines.

Ainsi, les kératinocytes sécrètent de l'interleukine-1 (Il-1) et du « tumor necrosis factor- α » (TNF- α) qui modulent l'activité des cellules de Langerhans.

A leur tour, les cellules de Langerhans produisent de l'Il-1, susceptible d'activer les lymphocytes T. Ces derniers synthétisent, par la suite, de l'Il-2 qui favorise ainsi la prolifération des cellules T, et leur capacité à répondre, face à l'antigène.

De surcroît, Il-1 provoque l'augmentation numérique des récepteurs à l'hormone mélanocytaire, présents sur la membrane des mélanocytes, pouvant donc affecter la pigmentation épithéliale.

L'influence des kératinocytes peut s'étendre jusqu'aux tissus adjacents, où les cytokines produites peuvent induire la prolifération fibroblastique, la formation de fibrilles et de protéines matricielles.

3.5.6. Régulation de la prolifération et de la différenciation épithéliale

Les épithélia de la muqueuse orale se renouvellent constamment de façon à maintenir l'équilibre dynamique entre la prolifération basale et la desquamation superficielle. La durée de transition entre un kératinocyte basal et un kératinocyte corné ou superficiel varie en fonction de la localisation.

La plupart des troubles de la différenciation épithéliale se caractérisent par une hyperprolifération cellulaire et une diminution de la durée de transit de la couche basale aux couches superficielle ou cornée.

De multiples facteurs entrent en jeu lors des processus de prolifération et de différenciation épithéliale, ce qui rend leur étude complexe. Néanmoins, beaucoup de gènes s'expriment de façon coordonnée pendant la phase de différenciation, ce qui suggère la participation organisée de facteurs communs.

La connaissance de ces facteurs intervenant dans la prolifération et la différenciation épithéliale est importante car ces derniers sont utilisés dans les thérapies des maladies épithéliales.

3.5.6.1. Les hormones

Parmi les hormones intervenant dans la régulation épithéliale, on retrouve l'acide rétinoïque, la vitamine D et les glucocorticoïdes.

L'acide rétinoïque favorise, *in vivo*, l'expression de la pro-filaggrin, de l'involucrine et de la loricrin mais n'agit pas sur l'expression des cytokératines K1, K10 et K14. Les récepteurs de l'acide rétinoïque, et ses dérivés, se situent au niveau du noyau des kératinocytes.

A contrario, in vitro, il inhibe la différenciation épithéliale et modifie l'expression de nombreux gènes.

La vitamine D stimule la différenciation épithéliale, mais inhibe intensément la prolifération tissulaire. Ses récepteurs sont également localisés au niveau du noyau des kératinocytes.

Les glucocorticoïdes stimulent la différenciation épithéliale. De nouveau, les récepteurs sont nucléaires.

3.5.6.2. Les facteurs de croissance et les cytokines

L'« epidermal growth factor » (EGF) favorise la prolifération épithéliale. De plus, il peut induire l'expression des gènes codant les cytokératines K6 et K16, connues pour provoquer une hyperprolifération épithéliale.

Le « keratinocyte growth factor » (KGF) est synthétisé par les fibroblastes et son récepteur ne s'exprime qu'à la surface des kératinocytes. Il est responsable de la protection épithéliale contre les radicaux libres, et de la réparation tissulaire.

Le « transforming growth factor α » (TGF α) favorise également la prolifération épithéliale.

A contrario, les « transforming growth factor β 1 et β 2 » (TGF β 1 et TGF β 2) inhibent la prolifération épithéliale et peuvent induire la différenciation cellulaire.

L'interleukine 1 (Il-1) est stockée dans le cytoplasme kératinocytaire puis relarguée lors de traumatismes afin d'induire la prolifération épithéliale. De même que l'EGF, l'Il-1 favorise l'expression des cytokératines K6 et K16.

La sécrétion de TNF α est assurée par les kératinocytes, activés initialement par l'Il-1, en réponse aux blessures et infections.

L'interféron γ (INF γ) inhibe la prolifération épithéliale et favorise l'induction de gènes exprimés lors de la différenciation épithéliale.

3.5.6.3. Autres facteurs de la régulation épithéliale

- Le calcium

Le calcium est un élément important dans la régulation de la différenciation épithéliale. En effet, il existe un gradient calcique en fonction des strates cellulaires, notamment au niveau des couches superficielles où il est particulièrement élevé.

In vitro, l'augmentation de la concentration calcique permet l'induction de nombreux gènes impliqués dans la différenciation cellulaire, notamment ceux codant les cytokératines K1 et K10, la pro-filaggrin et la loricrin.

Trois pompes ATPases calciques sont essentielles dans le maintien de l'homéostasie cellulaire : les ATPases calciques de la membrane plasmique (PMCA), les ATPases calciques du réticulum endoplasmique (SERCA) et une ATPase calcique de l'appareil de Golgi (PMR1). Néanmoins, la récente identification de mutations au niveau des pompes SERCA et PMR1 a démontré un rôle important de celles-ci dans le maintien de l'adhésion intercellulaire et la différenciation épithéliale (81, 151).

Ainsi, les mutations des SERCA induisent une ancantholyse, c'est-à-dire une altération de l'adhésion intercellulaire, associée à une dyskératose, ou de l'apoptose. Ces dysfonctions sont retrouvées au niveau de la kératose folliculaire (maladie de Darier).

- Les esters de phorbol

Les esters de phorbol sont des molécules activant la cascade de transduction des signaux de la protéine kinase C.

La protéine kinase C stimule la traduction des gènes codant la loricrin, la pro-filaggrin et inhibe celle des gènes codant les cytokératines K1 et K10.

Par conséquent, les différentes études menées sur les mécanismes de maturation épithéliale ont permis une meilleure compréhension concernant les différences entre les épithélia ainsi que les variations inhabituelles comme l'hyperkératinisation.

3.5.7. Les anomalies de kératinisation (155)

Les muqueuses orales non kératinisées ont un aspect normal rouge et sont généralement lisses. Elles sont souples, fines et mobilisables.

Les muqueuses kératinisées ont un aspect normal rose pâle et peuvent présenter un aspect granité. Elles sont fermes, modérément fines et ne sont pas mobiles.

Par conséquent, avec l'épaisseur épithéliale, le phénomène de kératinisation est responsable d'une coloration plus blanche des muqueuses.

Il existe des variantes physiologiques de kératinisation, telles que la parakératose et l'orthokératose, qui ne sont pas forcément pathologiques.

Les anomalies de kératinisation touchent aussi bien les épithélia kératinisés que les épithélia non kératinisés : elles peuvent provoquer une réduction, une modification, ou une augmentation de la kératinisation.

- La présence d'un infiltrat inflammatoire au niveau de certaines régions kératinisées, comme la gencive masticatoire, peut réduire le degré de kératinisation.

Ces sites, dont l'épithélium est au départ orthokératinisé, présentent une persistance des structures nucléaires au niveau de la couche cornée. Ce phénomène est appelé parakératinisation. En cas d'inflammation sévère, il est possible que la couche cornée ne soit même plus kératinisée.

- La dyskératose bénigne est caractérisée par des kératinocytes arrondis et densifiés, se séparant nettement des cellules saines. Les aspects les plus typiques sont rencontrés dans la maladie de Darier. Des aspects voisins de la dyskératose peuvent être causés par l'effet cytopathogène viral. Ainsi, lors d'une infection à papillomavirus les cellules épithéliales deviennent turgescents, et les grains de kératohyaline s'agglutinent.

Ensuite, la dyskératose se caractérise par une anomalie de kératinisation aboutissant à la formation de kératinocytes globuleux à cytoplasme éosinophile, précocement kératinisés et généralement autolytiques.

- L'hyperkératinisation d'un épithélium oral normalement kératinisé, ou l'hyperkératose orthokératosique, est la réponse physiologique de cet épithélium face à une agression chronique. Cette réponse se traduit par une augmentation volumétrique de la couche cornée anucléée, la muqueuse prend alors un aspect plus blanc.

Cette strate est compacte dans les lésions mécanogènes, elle est invaginée en bouchons folliculaires ou para-folliculaires dans des pathologies dermatologiques comme le lupus érythémateux chronique ou le lichen pilaire. Elle est souvent associée à une hyperactivité du *stratum granulosum*.

- L'hyperkératinisation d'un épithélium normalement non kératinisé peut être physiologique mais aussi associée à des modifications cellulaires prédisposant au développement tumoral. Cette dernière doit être biopsiée afin de confirmer le diagnostic lésionnel et d'établir un traitement.

Une étude intéressante (27), basée sur la comparaison de l'expression des gènes codant pour les cytokératines, a été menée. L'hybridation *in situ* des échantillons traduit une distribution comparable des ARN messagers (ARNm) de K4 et K13, restreinte aux cellules parabasales et épineuses « basses » d'un épithélium non kératinisé. Les ARNm de K1 et K10 sont aussi présents au niveau des cellules basales, para-basales et épineuses « basses », et de façon plus importante que l'expression de leur protéine associée.

Cette étude démontre qu'au sein de l'épithélium oral il existe une expression élargie des ARNm codant pour des cytokératines inappropriées aux couches cellulaires. Ceci traduit que K1 et K10 sont régulées de façon post-transcriptionnelle et qu'elles peuvent s'exprimer de manière adaptative (26).

Dans certaines conditions, les épithélia non kératinisés peuvent exprimer les cytokératines K1 et K10, spécifiques des épithélia kératinisés, au sein de strates cellulaires où elles ne s'expriment pas en temps normal.

Après avoir décrit précisément l'organisation normale des épithélia kératinisés et non kératinisés, les variations histopathologiques des lésions traitées ci-dessous, seront analysées afin de mieux comprendre leur processus pathologique.

Avant de commencer la classification, il apparaît important de bien définir les différents termes qui vont être employés afin de décrire et caractériser les manifestations blanches orales.

Une kératose est un terme histologique qui caractérise un épaissement, diffus ou circonscrit, de la couche cornée ou superficielle d'un épithélium (100). Ce phénomène se traduit cliniquement par un aspect plus blanc du tissu étudié. Toutefois, les examens histopathologiques nous révèlent que toutes les manifestations blanches orales ne sont pas forcément provoquées par une anomalie de kératinisation. Par conséquent l'emploi de « kératose » en tant que description clinique apparaît inapproprié, malgré son usage fréquent.

Nous allons décrire les différentes manifestations blanches de la cavité orale en nous basant sur la classification des lésions kératosiques buccales établie par KUFFER R. (99), observées sous un angle histopathologique.

L'ordre dans lequel se déroulera l'étude est le suivant : les manifestations blanches non pathologiques, puis les lésions blanches non kératosiques, les leucoplasies et les lésions blanches kératosiques.

Nous procéderons par une présentation générale de la manifestation blanche, puis par une description de l'aspect clinique et des caractéristiques histologiques. Un tableau récapitulant les caractéristiques histologiques sera annoté à la fin de chaque paragraphe des lésions étudiées (Annexe 1).

4. LES ASPECTS BLANCS NON PATHOLOGIQUES

Certaines zones de la muqueuse buccale apparaissent blanches à l'examen clinique. Cette apparence est rencontrée dans des conditions non pathologiques et peut traduire des adaptations fonctionnelles des épithélia oraux.

4.1. La linea alba (102, 139, 173)

La *linea alba* (ou ligne blanche) est une ligne en relief de la muqueuse jugale normale, s'étendant de la commissure labiale jusqu'aux troisièmes molaires et située au niveau de la ligne d'occlusion.

Elle se rencontre plus fréquemment chez les sujets obèses qui présentent des parafonctions comme le bruxisme, la crispation des muscles masticateurs ou qui souffrent d'un syndrome dysfonctionnel temporo-mandibulaire.

Elle semble être le résultat de deux facteurs : la présence d'une pression intra buccale négative permanente et le plan d'occlusion des régions prémolaires-molaires (24).

- Cliniquement, elle est plus ou moins épaisse, bilatérale, de couleur identique à celle de la muqueuse avoisinante ou légèrement blanche, de consistance normale.
- Histologie

Histologiquement, on a noté qu'un certain degré de kératinisation de l'épithélium recouvrant la *linea alba* contribuait à son aspect blanchâtre (174), tandis que le reste de la muqueuse jugale est non kératinisée.

4.2. Les granulations de Fordyce (102, 173)

Les granulations de Fordyce sont des glandes sébacées hétérotopiques situées dans la muqueuse orale à l'état normal.

Elles sont généralement retrouvées au niveau de la muqueuse labiale ou bien près de la zone rétro-molaire. Leur distribution est souvent symétrique.

- Cliniquement, ces granulations ressemblent à de petits grains blanc-jaune en relief, ou « spots », parfois coalescents, souvent peu nombreux mais qui deviennent de plus en plus évidents avec l'âge.

Les granulations de Fordyce sont asymptomatiques et communément retrouvées chez les adultes (80).

- Histologie (80)

A l'examen microscopique, les granulations de Fordyce apparaissent identiques aux glandes sébacées annexées à la peau, mais ne sont pas associées à un follicule pileux.

Les glandes sont formées de lobules. Ces derniers, observés sous la surface des épithélia, se localisent au sein du chorion sous-jacent.

Les lobules se composent de cellules polygonales présentant, de façon caractéristique, un cytoplasme mousseux et vacuolisé, ainsi qu'un noyau central basophile.

4.3. Le leucoedème (102, 139, 173)

Aucune cause n'est retrouvée mais l'alcool, le tabac et les infections d'origine bactériennes semblent être des facteurs favorisant l'apparition du leucoedème.

- Le leucoedème est un état chronique où la muqueuse orale présente un aspect opalescent ou blanc-gris. Un film semble recouvrir la surface lisse de la muqueuse comme un voile.

Il n'atteint que rarement la langue ou les lèvres et prédomine au niveau de la face interne des joues et dans les vestibules.

A la palpation, la consistance de la muqueuse est normale.

- Histologie

Histologiquement, le leucoedème est considéré comme une variante de la muqueuse orale normale dans laquelle la desquamation de la couche parakératinisée est incomplète. Il se caractérise par une augmentation volumétrique de l'épithélium causée par un œdème intracellulaire important, au niveau de la couche épineuse.

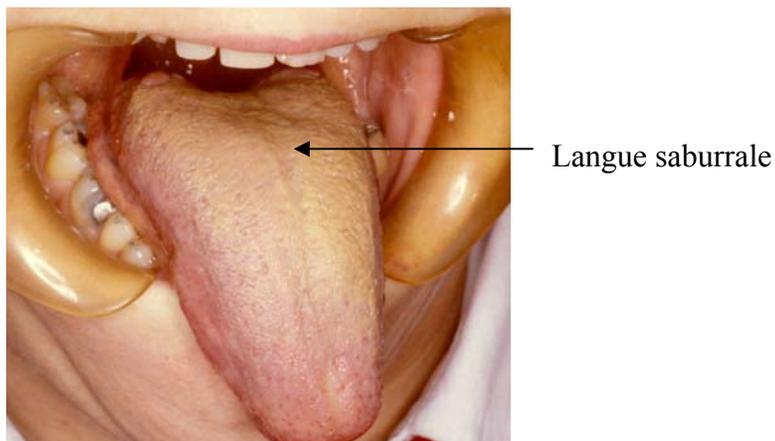
L'aplatissement et le gonflement des cellules superficielles peuvent représenter une forme avortée de kératinisation avec persistance des grains de kératohyaline : la parakératose granulaire. En effet, à côté de la parakératose nucléaire, par persistance des restes des noyaux des kératinocytes, il existe une parakératose granulaire (155). Celle-ci est considérée comme exceptionnelle par persistance des grains de kératohyaline dans la couche cornée de l'épithélium.

5. LES MANIFESTATIONS BLANCHES PATHOLOGIQUES **NON KERATOSIQUES**

5.1. La langue saburrale (24, 102, 173)

Les causes de la langue saburrale sont multiples. Les principales étiologies sont mécaniques, par diminution du décapage physiologique intra-buccal. Secondairement, une alimentation molle, une sécheresse buccale, un blocage inter-maxillaire, une tumeur, une paralysie peuvent aussi en favoriser l'apparition.

- Souvent banale, le caractère rapidement réversible de cet état en est une caractéristique.
- Cliniquement, le caractère saburral d'une langue se définit par la présence d'un dépôt blanchâtre sur la face dorsale de la langue, partiellement nettoyée par grattage.



Langue saburrale (document Dr J. BILLET)

- Histologie

L'aspect blanchâtre est dû à un allongement des papilles filiformes de 3 à 4 mm auquel s'associent débris alimentaires, cellules épithéliales desquamées non éliminées et pullulation microbienne en cas de mauvaise hygiène.

Epithélium	Kératinisation	Non
	Caractéristique spécifique	Allongement papilles linguales

Tableau récapitulatif des caractéristiques histologiques de la langue saburrale

5.2. La langue géographique ou exfoliatrice marginée

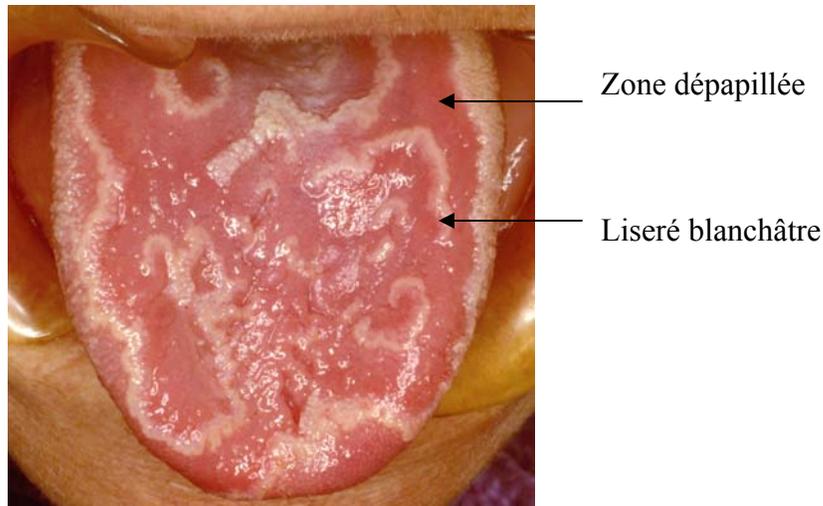
Elle correspond à une dystrophie linguale héréditaire, transmissible sur le mode autosomique dominant à pénétrance incomplète. En plus des facteurs héréditaires, des facteurs infectieux, émotionnels ou nutritionnels pourraient jouer un rôle étiologique (136).

- Son évolution est peu prévisible et se caractérise par sa variabilité, changeant de forme et d'aspect d'un jour à l'autre. Cette lésion est bénigne, elle peut parfois être associée à un psoriasis.

Aucun traitement n'est préconisé et la tranquillisation des patients est recommandée.

- Cliniquement, elle se manifeste par des zones dépapillées, fréquemment cernées par un liseré blanc sur le dos et les bords de la langue. Les motifs s'étalent et confluent en quelques jours, se modifiant sans cesse.

A la palpation, la muqueuse est indolore et souple.



Langue géographique (document Dr J. BILLET).

- Histologie

Des zones irrégulières dépapillées (perte des papilles filiformes), non indurées, de couleur rose ou rouge, sont entourées par une bordure de type parakératosique (173) blanchâtre ou jaunâtre légèrement surélevée, large de 1 à 2 mm. Au niveau de ces zones dépapillées, l'épithélium est plus fin et les papilles fongiformes persistent sous forme de têtes d'épingle rouge vif.

Il existe généralement de nombreux leucocytes polymorphonucléaires qui migrent dans l'épithélium, pouvant amener la formation de micro pustules spongiformes ou d'abcès dits de MUNRO (135).

Dans les zones rouges lisses, les papilles conjonctives peuvent être très proches de la surface.

Le chorion présente habituellement un infiltrat lympho-plasmocytaire modéré.

Epithélium	Epaisseur	Mince dans les zones dépapillées
	Kératinisation	Parakératinisé au niveau des liserés blanchâtres
Chorion	Infiltrat inflammatoire	Lympho-plasmocytaire
Caractéristique spécifique		Abcès de Munro épithéliaux

Tableau récapitulatif des caractéristiques histologiques de la langue géographique

5.3. Les lésions blanches infectieuses non kératosiques

Les principales lésions blanches infectieuses non kératosiques se manifestent par les candidoses aigües.

5.3.1. Les Candidoses aigües

Les candidoses sont des mycoses buccales provoquées par des levures *Candida*, plus particulièrement *Candida albicans* qui existe à l'état saprophyte dans la cavité buccale, devenant pathogène à la faveur de modifications du milieu buccal.

Des causes médicamenteuses sont mentionnées telles que :

- les antibiotiques qui désorganisent la flore bactérienne saprophyte et ainsi, favorisent le développement des levures (71).
- les corticoïdes et les immunosuppresseurs qui inhibent les défenses immunitaires et donc favorisent la prolifération d'agents pathogènes (105).
- les radiations ionisantes et les médicaments hyposialants, comme les psychotropes, qui inhibent la sécrétion salivaire (22).

Parmi les causes générales, sont cités, de manière non exhaustive : le diabète, la sécheresse buccale lors du syndrome Gougerot-Sjörger (72), la sénilité, les hémopathies malignes (78), la toxicomanie (11), des déficits immunitaires ou l'infection à VIH (153).

Parmi les causes locales, le port de prothèses adjointes anciennes, le défaut d'hygiène (58), la perte de dimension verticale provoquant une accentuation du pli rétro-commissural (97), ou le tabagisme (46) sont cités.

- Après examen clinique et parfois étude mycologique, les modalités de traitement sont adaptées en fonction de son caractère chronique ou aigu et de la sévérité de la candidose (10).

Le muguet en phase aiguë guérit rapidement avec traitement.

Les thérapeutiques consistent à évincer les facteurs favorisants, motiver le patient à retrouver une bonne hygiène bucco-dentaire, puis prescrire des bains de bouche antiseptiques, bicarbonatés, ou des antifongiques.

5.3.1.1. Aspects cliniques

Il existe différentes formes cliniques de candidoses aiguës (96).

Les candidoses aiguës sont aussi appelées « muguets ».

Les signes précurseurs sont une sensation de cuisson, un goût métallique.

Puis, des macules rouges apparaissent au niveau des lèvres, du palais, de la langue ou de la face interne des joues et forment ainsi une stomatite érythémateuse plus ou moins diffuse.

A partir du deuxième jour, des efflorescences blanchâtres plus ou moins épaisses apparaissent au niveau des macules. Elles s'éliminent facilement par raclage sans saignement.

Différentes formes du muguet sont répertoriées :

- La forme érythémateuse caractérisée par l'absence d'efflorescences blanchâtres (comme la glossite érythémateuse dépapillante).
- La forme pseudo-membraneuse où, *a contrario*, les efflorescences sont très épaisses.

- Cas des candidoses associées à l'infection à VIH

La candidose buccale est une manifestation, précoce et fréquente de l'infection à VIH (52, 68, 86, 153). La fréquence et la sévérité des candidoses croissent proportionnellement en fonction de l'ancienneté de l'infection, de l'intensité de l'immunodépression et de la chute du taux des lymphocytes CD4 (61). Les aspects cliniques sont variables et représentatifs des différentes formes cliniques citées auparavant et ci-après (153).

5.3.1.2. Histologie (98)

L'examen histologique des candidoses aiguës révèle la présence d'un épithélium hyperplasique.

La couche superficielle ou cornée est tapissée de cellules parakératosiques ou non, plus ou moins macérées, qui sont en voie de desquamation.

Cet épithélium présente également des amas de polynucléaires ainsi qu'un feutrage de filaments mycéliens et des bactéries saprophytes.

Le chorion sous-jacent présente un infiltrat inflammatoire dense non spécifique.

Epithélium	Epaisseur	Hyperplasique
	Kératinisation	Couche superficielle parakératinisée ou non
Chorion	Infiltrat inflammatoire	Dense, non spécifique
Caractéristique spécifique		Feutrage mycélien au niveau épithélial

Tableau récapitulatif des caractéristiques histologiques des candidoses aiguës

6. LES LEUCOPLASIES

6.1. Généralités

Le terme de leucoplasie fut proposé initialement en 1877 par le dermatologiste hongrois SCHWIMMER. Etymologiquement, leucoplasie se décompose en « -plasie », élément emprunté au grec « πλάσσω » qui désigne une formation de tissus, et « leuco- », élément tiré du grec « λευκός » qui signifie blanc (100). C'était un terme confus, synonyme de leucokératose, qui désignait une plaque blanche non seulement de la cavité orale, mais aussi des muqueuses génitales, des muqueuses nasales et des conduits auditifs externes Cette appellation fut longtemps controversée : certains l'utilisant dans un sens clinique descriptif, d'autres lui attribuant une valeur histopathologique de dyskératose.

En 1978, l'Organisation Mondiale de la Santé définit la leucoplasie comme « une lésion blanche de la muqueuse buccale de diamètre supérieur à 5mm qui ne disparaît pas au grattage et ne peut être caractérisée cliniquement ou histologiquement comme une maladie spécifique ». Elle ne peut être attribuée à une cause identifiable autre que la consommation éventuelle de tabac (161, 193).

Il s'agit par conséquent d'une définition par exclusion, qui ne préjuge nullement de l'étiologie. Ainsi, les auteurs distinguaient les leucoplasies idiopathiques des leucoplasies tabagiques (183).

En 1996, une nouvelle définition de la leucoplasie a été établie afin d'harmoniser les études. «La leucoplasie buccale est une lésion surtout blanche de la muqueuse buccale non susceptible de caractérisation, contrairement à toute autre lésion définissable; certaines leucoplasies se transformeront en cancer. » (9)

In fine, cette lésion est dite précancéreuse, selon l'Organisation Mondiale de la Santé, « c'est un tissu morphologiquement altéré dans lequel un cancer se développera plus volontiers que dans le tissu sain ».

D'une manière générale, l'épidémiologie des leucoplasies se superpose à celle des cancers oraux en ce qui concerne l'âge [entre la quatrième et la sixième décennie (126, 173, 182)] et le sexe [plus fréquents chez les hommes (173, 182)].

De plus, l'incidence et la prévalence des leucoplasies varient selon les zones géographiques mondiales. Leur fréquence moyenne d'apparition dans la population mondiale est inférieure à 1% (126) et varie de 0,2 à 5% selon les zones géographiques (55, 173).

Comme aucune étiologie n'est déterminée, il existe une multitude d'études recherchant de potentielles causes et facteurs de risque. Néanmoins, aucune ne démontre clairement une corrélation entre l'apparition d'une leucoplasie et son étiologie.

Le terme de leucoplasie est uniquement employé en tant que description clinique et ne devrait plus être utilisé une fois l'examen histologique réalisé.

De la même manière, les termes kératose et dyskératose sont des caractères histologiques et ne devraient pas être employés comme des descriptifs cliniques.

Le plus souvent, les leucoplasies sont peu nombreuses, asymétriques et peuvent siéger n'importe où sur la muqueuse orale.

D'une manière générale, les leucoplasies sont principalement localisées au niveau des muqueuses commissurales et jugales (182). Puis, par ordre décroissant, les auteurs décrivent des atteintes linguales, gingivales et palatines.

Récemment, un système de classification LCP des leucoplasies a été proposé, imitant le système TNM (« tumor, nodes, metastasis ») pour des lésions cancéreuses. Le symbole L désigne « leukoplakia », le symbole C représente « clinical » et le symbole P pour « pathological ». Ce système est encore à l'état de projet (9)

Malgré de nombreuses classifications, deux types de leucoplasies ont été distinguées : les leucoplasies homogènes et les leucoplasies inhomogènes (145).

6.2. Diagnostic

Le diagnostic d'une leucoplasie est défini par une approche clinique et histologique de la lésion (55). Ainsi, basé sur l'observation clinique, le diagnostic prévisionnel de leucoplasie est posé quand la lésion ne peut être clairement identifiée comme une lésion blanche spécifique de la muqueuse orale. Le diagnostic définitif est confirmé par un examen histopathologique.

Tout d'abord, on établit un diagnostic prévisionnel : c'est la mise en évidence clinique par inspection et palpation de la lésion. Ce sont les seuls moyens d'investigation employés.

Ensuite, on établit un diagnostic clinique définitif : malgré la mise en place d'essais thérapeutiques, la lésion n'a ni évolué, ni régressé au bout de quelques semaines.

In fine, on établit le diagnostic histopathologique probant : l'étude de la biopsie nous confirme qu'aucune lésion histologique caractérisant une pathologie déterminée n'est observée.

Néanmoins, certaines études (1) démontrent que les données cliniques peuvent nuire au diagnostic, en raison de l'absence de caractéristiques cliniques spécifiques des leucoplasies. En effet, des auteurs (2, 89) n'ayant mené que des investigations histopathologiques préalables à l'établissement du diagnostic obtiennent de meilleurs résultats comparativement à ceux qui ont tenu compte des données cliniques.

6.3. Les leucoplasies homogènes (55)

Dans le cadre colloque international traitant des leucoplasies, AXELL et PINDBORG (9) proposèrent un consensus afin de distinguer les leucoplasies homogènes des leucoplasies inhomogènes.

6.3.1. Aspects cliniques

La leucoplasie homogène est une lésion blanche, asymptomatique, non ulcérée, clairement circonscrite, localisée, faisant corps avec la muqueuse et qui ne disparaît pas au grattage. Elle ne saigne pas et n'est jamais accompagnée d'adénopathies (5).

Elle efface les papilles et les sillons de la muqueuse.

Son aspect de surface est variable : il peut être lisse, granité ou fissuré.

A la palpation, elle est légèrement cartonnée, non indurée, indolore et de découverte fortuite.

6.3.2. Histologie des leucoplasies homogènes

L'examen histologique d'une leucoplasie, par biopsie, permet d'éliminer toute autre lésion, de confirmer le diagnostic et surtout de rechercher une dysplasie.

Etymologiquement, dysplasie se décompose en « -plasie » élément emprunté au grec « πλάσσω » qui désigne une formation de tissus, et « dys- », élément tiré du grec « δῦσ » qui signifie anomalie (100). Il s'agit d'une lésion, précurseur du carcinome épidermoïde, caractérisée par un trouble de la croissance et de la différenciation épithéliale associant des anomalies architecturales et cytologiques. Par définition, la lésion est intra-épithéliale et ne franchit pas la membrane basale. En fonction de la proportion des éléments atypiques se substituant à l'épithélium normal on distingue, selon l'Organisation Mondiale de la Santé :

- la dysplasie légère : anomalies nucléaires dans le tiers inférieur de l'épithélium.
- la dysplasie modérée : anomalies nucléaires atteignant la moitié voire les 2/3 de la hauteur de l'épithélium.
- la dysplasie sévère ou le carcinome in situ (on ne peut les différencier) anomalies nucléaires concernant la totalité de l'épithélium.

A l'échelle macroscopique, la leucoplasie est caractérisée par une modification du degré de kératinisation (le plus souvent une hyperkératose), une acanthose, une inflammation du chorion et par un degré de dysplasie (il doit être toujours précisé, même s'il est égal à zéro).

L'acanthose, ou hyperacanthose, correspond à un épaissement accru de l'épithélium. Il en résulte une multiplication des cellules du *stratum spinosum* par augmentation de l'activité proliférative (155). L'épithélium est épaissi (plus de 40 cellules) et possède des crêtes épithéliales allongées, désordonnées, plus ou moins élargies et confluentes. Les cellules de la partie superficielle du *stratum spinosum* apparaissent vacuolisées car elles contiennent une quantité importante de glycogène. Les grains de kératohyaline sont absents ou très peu nombreux.

A l'observation microscopique, l'épithélium est hyperkératosique et d'épaisseur variable : d'atrophique à acanthosique (95). Il peut être caractérisé par une orthokératose, une parakératose, ou bien l'association des deux (146, 187). Les kératinocytes ne présentent pas d'atypies.

Les grains de kératohyaline sont plus nombreux et varient en dimensions. Ils apparaissent dans les couches superficielles du *stratum spinosum*, associés aux tonofilaments et aux ribosomes.

Les kératinosomes augmentent en nombre et en densité, on les retrouve dans toute l'épaisseur du *stratum spinosum* et non seulement en surface.

Au microscope électronique, la membrane basale est, le plus fréquemment, amincie voire détachée à certains endroits des cellules basales. Ce phénomène est concomitant à une intensification de la kératinisation épithéliale.

L'infiltrat inflammatoire du chorion est chronique à prédominance lympho-plasmocytaire (187).

Au stade homogène, il est plus rare de déceler histologiquement des dysplasies, elles sont dans ce cas, légères et généralement réversibles.

Dans tous les cas, il faut noter, en faveur de la bénignité de la lésion, la stratification régulière des cellules épithéliales, leur maturation progressive vers la surface, le nombre de mitoses réduit, limité à l'assise germinative, et enfin l'absence d'anomalies cyto-nucléaires.

6.3.3. Cas particulier : la kératose sublinguale

Une forme particulière est observée chez la femme non tabagique : la kératose sublinguale. Cette lésion est trois fois plus fréquente chez la femme que chez l'homme et sa transformation maligne est très fréquente. Aucune cause n'est déterminée.

Cette lésion s'étend généralement de la partie antérieure du plancher buccal jusque sous la langue. Elle peut être uni ou bilatérale, en forme de papillon.

Elle apparaît comme une plaque blanche lisse à finement granulée. Les limites sont irrégulières mais bien définies. Elle n'est pas accompagnée d'une inflammation (95).

L'examen histologique révèle les mêmes caractéristiques que les leucoplasies homogènes.

6.4. Les leucoplasies inhomogènes (55)

6.4.1. Aspects cliniques

Les leucoplasies inhomogènes comprennent les leucoplasies verruqueuses et les érythroleucoplasies, dites en mosaïques. Seules les leucoplasies verruqueuses ont un aspect blanc, les érythroleucoplasies associent des plages érythémateuses atrophiques à des plages blanches ponctuées de petits nodules rouges.

Les leucoplasies verruqueuses présentent une surface irrégulière, pouvant prendre un aspect nodulaire et peuvent être associées à des plages érythémateuses. Elles présentent une prolifération exophytique (ou verruqueuse) associée parfois à des fissures ou à des formations nodulaires surélevées.

De plus, il apparaît que les leucoplasies verruqueuses sont plus fréquemment rencontrées chez la femme que chez l'homme, d'après un *sex ratio* estimé à 4/1. En effet, les leucoplasies linguales latérales chez la femme sont plus susceptibles de dégénérer que chez l'homme (166).

6.4.2. Histologie des leucoplasies inhomogènes

L'examen histologique des leucoplasies inhomogènes révèle que la couche épithéliale de surface est caractérisée par des cellules hyperkératosiques de taille inférieure à celle normalement observée. Des anomalies épithéliales notables sont observées : comme des projections épineuses irrégulières et des structures villeuses. Ces organisations villeuses sont d'autant plus intenses que la lésion présente des dysplasies épithéliales (138).

La membrane basale peut être également interrompue, fragmentée ou détruite, ce qui serait significatif d'une dégénérescence maligne (135).

Au stade des leucoplasies inhomogènes, il faudra rechercher des signes de dysplasie par une biopsie, car ces lésions présentent un potentiel dégénératif.

6.4.3. Dysplasies épithéliales

Des lésions dysplasiques sont observées dans 10 à 20 % des leucoplasies (182). Comme ce sont des lésions précancéreuses, elles doivent être particulièrement surveillées. C'est pourquoi il est indispensable d'effectuer une biopsie afin d'établir un diagnostic précis et de rechercher des signes d'évolution maligne.

Le degré de dysplasie est mesuré en fonction de la hauteur épithéliale atteinte. Elle est considérée comme légère si le quart de l'épithélium est envahi, modérée si la dysplasie atteint la moitié de l'épithélium et enfin, sévère, si plus des trois quarts de l'épithélium sont envahis.

La dysplasie épithéliale est définie par de nombreux critères histologiques (135, 187) : les crêtes épithéliales en goutte, la réduction de la cohésion cellulaire et la kératinisation sous la surface épithéliale, les pléomorphismes nucléaire et cellulaire, l'anisocytose, perturbation de la maturation épithéliale, l'hyperplasie des cellules basales, le « crowding » cellulaire, l'augmentation du rapport nucléo-cytoplasmique, la perturbation de la polarité nucléaire, l'hyperchromatisme nucléaire et les anomalies mitotiques.

- Les crêtes épithéliales en goutte sont provoquées par une prolifération kératinocytaire du *stratum spinosum* au cours d'une hyperacanthose.
- Les espaces intercellulaires sont élargis et d'autant plus larges que la dysplasie est sévère.
- Le pléomorphisme correspond aux anomalies morphologiques cellulaires et nucléaires. L'anisocytose traduit l'inégalité de taille des cellules au sein d'une population cellulaire. Ces deux phénomènes sont caractéristiques des lésions dysplasiques épithéliales.
- L'hyperplasie des cellules basales traduit le déficit de maturation épithéliale. Il se décrit par l'absence d'évolution des cellules basales au sein des couches épithéliales. En règle générale, ces cellules augmentent de volume et deviennent polyédriques.
De plus, cette perturbation de la maturation épithéliale se rencontre également au sein des autres *strati* et parfois même sur toute l'épaisseur épithéliale.
Ainsi, la présence de telles cellules basales immatures entraîne un «crowding» cellulaire, c'est-à-dire un amoncellement de cellules de tailles différentes de celles normalement retrouvées.
- L'augmentation du rapport nucléo-cytoplasmique est vraisemblablement due à l'immaturité des cellules basales qui conservent un espace cytoplasmique réduit.
- La modification de la polarité cellulaire se traduit par une disposition irrégulière des noyaux dans la couche basale.
- L'hyperchromatisme du noyau est responsable d'une basophilie nucléaire augmentée, de par la présence d'un ou plusieurs nucléoles volumineux.
- Enfin, les mitoses peuvent être plus nombreuses, anormales et retrouvées au niveau des couches épithéliales superficielles.

6.4.3.1. Conséquences ultrastructurales des dysplasies épithéliales

La microscopie à balayage permet de mettre en évidence les remaniements membranaires importants des cellules épithéliales superficielles, en raison de la présence et du pléomorphisme des prolongements cytoplasmiques. Ces variations morphologiques des surfaces membranaires et des jonctions intercellulaires sont d'autant plus importantes que la dysplasie est sévère.

Les mitochondries tendent à dégénérer dans les couches cellulaires superficielles, ou peuvent être remplacées par des grains lipidiques.

Le nombre de desmosomes augmente en cas de dysplasie : en effet, la formation de rosettes de ribosomes signe une dysplasie sévère.

Des activités oxydatives intenses sont renforcées sous le *stratum corneum*, un liseré estérasique abondant entre les cellules granuleuses et la couche kératinisée est noté, et une activité phosphatase acide observée dans les couches superficielles.

6.5. Expression des cytokératines au sein des leucoplasies

Les caractéristiques structurales et le nombre de tonofilaments varient en fonction de la kératinisation. En effet, dans l'hyperkératose les auteurs relatent une augmentation de la densité des tonofilaments dans toutes les couches épithéliales : ils sont plus nombreux et s'épaississent (190). En cas de dyskératose, ils peuvent s'agglomérer dans les cellules supra-basales et altérer leur disposition radiaire originelle.

De plus, une corrélation entre la sévérité de la dysplasie et l'altération de l'expression des cytokératines semble être démontrée (116).

De nombreuses investigations mettent en évidence une inhabituelle différenciation reflétant une expression aberrante des gènes codant les cytokératines (115, 116, 124).

Premièrement, le couple de cytokératines K5/K14, normalement présent au niveau de l'assise basale, est également exprimé au sein des cellules épineuses en présence d'une dysplasie épithéliale (73, 143, 185). Ce phénomène traduit probablement l'hyperplasie des cellules basales rencontrée dans les dysplasies épithéliales.

D'autres investigations concluent, *a contrario*, que la cytokératine K5 ne s'exprime pas dans la majorité des carcinomes oraux épithéliomateux (179, 180). Ainsi, il apparaît que l'absence d'expression de la cytokératine K5 semble être un évènement précoce lors du développement tumoral.

En outre, il apparaît qu'une hyper-expression de la cytokératine K14 au niveau des couches supérieures serait un indicateur de transformation maligne (34). Une autre étude révèle que la diminution de transcription de K14 au sein de lésions carcinomateuses, comparée à celle des lésions blanches, est un évènement tardif dans le mécanisme carcinogénique (117).

Dans un deuxième temps, les cytokératines K4/K13 ou K1/K10, visibles au niveau des couches supra-basales, présentent une réduction voire une absence d'expression en présence de dysplasie épithéliale (73, 116, 168, 185).

Ensuite, il est démontré que l'expression de la cytokératine K2e n'est pas significative au sein des épithélia oraux contrairement à celle des cytokératines K1 et K10.

Toutefois, une augmentation notable de ces trois protéines a été enregistrée lors de processus dysplasique et d'hyperkératinisation (28). Cette régulation positive semble être étroitement dépendante du degré de kératinisation car au sein des épithélia orthokératosiques, les expressions des cytokératines K1, K2e et K10 apparaissent maximales. Ainsi, ces observations suggèrent que la cytokératine K2e ne s'exprime pas exclusivement au niveau de l'épiderme et que sa présence significative au sein des tissus ne l'exprimant habituellement pas, traduit de façon fiable un processus pathologique.

De plus, à l'examen immunohistochimique, les cytokératines K8 et K18 ne sont pas détectées au sein des épithélia oraux, bien que leur ARNm soit présents dans les cellules basales et épineuses (169). Toutefois, il apparaît qu'elles soient décelées dans plus de 50% des dysplasies orales épithéliales (144). Ainsi, l'expression des ces protéines est due soit à une levée de

l'inhibition post-transcriptionnelle, soit à l'altération de leur dégradation rapide au sein d'un épithélium (169).

De la même manière, l'ARNm de la cytokératine K19 n'est détecté qu'au niveau de l'assise basale des épithélia oraux sains non kératinisés (107). Toutefois, K19 est retrouvée, de manière significative, au niveau des assises basales et supra-basales dans les dysplasies modérées à sévères et au sein de carcinomes *in situ* au niveau des épithélia oraux kératinisés ou non (168). De plus, il est intéressant de préciser que l'épithélium gingival inflammé présente une forte réactivité à K19 (30).

Par conséquent, il apparaît difficile d'évaluer la valeur significative de K19 dans les dysplasies épithéliales.

Epithélium	Epaisseur	Variable : atrophique à acanthosique
	Kératinisation	Hyperkératose : orthokératose et/ou parakératose
	Cytokératines	K1/K10 ↑ ou ↓ K5/K14 ↑ ou ↓ K2 et K19 ↑ K4/K13 ↓ ARNm K8 K18 et K19
Chorion	Infiltrat inflammatoire	Lympho-plasmocytaire
Caractéristique spécifique		Dysplasies à rechercher

Tableau récapitulatif des caractéristiques histologiques des leucoplasies

6.6. Evolution et conduite à tenir

6.6.1. Evolution

L'aspect clinique homogène ou inhomogène de la leucoplasie ne préjuge pas irréfutablement du potentiel carcinogène de la lésion mais oriente le pronostic.

Ainsi, 3 à 8% des leucoplasies présentent une transformation maligne au bout de 5 ans pour toutes les lésions non traitées confondues. N'importe quelle leucoplasie peut évoluer en carcinome épidermoïde, même si celle-ci ne présentait pas de dysplasie épithéliale initiale (55, 126, 182). Néanmoins, cette évolution est en moyenne de 25% si la leucoplasie est inhomogène et plus particulièrement si elle est verruqueuse (5, 173).

En outre, le risque de transformation maligne varie en fonction des localisations et du sexe :

D'une part, le risque d'apparition d'un carcinome épidermoïde au sein d'une leucoplasie est d'environ 45% si la lésion est située au niveau du plancher buccal (173, 182). C'est cette fréquence élevée de dégénérescence des leucoplasies pelvi-linguales qui a amené certains auteurs à les distinguer des autres leucoplasies par l'appellation de kératoses sublinguales (95). Puis le pourcentage de dégénérescence se répartit plus ou moins équitablement entre les lèvres, la face ventrale et des bords latéraux de la langue (173, 182).

D'autre part, la transformation maligne des leucoplasies varie également en fonction du sexe. En effet, les leucoplasies linguales latérales chez la femme sont plus susceptibles de dégénérer que chez l'homme (173).

6.6.1.1. Pronostic

Le pronostic des leucoplasies est déterminé par un certain nombre de critères permettant d'évaluer le potentiel dégénératif de la lésion.

Ces critères peuvent être seulement cliniques (126):

- le caractère verruqueux est considéré comme à haut risque.
- une érosion ou une ulcération au sein de la lésion suggère un haut risque de malignité.
- la présence de nodules indique un potentiel malin.

- une lésion dure à la palpation en périphérie prédit une transformation cancéreuse.
- les leucoplasies du plancher buccal et sublinguales évoluent très fréquemment de façon maligne.

Ou bien cliniques et histologiques (55) :

- la lésion affecte une femme.
- elle persiste sur de longues périodes.
- elle apparaît chez un non-fumeur.
- elle est localisée sur le plancher buccal ou la langue.
- elle se développe chez des patients ayant présenté un carcinome du cou ou du crâne.
- elle n'est pas homogène.
- elle est infectée par *Candida*.
- elle présente des dysplasies épithéliales.
- elle présente de l'ADN aneuploïde.

Dans tous les cas de figure, le principal risque d'évolution maligne est déterminé par la présence d'une dysplasie épithéliale établie par examen histologique.

En effet, lorsqu'il existe une dysplasie au sein d'une leucoplasie, le risque d'apparition d'un carcinome épidermoïde est accru. Il varie selon le degré de dysplasie : de 6% pour une dysplasie légère et 50% pour une dysplasie très sévère (182).

6.6.2. Conduite à tenir

La prise en charge d'une leucoplasie impose d'avoir recherché au préalable l'existence d'une dysplasie et son degré de développement.

Ainsi, la biopsie est un examen incontournable devant toute leucoplasie. La biopsie doit intéresser la zone homogène lorsqu'elle est isolée, ou bien les zones homogènes et inhomogènes lorsqu'elles sont concomitantes.

En effet, le résultat histologique au niveau de la zone homogène permet d'affirmer le diagnostic. De la même manière, celui au niveau de la zone inhomogène, où les modifications

intra épithéliales sont importantes, permet d'exclure la présence d'une dysplasie, d'un carcinome épidermoïde, ou d'un infiltrat.

Le traitement est choisi après avoir évalué le risque de transformation maligne de la leucoplasie.

Lorsque la lésion ne disparaît pas, l'exérèse chirurgicale est le traitement le plus efficace (5, 126, 173).

En cas de dysplasie légère à modérée, on peut utiliser une méthode par destruction aveugle comme le laser CO₂ (83, 173) ou la cryothérapie (5, 173). Un traitement médicamenteux à base de rétinoïdes et/ou de β -carotène peut être également mis en place (5, 173).

In fine, aucun traitement n'est apparu, à ce jour, efficace pour prévenir l'évolution maligne des leucoplasies. Certains d'entre eux semblent participer à la résolution de la lésion, cependant les rechutes et des effets secondaires sont communément mis en évidence (109).

Une surveillance clinique des leucoplasies apparaît donc nécessaire. Leur évolution impose des biopsies au moindre doute et, dans tous les cas, les aires ganglionnaires doivent être examinées afin de rechercher l'éventuelle apparition d'un carcinome (5).

7. LES LESIONS BLANCHES KERATOSIQUES

Les lésions blanches kératosiques présentent des étiologies réactionnelles, héréditaires, liées à une affection dermatologique, infectieuses et tumorales.

7.1. Les lésions blanches kératosiques réactionnelles

7.1.1. Les lésions blanches kératosiques d'origine mécanique (173)

Les traumatismes mécaniques chroniques, fréquents au sein de la cavité buccale, peuvent provoquer la formation de plaques blanches, entourées ou non d'une zone érythémateuse inflammatoire, traduisant alors le caractère aigu du traumatisme.

Parmi les irritations mécaniques, les plus fréquentes rencontrées sont : les prothèses dentaires mal adaptées ou usées (17), les traumatismes dentaires (dents délabrées), les irritations liées au de tics de morsure (joues, lèvres) responsables de ce que l'on appelle au niveau de la face interne des joues le *morsicatio buccarum* et, au niveau des lèvres, le *morsicatio labiorum* (137).

- Ce type de lésion doit disparaître en une dizaine de jours après l'élimination de la cause irritative, sinon une biopsie s'impose.

En cas de lésions par auto morsure, (135, 139, 173) le port d'une gouttière de protection est rarement nécessaire. La prise de conscience du tic et, parfois, un soutien psychologique sont suffisants pour un retour à la normale.

7.1.1.1. Aspects cliniques

Les lésions sont douloureuses, elles siègent le plus souvent au dos de la langue, en regard de l'agent traumatisant dont elles épousent la forme.

Les bords lésionnels sont souples, réguliers avec la possibilité d'une coloration blanche périphérique (liée à une réaction kératosique). Le fond est rosé, parfois recouvert d'un enduit. La base est souple, elle ne saigne pas au contact.

Progressivement, les lésions deviennent plus denses et blanches (145), et leur surface devient rugueuse ; un aspect déchiqueté est parfois observé.



Lésion hyperkératosique touchant la muqueuse gingivale (document Dr A. SOUEIDAN)



Tic de mordillement (document Dr J. BILLET)

- En cas de lésions par auto morsure (135, 139, 173)

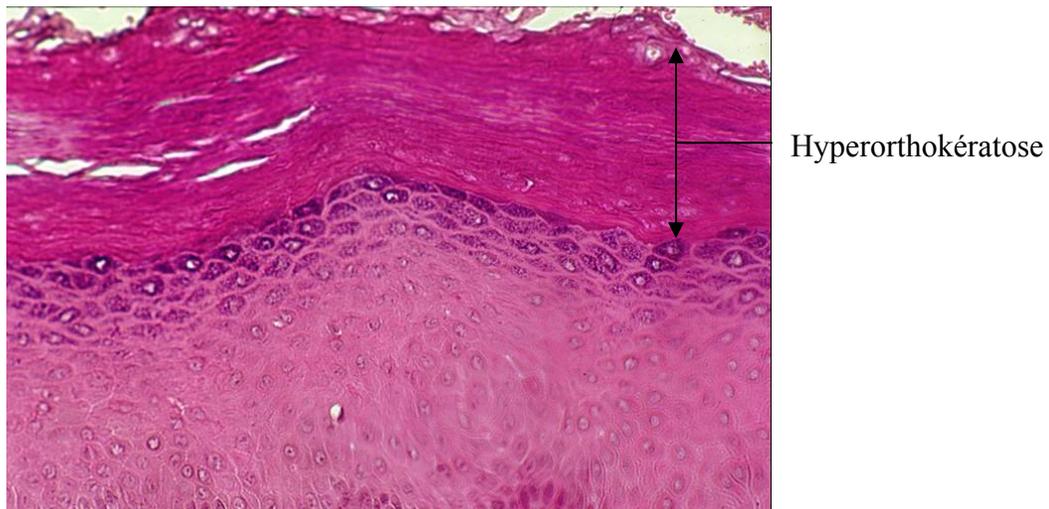
Le *morsicatio buccarum* ou *labiorum* (ou tic de mordillement) est une lésion qui s'observe chez les personnes anxieuses qui ont l'habitude d'arracher les couches superficielles de l'épithélium de la muqueuse jugale ou labiale. Les lésions ont un aspect variable en fonction de l'étiologie.

La cible jugale de ces morsures est la *linea alba*. Cette habitude est souvent associée avec un bruxisme.

La muqueuse apparaît blanche, épaissie, parfois semée d'érosions aux contours déchiquetés : la lésion siège alors en regard de la ligne d'occlusion des molaires.

7.1.1.2. Histologie

En général, la muqueuse orale réagit à ces irritations de type frictionnel chronique en 1 à 2 jours par un épaissement épithélial, une hyperkératose avec parfois une acanthose. Il n'y a pas de dysplasie.



Coupe histologique d'une lésion irritative,
coloration hématoxyline éosine, grossissement original x200 (document Dr A. SOUEIDAN)

Une autre investigation, menée au niveau des épithélia présentant des altérations de différenciation au cours de réaction irritative, démontre que ces épithélia agressés peuvent évoluer vers une kératinisation anormale. Au départ non kératinisés, ils peuvent exprimer une couche superficielle para- ou orthokératinisée (25).

Au niveau des cytokératines, les protéines K4 et K13 sont détectées de façon homogène au niveau des compartiments supra-basaux des épithélia non kératinisés. Mais celles-ci montrent une réduction d'expression au sein des épithélia qui deviennent pathologiquement orthokératosiques, particulièrement en présence de lymphocytes.

De plus, les synthèses des cytokératines K1 et K10 augmentent et leurs expressions sont plus prononcées au sein des épithélia orthokératosiques.

Cette étude démontre, donc, que l'expression des cytokératines peut être altérée en réponse aux stimuli frictionnels (25).

Concernant les facteurs de croissance, l'interleukine 1 (Il-1), relarguée lors de traumatismes afin d'induire la prolifération épithéliale, et l'« epidermal growth factor » favorisent l'expression des cytokératines K6 et K16 au sein de ces lésions (155).

- En cas de lésions par auto morsure (135, 139, 173)

On retrouve une hyperplasie épithéliale avec une surface hyperkératosique irrégulière, une acanthose et un infiltrat lymphocytaire dans le tissu conjonctif. En cas d'érosions superficielles, des amas bactériens y sont retrouvés.

Epithélium	Epaisseur	Hyperplasique de type acanthosique
	Kératinisation	Hyperkératose : orthokératinisé et/ou parakératinisé
	Cytokératines	K1/K10 ↑ K6 et K16 ↑ K4/K13 ↓
Chorion	Infiltrat inflammatoire	Lymphocytaire

Tableau récapitulatif des caractéristiques histologiques des kératoses réactionnelles mécanogènes.

7.1.2. Les lésions blanches kératosiques d'origine tabagique

La consommation de tabac, sous ses différentes formes entraîne un impact néfaste pour les muqueuses orales.

En effet, le contact direct des dérivés nicotiques, de la chaleur et des substances toxiques produites par la consommation tabagique engendre des lésions de la muqueuse en regard du bout incandescent, au niveau palatin ou labial.

- Les lésions blanches d'origine tabagique sont réversibles sur une longue période et disparaissent généralement dans les six mois suivant l'arrêt de la consommation du tabac. De plus, le risque de transformation maligne devient quasiment nul après l'arrêt de l'intoxication tabagique (154).

La transformation maligne des lésions se traduit par un développement carcinomateux (31).

7.1.2.1. Aspects cliniques

Les lésions orales varient en fonction du mode de consommation du tabac

- L'ouranite glandulaire, est une lésion palatine qui survient plus souvent chez les fumeurs de pipe, que chez les fumeurs de cigarettes ou de cigares. Cliniquement, le palais apparaît opalescent à verruqueux, ponctué de points érythémateux. Ces points correspondent aux orifices des glandes salivaires accessoires palatines. Cette lésion présente un risque de transformation maligne faible mais nécessite une surveillance.
- La consommation de cigarettes provoque l'émission de fumée qui diffuse dans les vestibules puis l'intégralité de la cavité buccale. Les lésions ne se présentent pas sous la forme de plaques blanches mais plutôt telles des marbrures qui donnent un reflet opalin à la muqueuse. Elles intéressent principalement le voile du palais, les lèvres, la face ventrale de la langue et le plancher buccal antérieur (154).

En outre, dans certaines régions, les cigarettes sont fumées à l'envers ou « reverse smoking ».

- Enfin, le tabac peut être chiqué : il est placé entre la gencive et la joue ou les lèvres. Le tabac peut être humide («moist snuff»), ou sec («dry snuff») (6). Dans les deux cas, le tabac est toujours mélangé à d'autres substances vraisemblablement aussi toxiques pour la muqueuse orale (6). La consommation tabagique se fait alors de façon non consumée ou «smokeless tobacco».

Dans un premier temps, les lésions apparaissent érythémateuses, puis recouvertes d'un voile opalin blanc-gris, au niveau des aires en contact avec le tabac (163). Ensuite, une consommation chronique favorise l'apparition de plaques blanches épaisses, plissées et d'aspect verruqueux (154). Cette lésion est considérée comme précancéreuse (14, 154).

7.1.2.2. Effets moléculaires du tabac

De nombreux composants chimiques du tabac ainsi que les produits finaux de sa combustion sont des substances irritantes.

En effet, les goudrons et résines émis sont capables de provoquer une kératinisation accrue de l'épithélium oral et augmentent le risque d'apparition de cancers.

Les N-nitrosamines sont considérées comme les substances les plus carcinogènes, émises lors de la combustion du tabac. Il semble aussi qu'il y ait, chez le fumeur de tabac, une immunodéficience muqueuse de type humoral (concentrations basses d'IgA salivaires), qui serait réversible (19).

- Cas particulier du tabac non consommé

La consommation de tabac humide non consommé est considérée comme responsable de l'apparition de tumeurs cancéreuses orales, labiales, mais aussi, oesophagiennes, gastriques et nasales (33, 85, 191).

Des études ont suggéré que la production d'oxygène réactif et/ou de radicaux libres, serait potentiellement impliquée dans la toxicité du tabac non consommé envers les kératinocytes oraux (12).

Une autre investigation nous précise que les kératinocytes subissent des altérations du collagène IV et que tous les éléments oxydés intracellulaires sont plus abondants (16).

De plus, de nombreuses études ont démontré que le tabac est responsable d'une multitude de conséquences biochimiques et physiopathologiques telles que : la production de « heat shock » protéines (13), l'augmentation d'oxyde nitrique (67), la production de peroxydation, peroxydation et d'esters (152).

Une étude *in vivo* sur des rats nous rapporte que l'extrait de tabac non consommé provoque également une augmentation de la peroxydation des lipides hépatiques mitochondriaux et microsomaux, des dommages ADN des cellules hépatiques et l'excrétion de formaldéhyde, acétaldéhyde et d'acétone (14).

Par conséquent, le tabac est hypothétiquement responsable d'un stress oxydatif qui entraînerait la mort cellulaire (15, 152).

7.1.2.3. Histologie

La consommation de tabac, sous ses différentes formes, est néfaste pour la muqueuse orale car elle peut produire un épaississement de la muqueuse, une hyperkératose et favorise la dégénérescence maligne des lésions.

Les principaux évènements sont une hyperplasie épithéliale avec des crêtes épithéliales proéminentes, accompagnée d'une dyskératose (140).

L'épithélium présente différents degrés d'hyperorthokératose ou d'hyperparakératose, une acanthose et une fibrose sous-épithéliale peut être décrite dans les zones où le tabac est déposé (14). L'hyperkératose présente un aspect typique en «chevrons» (7).

Au niveau supérieur de la couche épineuse, des cellules épithéliales vacuolisées peuvent être agrégées localement (163).

Des dysplasies épithéliales peuvent être éventuellement décrites.

D'un point de vue immunohistochimique, des études (157, 181) portant sur des patients chiquant le tabac, concluent que la cytokératine K5 est significativement absente des lésions orales étudiées.

De plus, il apparaît que la cytokératine K14, caractéristique de l'assise basale, présente une expression diminuée au niveau des lésions liées au tabac non consommé (112).

Les cytokératines K1 et K10, sont retrouvées de manière significative au niveau des assises cellulaires supra-basales, au sein des épithélia non kératinisés. Ce phénomène traduit que les lésions d'origine tabagique présentent une distribution des cytokératines similaire à celle retrouvée au niveau des épithélia kératinisés (112).

En outre, on retrouve une expression significative des cytokératines K8 et K19 au niveau des assises cellulaires basales et supra-basales. Ce phénomène est similaire à celui étudié au niveau des lésions précancéreuses, plus particulièrement des leucoplasies. (112).

Le nombre de cellules de Langerhans est réduit, ce qui traduit des déficits immunitaires (49).

Au niveau du chorion, sont observés un infiltrat lymphocytaire diffus, un dépôt amorphe de polynucléaires éosinophiles et une inflammation chronique des glandes salivaires accessoires (163).

Epithélium	Epaisseur	Hyperplasique de type acanthosique
	Kératinisation	Hyperkératinisation : orthokératinisé et/ou parakératinisé
	Cytokératines	K1/K10 ↑ K8 et K19 ↑ K5/K14 ↓
Chorion	Infiltrat inflammatoire	Lymphocytaire diffus.
Caractéristique spécifique		Dysplasies à rechercher

Tableau récapitulatif des caractéristiques des kératoses réactionnelles tabagiques

7.1.3. Les lésions blanches kératosiques toxiques

De nombreux produits sont incriminés dont les suivants ne représentent qu'un échantillon non exhaustif (135): tétracycline, alcool, chloroquine, quinacrine, hydroxy-chloroquine, méthyldopa, acide p-aminosalicylique, furosémid, chlorothiazide, quinidine, mépacrine, practolol, tripolidine, métopromazine, chlorpropamide, tolbutamide, phénothiazines, dapsone, amiphénazole, arsenicaux, bismuth, sels d'or, mercure, cuivre des alliages dentaires.

- La consommation chronique de nombreux médicaments peut faire apparaître au niveau oral une réaction dite lichénoïde.

Elle se caractérise par une lésion blanchâtre, souvent striée, qui siège sur une muqueuse saine ou le plus souvent atrophiée et inflammatoire.

- Ces lésions s'estompent après suppression du produit et leur potentiel de dégénérescence est relativement faible (154).
- Histologie

L'examen histologique de ces lésions est semblable à celui des kératoses tabagiques.

7.1.4. Les lésions kératosiques d'origine thermique (173)

Des kératoses d'origine thermique sont observées chez les souffleurs de verre dans les régions où cet artisanat persiste, chez les fumeurs et chez les chinois qui ont l'habitude de boire depuis l'enfance du thé brûlant (154).

- Ces lésions sont généralement localisées au niveau de la muqueuse jugale sous forme de taches blanches plus ou moins verruqueuses et de dyscolorations.
- Elles guérissent spontanément en plusieurs semaines arrêt de l'irritation.

Néanmoins, elles présentent un potentiel carcinomateux évident (154) et une surveillance s'avère nécessaire.

- Histologie

Histologiquement, ces lésions présentent des changements analogues aux lésions dues aux traumatismes mécaniques.

7.2. Les lésions blanches kératosiques congénitales et héréditaires

7.2.1. Le « white sponge naevus » (5, 102, 139, 173)

Il s'agit d'une maladie congénitale de la muqueuse orale, transmise génétiquement par voie autosomale dominante. Elle est appelée également hamartome muqueux spongieux. Elle se manifeste tôt dans l'enfance et se développe au cours de la vie. Les sujets jeunes peuvent présenter des lésions plus importantes que les individus plus âgés.

- L'évolution n'est jamais cancéreuse. Le pronostic est bénin et aucun traitement n'est nécessaire par l'absence de modifications à long terme.

- Le « white sponge naevus » est généralement asymptomatique, il peut siéger sur toute la muqueuse buccale mais la localisation jugale est la plus fréquente.

La muqueuse apparaît blanche, épaissie, profondément plissée (presque scrotale), molle et spongieuse. Les taches blanches, légèrement surélevées, se laissent détacher par grattage, sous forme de squames, laissant apparaître, en dessous, une sous-muqueuse intacte.

Les muqueuses palatine et gingivale, ne possédant pas de sous-muqueuse, sont presque toujours indemnes.

Les lésions sont le plus souvent bilatérales et symétriques. Elles sont mal délimitées et peuvent desquamer partiellement en grands lambeaux.

A la palpation, la muqueuse reste souple.

- Histologie

L'examen histologique décrit une hyperplasie épithéliale : avec une hyperacanthose, une spongieuse des cellules superficielles et une agrégation de tonofilaments (149).

La spongieuse correspond à une distension des espaces intercellulaires par afflux de liquide interstitiel. Elle est généralement accompagnée d'un œdème cytoplasmique (155). Les défauts de kératinisation pourraient résulter de cette spongieuse du *stratum spinosum*.

Contrairement à la muqueuse orale normale, la muqueuse atteinte par le « white sponge naevus » contient de nombreux kératinosomes (135).

Au niveau des couches superficielles, les anomalies de kératinisation sont variables.

En surface, on note une parakératose, les cellules peuvent être aplaties mais conservent un noyau pycnotique.

Le chorion sous-jacent est légèrement inflammatoire. Il en résulte un trouble de la maturation de l'épithélium et d'un retard d'exfoliation des cellules superficielles.

L'examen immunohistochimique nous révèle des mutations au niveau des gènes codant pour les cytokératines K4 et K13 (43, 148, 149, 164, 175, 176). Ces mutations rompent la stabilité des filaments de cytokératine et provoquent ainsi l'apparition de la pathologie (36).

Epithélium	Epaisseur	Hyperplasique : acanthose et spongieuse
	Kératinisation	Variable de type parakératinisé
	Cytokératines	Agrégées, mutations génétiques de K4 et K13
Chorion	Infiltrat inflammatoire	Discret

Tableau récapitulatif des caractéristiques histologiques du « white sponge naevus »

7.2.2. La dyskératose héréditaire (5, 102, 139)

Cette maladie congénitale, appelée aussi syndrome de ZINSSER-ENGMAN-COLE, est à transmission autosomale sur le mode récessif. On la qualifie de génodermatose (51). Rare, elle atteint presque toujours le sexe masculin.

Le sujet présente une triade classique : une atrophie cutanée réticulée avec pigmentation, une dystrophie des ongles et des taches blanches orales (128).

Néanmoins, d'autres anomalies y sont associées comme des dysphagies, une dystrophie unguéale, une anémie aplasique, une pancytopenie, une splénomégalie, une hyperhydrose ou des complications oculaires.

- Dans le temps, des dysplasies puis des transformations cancéreuses apparaissent au sein des lésions orales. Aucune méthode efficace n'a été mise en place afin de prévoir cette évolution défavorable. Le traitement est seulement palliatif.
- Cliniquement, les manifestations orales correspondent à des éruptions bulleuses et vésiculeuses apparaissant sur les muqueuses, le plus souvent entre 5 et 10 ans. Les muqueuses peuvent se fissurer, s'épaissir et devenir blanches. Les zones blanches évoluent avec l'âge : elles apparaissent lors de la première décennie, puis présentent des transformations malignes lors de la troisième décennie.
- Histologie

L'examen histologique de ces lésions révèle des modifications non spécifiques de type hyperorthokératosiques et hyperacanthosiques au niveau de l'épithélium.

Les biopsies effectuées au niveau de la face ventrale de la langue ont révélé une co-expression anormale de trois cytokératines K16, K10 et K13 (127). Ce qui traduit une inhabituelle immaturité ou une anomalie de différenciation, qui peuvent être indicatives d'une future transformation maligne.

Epithélium	Epaisseur	Hyperplasique : acanthosique
	Kératinisation	Hyperkératosique : orthokératose
	Cytokératines	K10 anormale K13 anormale K16 ↑

Tableau récapitulatif des caractéristiques histologiques de la dyskératose héréditaire

7.2.3. La dyskératose intra-épithéliale héréditaire de Witkop (5, 102)

Cette pathologie est une anomalie génétique transmise sur le mode autosomique dominant avec une pénétrance importante.

Elle atteint la muqueuse orale et la conjonctive bulbaire.

- L'évolution n'est pas cancéreuse.

Aucun traitement n'est nécessaire.

- Cliniquement, les lésions buccales apparaissent comme des plaques plissées, blanches et épaisses. Elles sont fermes et asymptomatiques. Ces lésions apparaissent généralement durant la première année de la vie.

- Histologie

L'examen histologique (150) révèle un épithélium hyperplasique de type acanthosique. Les cellules épithéliales sont dyskératosiques, éosinophiles et prennent l'aspect d'une « cellule au sein d'une cellule ». Cette dyskératose semble être due à une perturbation du matériel de jonction intercellulaire qui reste inclus dans le cytoplasme sans pouvoir prendre sa place normale dans la membrane cellulaire.

- Une autre étude, plus récente, basée sur l'observation histologique de sections gingivales révèle un épithélium dyskératosique, présentant des zones non kératinisées, et des inclusions cytoplasmiques inhabituelles. Au microscope électronique, les résultats démontrent un nombre réduit de desmosomes, une accumulation de matériel intercellulaire amorphe et des inclusions cytoplasmique ressemblant aux tonofilaments et au matériel des « gap junction » (158, 192).

Epithélium	Epaisseur	Hyperplasique : acanthosique
	Kératinisation	Dyskératose : alternance de zones kératinisées et de zones non kératinisées
Caractéristique spécifique		Inclusion cytoplasmique de filaments intermédiaires et de matériel de « gap junction ».

Tableau récapitulatif des caractéristiques histologiques de la dyskératose intra-épithéliale

7.3. Les lésions blanches kératosiques liées aux affections dermatologiques et immunologiques

7.3.1. Le lichen plan buccal

Le lichen est une pathologie inflammatoire chronique qui atteint la peau, les muqueuses malpighiennes (principalement les muqueuses orales, parfois les muqueuses anales et vaginales) et les phanères (ongles, cheveux, poils).

Dans la grande majorité, l'âge d'apparition de la pathologie se situe entre la troisième et la cinquième décennie (173), voire la septième décennie (182).

Il touche majoritairement les femmes à la hauteur de 60% des lésions (160, 182)

La cause exacte du lichen plan buccal n'a pas encore été mise clairement en évidence. Certaines pistes indiqueraient un conflit immunologique au niveau de l'interface dermo-épithélial qui provoquerait une réaction inflammatoire particulière (173, 182).

D'autres considèrent que les pathologies psychiatriques favoriseraient l'apparition d'un lichen, en tant que manifestation psychosomatique (66).

Le lichen plan buccal (surtout érosif) pourrait être causé également par des infections virales (184), ou lié à la réaction du greffon contre l'hôte (GVH) compliquant les greffes de moelle osseuse (79).

Les facteurs favorisant l'apparition d'un lichen sont nombreux : les traumatismes (173), la plaque dentaire (118), les médicaments (corticoïdes, thalidomide, sels d'or...) (32, 173, 182).

- Le lichen présente habituellement une évolution bénigne, néanmoins, une transformation maligne peut survenir à la hauteur moyenne de 1% (76, 103, 186).

Il n'existe pas encore de traitement parfaitement efficace du lichen, ce qui explique la multitude de conduites à tenir.

7.3.1.1. Aspects cliniques

Le lichen peut atteindre toute la cavité orale, avec cependant une prédominance au niveau de la face interne des joues et des vestibules jugaux et linguaux (173). Les lésions apparaissent souvent symétriques et évoluent par poussées successives. Il est intéressant de préciser que les lésions lichénoïdes se développent plus volontiers au niveau des zones irritées (phénomène de KOEBNER) (173).

Le lichen est une maladie qui présente de nombreux phénotypes : forme hyperkératosique, hyperkératosique et verruqueuse, érythémateuse, bulleuse, érosive, atrophique et pigmentaire. En outre, plusieurs aspects cliniques peuvent coexister chez un même patient.

Les localisations des lésions sont souvent bilatérales et peuvent se modifier au cours du temps (182).

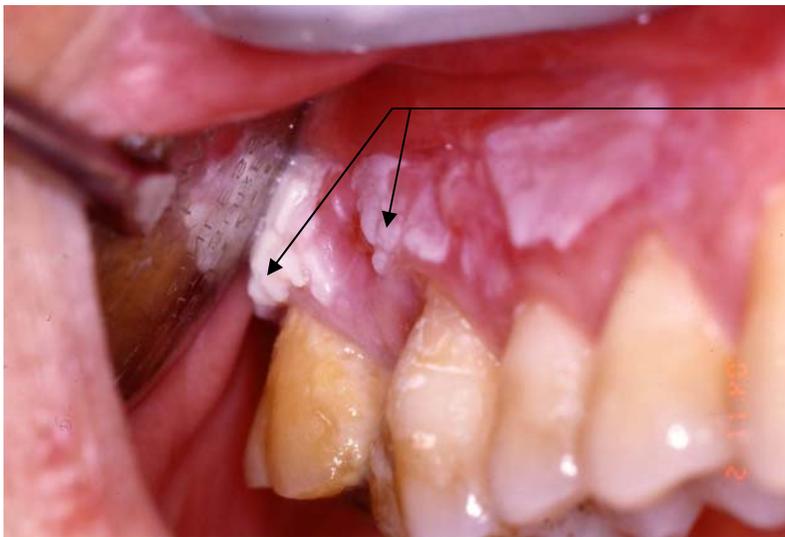
Les formes hyperkératosiques sont les plus fréquentes et se distinguent en différentes lésions : en réseau, en pointillés, dendritique, annulaire, papuleuse et plaquettaire. On les retrouve au niveau des lèvres, de la face interne des joues, de la langue, des gencives et exceptionnellement au niveau du palais dur.

- Les formes en réseau apparaissent telles des lignes blanches présentant des renflements nodaux aux intersections des lignes. Elles forment un réseau en mailles au centre desquelles la muqueuse est normale.
- Les formes pointillées apparaissent comme des points blancs de 0,5 à 2 mm de diamètre présentant des ébauches de stries radiées.
- Les formes dendritiques sont dites aussi en « feuille de fougère ». Elles s'agencent telles de larges stries qui partent de la face postérieure de la joue et irradient en éventail vers l'avant. C'est la forme la plus fréquemment rencontrée, 91% des lichens plans buccaux, (182) qui peut être considérée comme pathognomonique.
- Les formes annulaires réalisent des anneaux de diamètre variable.
- Les lésions papuleuses sont blanches, punctiformes de 1 à 3 mm de diamètre. A la palpation, elles sont plus ou moins en relief et sont soit isolées, soit situées en périphérie d'autres lésions.
- Les formes plaquettaires apparaissent sous forme de plaques plus ou moins vastes, d'aspect gris-blanc, uniformes.

Au niveau lingual, les papilles filiformes vont s'assembler afin de réaliser des plaques blanches, mates, néanmoins, les papilles fongiformes sont respectées et apparaissent sous forme de points rouges (173).

Les lésions papuleuses et plaquettaires sont plus souvent retrouvées chez les fumeurs et leur aspect proche des leucoplasies impose la réalisation d'une biopsie afin d'établir le diagnostic et d'éliminer une lésion carcinomateuse (182).

En outre, le lichen plan buccal se présente également sous des formes érythémateuse, atrophique, bulleuse, érosive ou pigmentaire.



Lésions lichéniennes hyperkératosiques touchant la gencive marginale et attachée

Lichen plan buccal hyperkératosique (document Dr A. SOUEIDAN)

Généralement asymptomatique, le lichen, en phase de poussée, présente des signes fonctionnels comme des douleurs, des picotements, une sensation de brûlure ou un goût métallique.

7.3.1.2. Histologie

L'étude histologique, grâce à une biopsie, montre différents aspects pathologiques au sein des lésions lichénoïdes.

L'épithélium apparaît hyperkératosique de type parakératosique avec quelques îlots orthokératosiques.

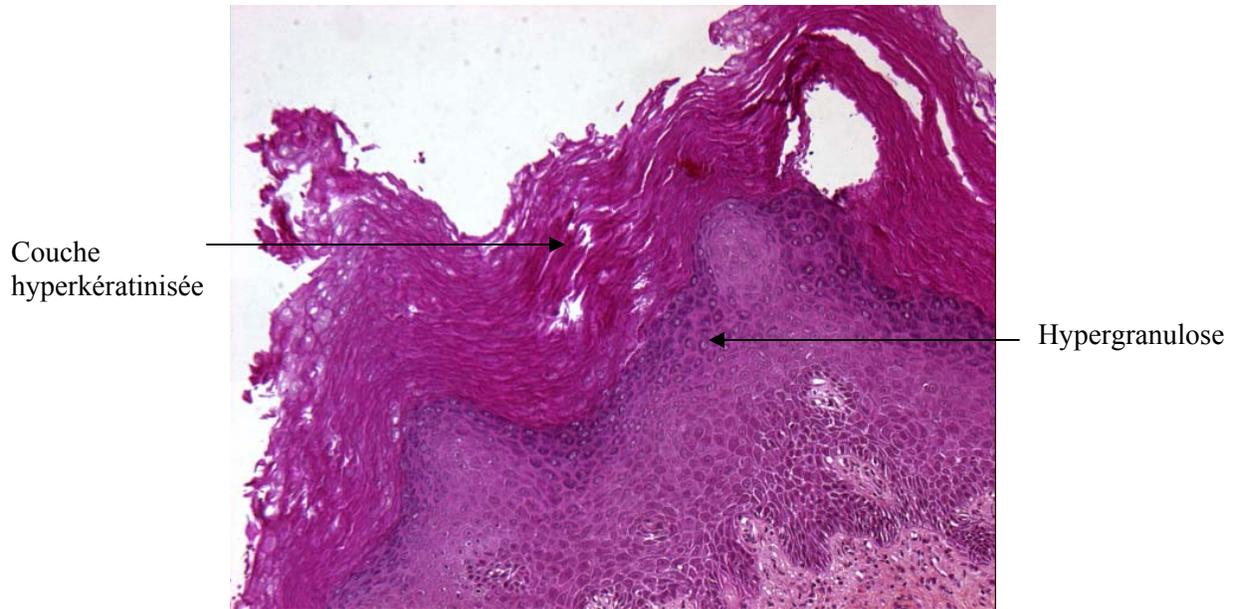
Au niveau de la couche basale, les cellules apparaissent polyédriques mais altérées, voire liquéfiées, par l'infiltrat lichénien. Cette infiltration provoque l'apparition de cavités intercellulaires comblées par des boules hyalines ou des corps colloïdes dits de CIVATTE (ou corps cytoïdes), résidus de cellules épithéliales dégénérées. Ces corps colloïdes kératinocytaires sont PAS+ et réagissent avec les anticorps monoclonaux anti-cytokératine (155).

De plus, on note une hypergranulose, caractérisant une augmentation volumétrique au niveau de la couche granuleuse et une hyperacanthose irrégulière en regard de la couche épineuse, dont les prolongements papillaires sont qualifiés en « dents de scie ».

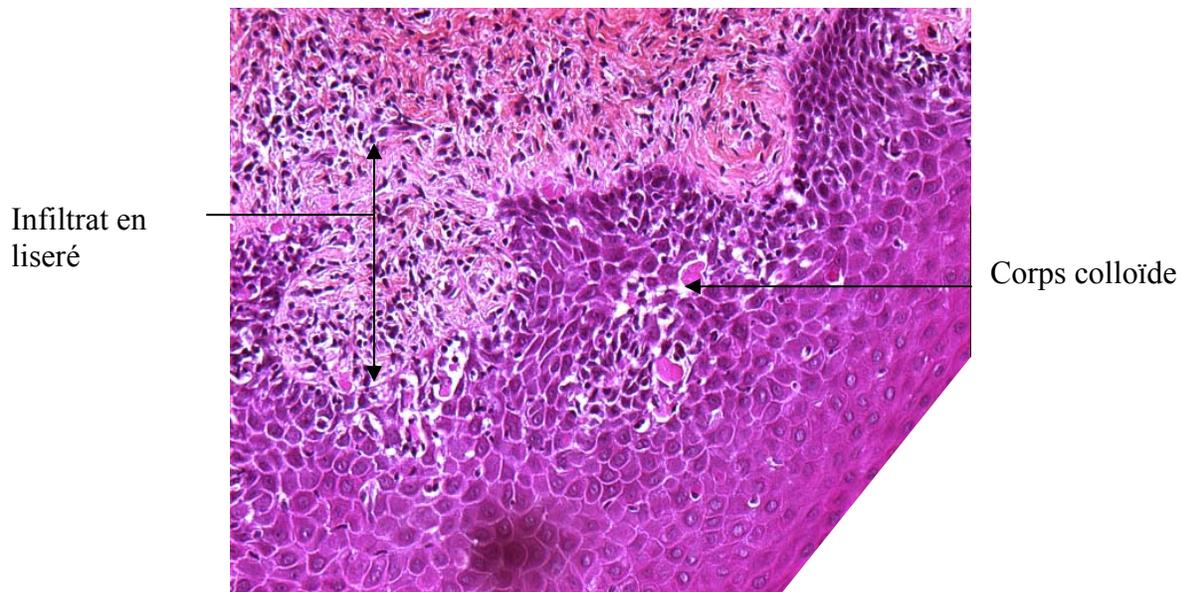
A l'examen immunohistochimique, on note deux phénomènes différents en fonction des épithélia étudiés. Au niveau des muqueuses de recouvrement, non kératinisées, l'apparition des cytokératines K1, K2 et K10 coïncide avec une diminution de l'expression des cytokératines K4 et K13. Tandis qu'au niveau des muqueuses masticatrices, kératinisées, une diminution discrète de l'expression des cytokératines K1, K2 et K10 est observée (29).

Le chorion papillaire et la moitié superficielle du chorion moyen présentent un infiltrat en liseré dont la limite inférieure apparaît nettement. Occasionnellement, cet infiltrat ne se limite qu'à l'extrémité des prolongements interpapillaires.

Cet infiltrat est composé uniquement de cellules lymphocytaires : on retrouve des lymphocytes et parfois des corps colloïdes, correspondant aux kératinocytes nécrosés. A l'examen immunohistologique, les lymphocytes détectés sont de type T et plus particulièrement des CD4+ ; des CD8 cytotoxiques peuvent être également retrouvés en regard de la membrane basale (182). En outre, les capillaires sanguins sont dilatés, et l'œdème formé peut être responsable de décollements arciformes sous-épithéliaux.



Coupe histologique d'un lichen plan hyperkératosique,
coloration hématoxyline éosine, grossissement original x100 (document Dr A. SOUEIDAN)



Coupe histologique d'un lichen plan buccal hyperkératosique,
coloration hématoxyline éosine, grossissement original x200 (document Dr A. SOUEIDAN)

Par opposition au lichen plan cutané, l'aspect histologique du lichen plan buccal n'est pas toujours caractéristique. En effet, le lichen plan buccal peut présenter des similitudes avec les kératoses telles que la maturation kératosique anormale, une hyperplasie épithéliale ou une inflammation non spécifique du chorion. Toutefois, l'hypergranulose irrégulière, l'hyperacanthose en « dents de scie » interpapillaire, l'atteinte inflammatoire de la membrane basale, les corps colloïdes et l'infiltrat en bande, sont des arguments histologiques en faveur du diagnostic du lichen buccal.

Epithélium	Epaisseur	Hyperplasique : hypergranulose, hyperacanthose.
	Kératinisation	Hyperkératose de type parakératose avec des îlots orthokératosiques
	Cytokératines	K1/K10 et K2 ↑ ou ↓ K4/K13 ↓
Chorion	Infiltrat inflammatoire	En liseré, lymphocytaire
Caractéristique spécifique		Corps de CIVATTE

Tableau récapitulatif des caractéristiques histologiques du lichen plan buccal hyperkératosique

Par conséquent, la biopsie présente un double intérêt : elle permet, d'une part, d'affirmer le diagnostic et, d'autre part, d'évaluer l'activité du lichen. Il est important de choisir correctement le siège de cette biopsie en évitant les zones bulleuses ou érosives.

7.3.2. Le lupus érythémateux discoïde

Le lupus érythémateux discoïde est dermatose photosensible provoquant une atrophie chronique et cicatricielle. Cette pathologie se déclare, probablement, chez des individus au terrain génétique particulier, qui n'a pas encore été déterminé. De plus, le processus physiopathologique demeure mal compris (84).

Il se peut révéler à tout âge mais apparaît plus fréquemment chez les femmes de 20 à 40 ans. Des patients présentant initialement un lupus érythémateux systémique peuvent le développer et, inversement, un lupus discoïde peut induire, dans de rares cas, la forme systémique.

- Les patients présentant un lupus érythémateux discoïde remplissent rarement plus de trois critères diagnostiquant un lupus érythémateux systémique. Les thérapies médicamenteuses à base de corticoïdes topiques et d'anti-paludéens semblent efficaces.

7.3.2.1. Aspect clinique

La présence en bouche d'une lésion atrophique cernée d'un liseré blanc évoque plutôt des lésions de type lupus discoïde.

Il présente des localisations labio-jugales (75 %), gingivales et proches du bord vermillon labial (159).

Au début, on note un érythème, accompagné de quelques télangiectasies et d'un œdème. Puis les lésions qui sont indurées ou parfois nodulaires, deviennent cicatricielles et blanches. *In fine*, elles se présentent sous l'aspect d'une plaque atrophique avec une bordure blanche kératinisée striée, à disposition radiaire, dite « pinceautée » et indurée, qui peut déborder sur la peau dans les localisations labiales (59).

Les lésions orales de type discoïde peuvent réaliser des « réseaux » ou des « placards » blancs, difficiles à différencier d'un lichen plan ou d'une leucoplasie (173).



Lésion lupique touchant la face ventrale de la langue (document Dr J. BILLET)

7.3.2.2. Histologie

L'examen histopathologique révèle cinq signes pathognomoniques (74, 84):

- Une hyperkératose responsable de la formation de bouchons orthokératosiques. On la caractérise d'hyperkératose folliculaire (135).

Une étude met en évidence une réduction de l'expression de la cytokératine K1 au niveau des couches supra-basales, simultanément à l'apparition de la cytokératine K16, qui s'exprime au cours des processus prolifératifs (23). Néanmoins, l'expression de la cytokératine K10, couplée à K1, ne subit pas de modification dans le lichen discoïde (50).

- Une atrophie épithéliale : plus particulièrement au niveau du *stratum spinosum*.
- Une dégénération basophile des faisceaux collagéniques surtout dans les couches superficielles.

- Une dégénération liquéfiante des cellules de la couche basale qui est rectiligne et apparaît vacuolisée. Des corps colloïdes sont retrouvés au niveau des sites où la membrane basale présente le plus de perturbations.
- Et enfin une infiltration lymphocytaire péri-vasculaire. La coloration PAS (69) révèle un épaissement au niveau de la membrane basale et des dépôts fibrinoïdes à proximité des vaisseaux.

Epithélium	Epaisseur	Atrophique.
	Kératinisation	Hyperkératose folliculaire formant des bouchons orthokératosiques.
	Cytokératines	K1 ↓ K16 ↑
Chorion	Infiltrat inflammatoire	Lymphocytaire péri-vasculaire.
Caractéristique spécifique		Corps colloïdes basaux

Tableau récapitulatif des caractéristiques histologiques du lupus discoïde

L'étude biologique présente des caractéristiques spécifiques pathognomoniques (anticorps antinucléaires et anti- DNA-natifs et une vitesse de sédimentation très élevée) et non spécifiques. Néanmoins, les anomalies sérologiques pathognomoniques ne sont pas communément retrouvées chez les patients présentant un lupus discoïde.

7.4. Les lésions blanches kératosiques infectieuses

7.4.1. La leucoplasie orale chevelue

La leucoplasie orale chevelue (ou « hairy leukoplakia » ou villose) est une lésion blanche de la langue, causée de manière significative par Epstein Barr Virus (EBV) (113, 134, 188, 189). Contrairement à sa dénomination, la leucoplasie orale chevelue ne correspond pas à la définition d'une leucoplasie.

La leucoplasie orale chevelue se développe préférentiellement chez les patients immunodéprimés. En effet, il apparaît que l'expression des leucoplasies orales chevelues est d'autant plus importante que le taux de lymphocytes CD4+ est bas (94, 141).

C'est une lésion observée fréquemment, mais pas de façon systématique, chez des patients infectés par le Virus d'Immunodéficience Humaine (VIH) (87, 111). Des études révèlent sa présence chez d'autres patients tels que les transplantés rénaux (92) et les leucémiques lymphocytaires (125).

Néanmoins, elle est aussi présente chez des patients non immunodéprimés (110).

- Aucun cas de transformation maligne n'a été décrit (177), et aucun traitement n'est appliqué.

Toutefois, la leucoplasie orale chevelue est fréquemment retrouvée chez les patients infectés par le VIH, elle indique une immunosuppression avancée et est, par conséquent, associée à un pronostic faible (82).

7.4.1.1. Aspect clinique

La leucoplasie orale chevelue se caractérise par une lésion blanche adhérente, parfois unilatérale mais plus généralement bilatérale (177). On la retrouve souvent au niveau des bords linguaux et moins fréquemment au niveau du dos de la langue (54).

Les lésions ont souvent un aspect plissé formant de proéminentes projections, parfois telles qu'elles ressemblent à des cheveux, d'où sa dénomination (54).

En phase chronique, l'aspect de la lésion évolue vers celui de leucoplasies homogènes (voir chapitre des leucoplasies).

Généralement asymptomatique, la lésion peut provoquer des sensations de brûlure (54).

7.4.1.2. Histologie

L'examen histopathologique des leucoplasies orales chevelues n'est pas pathognomonique, il décrit une hyperplasie épithéliale, caractérisée par une acanthose et une hyperparakératose (65, 177).

L'examen au microscope électronique révèle la présence de noyaux pycnotiques, des halos périphériques au niveau des cellules supérieures de la couche épineuse qui traduisent leur dégénérescence, des inclusions intranucléaires et l'absence de cellules de Langerhans (54).

Une étude a décrit la présence de cellules ressemblant aux cellules de Merkel au niveau de la couche basale (39). Néanmoins, leur fréquence trop faible (environ 5%) ne peut caractériser significativement les leucoplasies orales chevelues.

Les caractéristiques histopathologiques spécifiques des leucoplasies orales chevelues sont basées sur l'examen des noyaux des kératinocytes : inclusions intranucléaires de type « ground glass ». Le matériel nucléaire central, électron-dense, est finement granulé et partiellement à totalement entouré par une chromatine dense (65).

L'examen des cytokératines se porte plus particulièrement sur les cytokératines K14 et K19 (170).

L'expression de la cytokératine K14 dans les leucoplasies orales chevelues est uniforme au sein des différentes strates épithéliales, tandis qu'au sein d'un épithélium normal, elle ne s'exprime qu'au niveau basal.

L'expression de la cytokératine K19 apparaît hétérogène au niveau de la couche basale et son ARNm est uniformément distribué.

Au niveau du chorion, on décèle un infiltrat inflammatoire discret (54, 177).

Epithélium	Epaisseur	Hyperplasique de type acanthose.
	Kératinisation	Hyperkératosique de type hyperparakératose.
	Cytokératines	K14 et K19 ↑ ARNm K19 ↑↑
Chorion	Infiltrat inflammatoire	Discret
Caractéristique spécifique		Inclusions nucléaires de type « ground glass » des kératinocytes

Tableau récapitulatif des caractéristiques histologiques de la leucoplasie orale chevelue

7.4.2. Les Candidoses chroniques

Les candidoses chroniques présentent les mêmes étiologies que les candidoses aiguës. En revanche, une thérapeutique médicamenteuse est nécessaire pour les traiter.

7.4.2.1. Aspects cliniques (96)

Au sein des candidoses chroniques, les lésions peuvent être diffuses ou localisées à des foyers circonscrits.

- Les candidoses chroniques diffuses

Elles représentent le muguet chronique, rare, il se traduit par une sensation de cuisson et de xérostomie. Il évolue par poussées successives provoquées par différents facteurs favorisants, cités auparavant.

A l'examen clinique, on observe un érythème moins marqué que celui du muguet aigu. Les enduits blanchâtres intéressent toutes les muqueuses de la cavité buccale, hormis le plancher lingual et les remparts gingivaux. Ils forment de petites granulations, ou des placards dits leucoplasiques plus ou moins étendus et réguliers. Par opposition aux candidoses aiguës, les efflorescences ne s'éliminent pas au grattage et sont adhérentes à la muqueuse sous-jacente. On retrouve des formes érythémateuses où l'érythème est plus important et les efflorescences sont discrètes, des formes exulcérées rares, ou des formes sclérosantes associées à une macrochéilie et une macroglossie.

- Les candidoses chroniques en foyer

Elles représentent des candidoses localisées, associées deux à deux : d'une part, au niveau du pli commissural (ou perlèche) et en rétro-commissural, et d'autre part, au niveau de la langue et du palais. Elles se rencontrent plus fréquemment que les candidoses chroniques diffuses.

La perlèche est une infection candidosique du pli commissural cutané chez les patients présentant un effondrement de la dimension verticale de la face entraînant l'accentuation du pli et des phénomènes de macération. Elle n'est pas douloureuse. A l'examen clinique, la peau est érythémateuse à opaline, souvent fissurée et présente des croûtelles jaunâtres.

La candidose rétro-commissurale prolonge la perlèche vers le versant muqueux de la joue. A l'examen clinique, elle se traduit par un érythème intense recouvert de points blanc-jaune en relief qui tendent à confluer pour former des nappes blanches. La biopsie est nécessaire afin d'établir le diagnostic et d'écarter un lupus, un lichen ou un carcinome.

La glossite losangique médiane est située sur la partie médio-postérieure de la face dorsale de la langue, en avant du V lingual et a une forme grossièrement ovalaire. Elle se traduit par une sensation de brûlure au contact alimentaire et par des picotements. Elle se caractérise par une zone dépapillée plus ou moins infiltrée.

L'ouranite médiane candidosique est la lésion palatine décalquée en regard de la glossite losangique médiane. Elle intéresse généralement le palais dur. Elle se caractérise par une zone érythémateuse de forme homologue à la lésion linguale, parfois ponctuée de petites granulations opalines.

- La candidose hyperkératosique

La candidose hyperkératosique, ou végétante papillomateuse et hyperkératosique, ou chronique hyperplasique est une forme particulière de candidose chronique (135). Certains auteurs distinguent les formes plaquettaires des formes nodulaires (comme le granulome monoliasique) (77). Elle est considérée par certains auteurs comme une lésion précancéreuse (102).

Elle est généralement localisée à la région rétro-commissurale mais peut s'étendre à la muqueuse jugale. Les régions linguales et palatines sont plus rarement atteintes.

Elle se caractérise cliniquement par un placard blanc végétant, surélevé, papillomateux, ferme et bien délimité. A sa périphérie, on observe des végétations de plus en plus fines qui deviennent ponctiformes, sur un fond érythémateux (135).

7.4.2.2. Histologie (98)

L'examen histologique des candidoses chroniques révèle une atteinte plus importante au niveau épithélial et du chorion que les candidoses aiguës.

Au niveau épithélial, la couche superficielle ou cornée présente une parakératose plus intense, caractérisée par des cellules épaissies, compactées et adhérentes. De plus, on peut observer des micro-abcès à polynucléaires neutrophiles entre les assises de parakératose, parfois même de véritables pustules spongiformes dites de KOGÖJ.

Le degré de parakératose varie en fonction de la réaction de la muqueuse à l'infection mycosique :

Au stade léger, l'épithélium ne présente qu'une simple parakératose, sans hyperplasie et le chorion est peu inflammatoire.

Au stade modéré, l'épithélium est hyperplasique, il présente des micro-abcès et l'infiltrat inflammatoire est important. Les crêtes épithéliales sont allongées et donnent un aspect psoriasiforme.

Au stade sévère, l'hyperplasie épithéliale peut être d'aspect pseudo-carcinomateux avec une hyperparakératose superficielle invaginée. Le chorion présente un infiltrat inflammatoire très dense, formé de lymphocytes et de plasmocytes.

Par contre, les filaments mycéliens colorés par le PAS peuvent être peu abondants, et doivent être recherchés minutieusement au niveau des couches épithéliales superficielles.

L'infiltrat inflammatoire au niveau du chorion s'explique par le fait que les *Candida* stimulent les réactions immunitaires et que les kératinocytes lésés sécrètent une cytokine (« Epidermal Cell Derived Thymocyte Activating Factor ») dont les propriétés sont proches des médiateurs de l'inflammation tel que l'interleukine 1.

- Pour la candidose hyperkératosique

La candidose hyperkératosique présente les mêmes caractéristiques que les autres candidoses chroniques mais exprimées de façon plus sévère.

Au niveau épithélial, on retrouve une hyperparakératose intense et une hyperplasie épithéliale d'aspect papillomateux qui sont parfois associées à des dysplasies.

Au niveau du chorion sous-jacent, on observe un granulome inflammatoire (173).

Les filaments mycéliens de *Candida* sont observés dans les couches épithéliales profondes.

Epithélium	Epaisseur	Normale à hyperplasique en fonction de l'intensité de l'infection.
	Kératinisation	Hyperkératosique de type parakératose
Chorion	Infiltrat inflammatoire	Discret à granulomateux en fonction de l'intensité de l'infection.
Caractéristique spécifique		Filaments mycéliens rares dans l'épithélium

Tableau récapitulatif des caractéristiques histologiques des candidoses chroniques

7.4.3. La Syphilis

La syphilis est une maladie infectieuse causée par le *Treponema pallidum*, bactérie de la famille des spirochètes. Elle provoque des lésions cutanées et muqueuses en phase aiguë (119). Tandis qu'au cours de la phase chronique, des atteintes osseuses, viscérales, cardiovasculaires et neurologiques apparaissent.

La syphilis reste une maladie d'actualité, en voie de recrudescence, souvent associée au syndrome de l'immunodéficience acquise (35, 133). La contamination est presque toujours sexuelle (maladie sexuellement transmissible) et directe (97 % des cas).

- L'antibiothérapie (pénicillines, plus ou moins complétées par des tétracyclines) permet de transformer le pronostic de la syphilis.

7.4.3.1. Aspects cliniques

Les descriptions cliniques de la syphilis sont généralement hiérarchisées en fonction du stade d'évolution de la maladie.

Elle comprend différentes phases : la phase primaire (2 à 3 semaines après la contamination), la phase secondaire (8 à 10 semaines après la contamination), la phase de latence, la phase tertiaire (au bout de plusieurs années) et, à part, la syphilis congénitale (contamination trans-placentaire au 5^{ème} mois de grossesse) (44, 119).

C'est au cours des phases secondaire et tertiaire qu'apparaissent des manifestations blanches de la maladie.

- Période primaire

La période primaire apparaît 3 semaines après le contact infectant. Elle se caractérise par un chancre et ses adénopathies satellites. Le chancre guérit en 5 à 6 semaines en ne laissant aucune cicatrice.

- Période secondaire

La phase secondaire débute 8 à 10 semaines après le contact infectant et dure pendant 2 à 3 ans.

Les manifestations sont surtout cutanéomuqueuses : ce sont les syphilides. Les syphilides sont plus ou moins infiltrées en fonction du stade évolutif.

Au début, elles sont superficielles, érythémateuses, c'est la roséole ou « fleur de pêcher ». Elles atteignent surtout les régions palmo-plantaires, tout en respectant la face.

Au niveau de la muqueuse orale, ces syphilides érythémateuses non infiltrées correspondent aux « plaques muqueuses » orales, elles apparaissent rouges et arrondies. Tandis qu'au niveau de la langue elles donnent, un aspect classique en « prairie fauchée » (173).

A ce stade, il existe toujours une micropolyadénopathie, alors que les atteintes sont discrètes.

Puis, au fur et à mesure que la maladie évolue, les syphilides seront de plus en plus infiltrées (132) (syphilides papuleuses, syphilides opalines), surtout au niveau cutané.

Au niveau des muqueuses orales, des nodules indolores, fermes, blanc-gris seront retrouvés principalement aux niveaux lingual et rétro-commissural.

- Période tertiaire

La phase tertiaire débute après une période de latence de plusieurs années.

A ce stade, apparaissent des lésions profondes, indolores, non contagieuses et destructrices, ce sont les « gommés ».

Au niveau de la cavité orale, la gomme est une tumeur ferme, indolore, se rencontrant au niveau du voile du palais où elle provoque de vastes perforations palatines. Au niveau lingual, elle entraîne une glossite fibreuse, ou « langue ficelée » (ou atrophique, ou scléreuse) (142), véritable lésion précancéreuse (119).

Au stade tertiaire, le système nerveux, le système cardiovasculaire et les os (palais dur) peuvent être atteints (44, 93, 108).

7.4.3.2. Histologie

L'examen histologique ne révèle pas de signes spécifiques.

L'épithélium est hyperplasique et hyperkératinisé.

Le chorion présente un infiltrat inflammatoire chronique composé principalement de cellules plasmatisques. Les cellules géantes, et plus rarement les cellules granulomateuses, peuvent être présentes au sein de cet infiltrat. Une endartérite des artéριοles et une névrite sont retrouvées (18).

Epithélium	Epaisseur	Hyperplasique
	Kératinisation	Hyperkératinisé
Chorion	Infiltrat inflammatoire	Plasmocytaire
Caractéristique spécifique		Endartérite des artéριοles et névrite

Tableau récapitulatif des caractéristiques histologiques de la syphilis secondaire et tertiaire.

7.5. Les lésions kératosiques tumorales

7.5.1. Les papillomes

Les papillomes sont les principales proliférations tumorales bénignes de l'épithélium oral.

La plupart des ces lésions sont causées par les « Human Papilloma Viruses » (HPV), induisant des anomalies cellulaires prolifératives qui se traduisent par des tumeurs bénignes ou malignes (56).

Ces lésions sont bénignes et peuvent persister ou régresser spontanément.

Leur traitement consiste en une exérèse-biopsie ou une destruction au laser, et leur taux de récurrence est faible (182).

7.5.1.1. Aspects cliniques

Les papillomes regroupent trois catégories de lésions qui se distinguent par leurs étiologies : les verrues vulgaires, les condylomes acuminés et l'hyperplasie épithéliale focale (ou maladie de HECK). Cette dernière ne sera pas abordée en raison de son extrême rareté.

- Les verrues vulgaires

Les verrues vulgaires sont des papillomes oraux causés par les virus HPV de type 2 ou 4 (172). Elles sont fréquemment rencontrées chez l'enfant et souvent associées à des verrues digitales. Elles se transmettent par auto-inoculation oro-digitale. Elles peuvent aussi se rencontrer chez l'adulte immunodéprimé (173).

Les lésions sont souvent isolées, elles peuvent être sessiles ou pédiculées et atteindre toutes les muqueuses orales (182).

Elles se caractérisent par un nodule blanchâtre, surélevé à l'aspect mamelonné, en forme de choux-fleur.

A la palpation, la lésion est ferme et asymptomatique (167).

- Les condylomes acuminés

Les condylomes sont des verrues vénériennes orales, généralement observées au niveau des muqueuses ano-génitales. Ces lésions sont causées par les virus HPV de type 6, 11 et 16 (172), suite à une transmission oro-sexuelle.

Les lésions se localisent fréquemment au niveau de la muqueuse labiale, du frein lingual et du palais mou.

Elles apparaissent souvent plus larges que les verrues vulgaires, en raison de l'agglomération de multiples lésions.

Cliniquement, les condylomes acuminés se caractérisent par une prolifération rosée à blanche, d'aspect framboisé, recouvertes de petites projections émoussées.

7.5.1.2. Histologie

- Les verrues vulgaires (64)

A l'examen histologique, l'épithélium de surface est hyperkératosique, hyperplasique et présente des projections allongées. On observe une hypergranulose et une agglomération des grains de kératohyaline.

De plus, de nombreux kératinocytes, qualifiés de « koilocytes », présentent un halo plus clair à la périphérie du noyau, cette image est classique lors d'une infection à HPV. Ils sont localisés au niveau de la moitié superficielle de la couche épineuse.

Une inflammation chronique, modérée, du chorion sous-jacent est communément observée. Ce phénomène serait probablement induit par le traumatisme chronique que subit la lésion au sein de la cavité orale.

- Les condylomes acuminés (70)

A l'examen histologique, l'épithélium de surface est hyperplasique, de type acanthosique. Il exprime un certain degré de parakératose et des invaginations cryptiques remplies de

cellules parakératosiques sont typiquement observées. Il est moins kératinisé que celui des verrues vulgaires (173). Des « koilocytes » sont observés au niveau de la couche superficielle.

Un infiltrat inflammatoire modéré, à dominance neutrophile est souvent observé au niveau du chorion. Aucun signe de dysplasie n'est détecté.

L'expression des cytokératines K10, K13, K14 et K16 est modifiée au sein des lésions de type papillome (130):

- La cytokératine K10 ne s'exprime qu'au niveau des couches supérieures de l'épithélium.
- La cytokératine K13 est détectée au sein des cellules supra-basales.
- Les cellules basales et supra-basales réagissent positivement à la cytokératine K14.
- Enfin, la cytokératine K16 n'est détectée qu'au sein de certaines cellules superficielles.

Epithélium	Epaisseur	Hyperplasique de type acanthosique avec une hypergranulose.
	Kératinisation	Hyperkératinisé de type parakératose
	Cytokératines	K10 ↑ K13 ↑ K14 ↑ K16 ↑
Chorion	Infiltrat inflammatoire	Modéré à dominance neutrophile
Caractéristique spécifique		Koilocytes

Tableau récapitulatif des caractéristiques histologiques des papillomes

7.5.2. La papillomatose orale floride

La papillomatose orale floride fut longtemps considérée par les auteurs Anglo-Saxons comme un véritable carcinome. C'est ACKERMAN en 1984 qui caractérisa cette lésion de carcinome verruqueux. En effet, cette appellation était destinée à différencier cette lésion du carcinome épidermoïde, en raison de la malignité modérée des lésions observées et la présence de cellules non carcinomateuses (4).

Actuellement, on classifie la papillomatose orale floride, ou « proliférative verrucous leukoplakia » en tant que lésion précancéreuse. En effet, il faut rechercher des signes de dysplasie épithéliale, car ces lésions présentent un potentiel dégénératif élevé et la survenue d'un carcinome invasif y est constante (88).

- Certains auteurs accusent les HPV, induisant une mutation du gène p53, responsable du développement de la lésion. Le gène p53 est un gène suppresseur de tumeur, son rôle consiste à repérer les dommages génétiques, stopper le cycle cellulaire par apoptose, afin de ne pas produire de protéines aberrantes ni de tumeur (106). Néanmoins, aucune étude n'a pu démontré de façon probante leur implication dans le processus lésionnel (62).
- Le traitement est chirurgical chaque fois qu'il est réalisable. Toutefois, un traitement médicamenteux à base de méthotrexate est indiqué lorsque les lésions sont diffuses ou que l'état général du patient ne permet pas l'intervention chirurgicale (173).

7.5.2.1. Aspects cliniques

Il apparaît que les papillomatoses orales florides se développent plus fréquemment au niveau rétrocommisural, gingival et lingual. De plus, plusieurs localisations, de stades différents, peuvent être observées chez un même individu (165).

Cliniquement, la lésion peut ressembler à un papillome bénin, elle est décrite sous la forme d'une prolifération tumorale, plus ou moins saillante sur la muqueuse. Des villosités allongées,

ou touffes, de couleur blanc-rose, au début localisées, tendent à s'étendre de façon progressive, jusqu'à former de véritables placards en relief, bien délimités.

A leur périphérie, la muqueuse apparaît plus blanche et peut présenter des lésions surélevées (173).

Une lymphadénopathie douloureuse, non maligne peut être observée concomitamment à la lésion. En effet, les lésions se développent fréquemment à la périphérie de ganglions lymphatiques, sans provoquer de métastases ganglionnaires (120).

A la palpation, les lésions sont légèrement rugueuses mais restent toujours souples et leur épaisseur est variable. Elles peuvent être responsables d'une douleur localisée ou d'une gêne (165).

7.5.2.2. Histologie

En raison de la multiplicité des foyers et des différents stades pouvant être observés au sein d'une même lésion, la réalisation de plusieurs biopsies, fréquemment répétées, s'avère souvent nécessaire.

Par souci de clarté, nous optons pour la classification histologique décrite par SZPIRGLAS H. et BEN SLAMA L (173). Elle permet de distinguer les lésions selon trois grades d'évolution, déterminés en fonction du développement dysplasique.

- Le grade I :

La lésion papillomateuse refoule le chorion sous-jacent, sans l'envahir.

L'épithélium peut être hyperplasique avec un aspect plissé, dit « en accordéon ». Les crêtes épithéliales sont épaissies et alternent avec les papilles conjonctives frêles. L'épithélium reste bien différencié, il présente une hyperkératose (orthokératose ou parakératose) avec un profil verruqueux (ou papillaire) qui s'invagine en profondeur. A ce stade, il n'existe pas de dysplasies épithéliales, ni d'effraction dans la zone sous-épithéliale (57).

Une inflammation intense est décrite. Les polynucléaires éosinophiles prédominent au sein de cet infiltrat, tandis que les polynucléaires neutrophiles sont plus rarement retrouvés (57).

- Le grade II :

A la surface des proliférations verruqueuses, apparaissent de petits bourgeons secondaires. La couche basale épithéliale est épaissie et des signes de dysplasies surviennent (voir chapitre des leucoplasies).

- Le grade III :

La lésion se transforme en carcinome, avec la présence de cellules cancéreuses. On les retrouve d'abord dans l'épaisseur épithéliale (carcinome *in situ*), puis les cellules cancéreuses franchissent la membrane basale et envahissent le chorion sous-jacent (carcinome infiltrant).

A ce stade, l'expression des cytokératines est fortement modifiée et est similaire à celle précédemment décrite dans le chapitre des leucoplasies.

Epithélium	Epaisseur	Hyperplasique avec un profil verruqueux.
	Kératinisation	Hyperkératinisé de type orthokératose ou parakératose.
	Cytokératines	K1/K10 ↑ ou ↓ K5/K14 ↑ ou ↓ K2 et K19 ↑ K4/K13 ↓ ARNm K8, K18 et K19
Chorion	Infiltrat inflammatoire	Intense à dominance neutrophile
Caractéristique spécifique		Dysplasies à rechercher

Tableau récapitulatif des caractéristiques histologiques de la papillomatose orale floride

7.5.3. La tumeur d'ABRIKOSSOFF

La tumeur d'ABRIKOSSOFF, ou myoblastome à cellules granuleuses, ou tumeur à cellules granuleuses, est une pathologie assez rare, décrite initialement en 1926 par ABRIKOSSOFF (3). Elle peut atteindre tout l'organisme mais se développe plus fréquemment dans les aires cervico-faciales, et plus particulièrement au niveau oral (21). On leur accorde aujourd'hui une origine nerveuse à partir des cellules de SCHWANN ou de leurs précurseurs (173).

Elle apparaît généralement sous une forme bénigne, néanmoins, des cas de transformation maligne ont été décrits, ce qui nécessite une surveillance particulière étant donné le taux élevé de récurrence (47). Leur traitement consiste en une excision chirurgicale (21).

- Cliniquement, la tumeur d'ABRIKOSSOFF présente les caractéristiques d'une hyperplasie tumorale bénigne.

Elle apparaît telle une tuméfaction nodulaire, non ulcérée, de couleur blanchâtre, recouverte d'une muqueuse d'aspect normal. Indolore, elle est bien délimitée, non encapsulée et présente une consistance ferme et élastique à la palpation (21).

7.5.3.1. Histologie

D'après la description clinique précédente, seule l'étude histopathologique de la tumeur permet d'établir son diagnostic.

L'examen histologique épithélial de la muqueuse recouvrant la tumeur, décrit une formation kératinisée avec une hyperplasie de type acanthosique et papillomateuse (21).

Microscopiquement, les cellules de la sous-muqueuse apparaissent polygonales avec un petit noyau rond ou ovalaire, hyperchromatique et présentant un à deux nucléoles. Leur cytoplasme contient un matériel granuleux éosinophile abondant qui est causé par l'accumulation massive de lysosomes (130).

La transformation carcinomateuse se traduit par une augmentation de l'index mitotique et un pléomorphisme cellulaire et nucléaire (21).

Epithélium	Epaisseur	Hyperplasique de type acanthosique.
	Kératinisation	Hyperkératinisé
Caractéristique spécifique		Dysplasies à rechercher, accumulation de lysosomes dans les cellules de la sous-muqueuse.

Tableau récapitulatif des caractéristiques histologiques de la tumeur d'ABRIKOSSOFF

8. TABLEAU RÉCAPITULATIF DES CARACTÉRISTIQUES HISTOLOGIQUES DES LÉSIONS ÉTUDIÉES

	Epithélium			Chorion	Caractéristiques spécifiques
	Épaisseur	Kératinisation	Cytokératines altérées	Infiltrat inflammatoire	
Langue saburrale		Non			Allongement des papilles linguales
Langue géographique	Mince dans les zones dépapillées	Parakératinisé au niveau des liserés blanchâtres		Lymphoplasmocytaire	Abcès de Munro épithéliaux
Candidoses aigües	Hyperplasique	Couche superficielle parakératinisée ou non		Dense, non spécifique	Feutrage mycélien épithélial
Leucoplasies	Variable	orthokératose et/ou parakératose	K1/K10 ↑ ou ↓ K5/K14 ↑ ou ↓ K2 et K19 ↑ K4/K13 ↓ ARNm K8, K18 et K19	Lymphoplasmocytaire	Dysplasies à rechercher
Kératose mécanogène	Hyperplasique de type acanthosique	Hyperkératose : orthokératinisé et/ou parakératinisé	K1/K10 ↑ K6 et K16 ↑ K4/K13 ↓	Lymphocytaire	

	Epithélium			Chorion	Caractéristiques spécifiques
	Epaisseur	Kératinisation	Cytokératines altérées	Infiltrat inflammatoire	
Kératose Tabagique	Hyperplasique de type acanthosique	Hyperkératose : orthokératinisé et/ou parakératinisé	K1/K10 ↑ K8 et K19 ↑ K5/K14 ↓	Lymphocytaire diffus.	Dysplasies à rechercher
White sponge naevus	Hyperplasique acanthose et spongieuse	Variable de type parakératinisé	Mutations K4 et K13	Discret	
Dyskératose héréditaire	Hyperplasique de type acanthosique	Hyperkératose de type orthokératose	K10 anormale K13 anormale K16 ↑		
Dyskératose intra-épithéliale	Hyperplasique de type acanthosique	Dyskératose : alternance de zones kératinisées et de zones non kératinisées			Inclusion cytoplasmique de tonofilaments et de matériel de « gap junction ».
Lichen plan	Hyperplasique hypergranulose hyperacanthose	Hyperkératose de type parakératose avec des îlots d'orthokératose	K1/K10 ↑ ou ↓ K2 ↑ ou ↓ K4/K13 ↓	En liseré, lymphocytaire	Corps de Civatte
Lupus discoïde	Atrophique	Hyperkératose folliculaire	K1 ↓ K16 ↑	Lymphocytaire péri-vasculaire	Corps colloïdes basaux

	Epithélium			Chorion	Caractéris- tiques spécifiques
	Epaisseur	Kératinisation	Cytokératines altérées	Infiltrat inflammatoire	
Leucoplasie orale chevelue	Hyperplasique de type acanthosique.	Hyperkératose de type parakératose.	K14 et K19 ↑ ARNm K19 ↑↑	Discret	Inclusions nucléaires de type « ground glass »
Candidose chronique	Normale à hyperplasique	Hyperkératose de type parakératose		Discret à granulomateux	Filaments mycéliens rares
Syphilis II et III	Hyperplasique	Hyperkératose		Plasmocytaire	Endartérite des artérioles et névrite
Papillomes	Hyperplasique acanthosique hypergranulose	Hyperkératose de type parakératose	K10 ↑ K13 ↑ K14 ↑ K16 ↑	Modéré à dominance neutrophile	Koilocytes
Papillomatose orale floride	Hyperplasique	Hyperkératose de type orthokératose ou parakératose.	K1/K10 ↑ ou ↓ K5/K14 ↑ ou ↓ K2 et K19 ↑ K4/K13 ↓ ARNm K8, K18 et K19	Intense à dominance neutrophile	Dysplasies à rechercher
Tumeur d'Abrikossoff	Hyperplasique de type acanthosique.	Hyperkératose			Accumulation de lysosomes et dysplasies à rechercher

9. CONCLUSION

L'examen systématique de la muqueuse orale des patients par le chirurgien-dentiste est primordial dans le dépistage et la prise en charge des lésions orales.

En effet, il est important de bien repérer les lésions qui peuvent être de cause locale, ou entrer dans le cadre d'une affection générale, dont elles représentent les signes précurseurs. Elles peuvent être découvertes fortuitement, lors d'un examen systématique ou suite à des manifestations dysfonctionnelles.

Ces raisons justifient la mise en oeuvre d'une méthode d'examen stricte qui se déroule de la manière suivante :

- Un interrogatoire complet qui précise l'étiologie possible, l'évolution lésionnelle, les antécédents et les traitements du patient.
- Un examen local minutieux, sous un bon éclairage, se décompose en une inspection et une palpation. L'inspection caractérise la nature, le siège, la taille, la forme, le nombre de lésions et la muqueuse périphérique. La palpation met en évidence la consistance des différentes zones de la lésion et ses caractères douloureux et hémorragiques.
- Un examen loco-régional des aires ganglionnaires.
- Un examen général.
- Des examens complémentaires.

Toutefois, cette étude démontre que malgré un examen clinique rigoureux, les lésions blanches orales présentent des caractéristiques similaires et que la clinique ne suffit pas toujours à établir un diagnostic précis. En effet, il apparaît que l'examen histologique, par biopsie, se révèle indispensable dans les cas de figure où la détermination de la lésion est incertaine, voire impossible.

Cet examen décrit précisément les caractéristiques histopathologiques observées, et oriente le diagnostic. Il permet de définir les termes histologiques appropriés, de clarifier les terminologies souvent confuses et d'établir une classification étayée des lésions. Il dépiste également les éventuelles dysplasies ou évolutions carcinomateuses et favorise la mise en place des thérapeutiques adaptées, de façon précoce.

L'utilisation de marqueurs biologiques, comme les cytokératines, permet de déterminer si la lésion blanche est due à une expression anormale de ces protéines afin de mettre en évidence certaines caractéristiques lésionnelles. En effet, les cytokératines permettent d'évaluer le potentiel tumoral de la lésion de manière précoce, sans manifestations cliniques pathognomoniques, d'établir un pronostic individualisé et de mettre en place des outils thérapeutiques adaptés.

Donc, dans le cadre d'une politique de santé publique axée sur la prévention, le dépistage et la prise en charge des lésions cancéreuses, l'altération de la différenciation des cytokératines au sein des lésions blanches orales semble être le facteur le plus prometteur dans l'évaluation du développement malin.

ANNEXE 1

Voici un tableau type récapitulant les caractéristiques histologiques des lésions étudiées :

Epithélium	Epaisseur	
	Kératinisation	
	Cytokératines	
Chorion	Infiltrat inflammatoire	
Caractéristique spécifique		

Nous allons rappeler quelques définitions des termes qui seront employés dans les tableaux.

➤ Pour l'épithélium :

○ L'épaisseur :

- **Atrophique** : Diminution du volume épithélial
- **Hyperplasique** : Augmentation du volume épithélial
- **Acanthose** : Epaissement accru de l'épithélium qui résulte d'une multiplication du nombre des assises kératinocytaires du *stratum spinosum* par augmentation de l'activité proliférative.
- **Hypergranulose** : Augmentation volumétrique au niveau de la couche granuleuse.

○ La kératinisation :

- **Hyperkératose** : Augmentation volumétrique de la couche cornée anucléée.

- **Parakératose** : Persistance d'organites résiduels des cellules granuleuses, tels des noyaux pycnotiques au sein de la couche cornée.
- **Orthokératose** : Disparition des organites, du noyau, des grains de kératohyaline et rupture des desmosomes des cellules de la couche cornée.
- **Dyskératose** : Anomalie de kératinisation aboutissant à la formation de kératinocytes globuleux à cytoplasme éosinophile, précocement kératinisés et généralement autolytiques.
- **Hyperkératose folliculaire** : Hyperkératose responsable de la formation de bouchons orthokératosiques.

- o Les cytokératines

Description de l'altération d'expression des cytokératines au sein de l'épithélium pathologique:

- Elles peuvent être hyper-exprimées: ↑
- Hypo-exprimées: ↓
- Ou bien les deux, selon différents auteurs: ↑ ou ↓

➤ Pour le chorion :

- o Infiltrat inflammatoire :

- **Lymphocytaire** : Prédominance des lymphocytes par rapport aux autres cellules de l'inflammation au sein de l'infiltrat inflammatoire.
- **Plasmocytaire** : Prédominance des plasmocytes par rapport aux autres cellules de l'inflammation au sein de l'infiltrat inflammatoire.
- **Neutrophile** : Prédominance des granulocytes neutrophiles par rapport aux autres cellules de l'inflammation au sein de l'infiltrat inflammatoire.
- **Granulomateux** : Prédominance des granulocytes par rapport aux autres cellules de l'inflammation au sein de l'infiltrat inflammatoire.

➤ Pour les caractéristiques spécifiques :

- **Dysplasie** : Lésion, précurseur du carcinome épidermoïde, caractérisée par un trouble de la croissance et de la différenciation épithéliale associant des anomalies architecturales et cytologiques. Par définition, la lésion est intra-épithéliale et ne franchit pas la membrane basale. En fonction de la proportion des éléments atypiques se substituant à l'épithélium normal on distingue 3 stades : légère, modérée, carcinome in situ.
- **Abcès de Munro** : Micro-pustules spongiformes épithéliales liées à la migration de nombreux leucocytes polymorphonucléaires.
- **Inclusion nucléaire « ground glass »** : Matériel nucléaire central, électron dense, finement granulé qui est partiellement à totalement entouré par une chromatine dense
- **Corps de Civatte** : Boules hyalines de comblement, résidus de cellules épithéliales dégénérées, causées par un infiltrat inflammatoire provoquant l'apparition de cavités intercellulaires.
- **Corps colloïdes** : voir définition des corps de Civatte.
- **Koilocytes** : Kératinocytes présentant un halo plus clair à la périphérie du noyau, cette image est classique lors d'une infection à HPV.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. ABBEY LM, KAUGARS GE et GUNSOLLEY JC.

The effect of clinical information on the histopathologic diagnosis of oral epithelial dysplasia.

Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 1998; **85**:74-77.

2. ABBEY LM, KAUGARS GE, GUNSOLLEY JC et coll.

Intraexaminer and interexaminer reliability in the diagnosis of oral epithelial dysplasia.

Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 1995; **80**:188-191.

3. ABRIKOSOFF AL.

Über myome , aus gehend von der quergestreifer willknerilicher muskulatur.

Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol 1926; **260**: 215-233.

4. ACKERMAN LV.

Verrucous carcinoma of the oral cavity.

Surgery 1948; **23**:670-678.

5. AGBO-GODEAU S et RAGOT JP.

Leucoplasies et kératoses buccales.

Actual Odontostomatol (Paris) 2004; **225**:23-39.

6. ANDERSSON G, AXELL T et LARSSON A.

Impact of consumption factors on soft tissue changes in Swedish moist snuff users: a histologic study.

J Oral Pathol Med 1990;**19**:453-458.

7. ANDERSSON G, AXELL T et LARSSON A.

Clinical classification of Swedish snuff dippers' lesions supported by histology.

J Oral Pathol Med 1991;**20**:253-257.

8. AURIOL MM et LE NAOUR G.

Muqueuse buccale : structure, fonction, examen.
Actualités Odontostomatol (Paris) 2004;**225**:8-21.

9. AXELL T, PINDBORG JJ, SMITH CJ et coll.

An international collaborative group on oral white lesions Oral white lesions with special reference to precancerous and tobacco-related lesions : conclusions of an international symposium held in Uppsala, Sweden, May 18-21, 1994.
J Oral Pathol Med 1996;**25**:49-54.

10. BADILLET G, DE BIEVRE C et GUEHO E.

Champignons contaminants des cultures. Champignons opportunistes.
In : BADILLET eds. Atlas clinique et biologique. Tome I, Tome II.
Paris : Varia, 1987

11. BADILLET G, PUISSANT A et PIETRINI P.

Pustuloses chez des héroïnomanes.
Ann Dermatol Venereol 1983;**110**:691-692.

12. BAGCHI M, BAGCHI D et STOHS SJ.

In vitro effects of a smokeless tobacco extract on the production of reactive oxygen species by human oral epithelial cells and rats hepatic mitochondria, microsomes and peritoneal macrophages.
Arch Environ Contam Toxicol 1996;**30**:418-422.

13. BAGCHI M, BAGCHI D, ADICKES E et coll.

Chronic effects of smokeless tobacco extract on rat liver histopathology and production of Hsp-90.
J Env Pathol Toxicol Oncol 1995;**14**:61-68.

14. BAGCHI M, BAGCHI D, HASSOUN EA et coll.

Smokeless tobacco induced increases in hepatic lipid peroxidation, DNA damage and excretion of urinary lipid metabolites.
Int J Explt Pathol 1994;**75**:197-202.

15. BAGCHI M, BALMOORI J, BAGCHI D et coll.

Smokeless tobacco, oxidative stress, apoptosis and antioxidants in human oral kératinocytes.

Free Radiol Biol Med 1999;**26**:992-1000.

16. BAGCHI M, KUSZYNSKI C, PATTERSON EB et coll.

In vitro free radical production in human oral kératinocytes induced by smokeless tobacco extract.

In Vitro Toxicol 1997;**10**:263-274.

17. BANOCZY J.

Oral Leukoplakia.

In: BANOCZY . Developments in Oncology. Vol 8.

The Hague: Nijhoff Publishers, 1982.

18. BARRET A.W, VILLARROEL DORREGO M., HODGSON T.A. et coll.

The histopathology of syphilis of the oral mucosa.

J Oral Pathol Med 2004;**33**(5):286–291.

19. BARTON JR, RIAD MA, GAZE MN et coll.

Mucosal immunodeficiency in smokers, and in patients with epithelial head and neck tumours.

Gut 1990;**31**:378-382.

20. BASSAGLIA Y.

Biologie cellulaire.

Ed Maloine et Linda Badaire, 2001 :115-118.

21. BECELLI R, PERUGINI M, GASPARINI G et coll.

Abrikossoff's tumor.

J Craniofac Surg 2001;**12**(1):78-81.

22. BELHADJ S, BROUR S, ZOUHEIR H et coll.

Les mycoses buccales chez les malades sous psychotropes.

J Mycol Med 1994;**4**:98-101.

23. BERKER D, DEAN D, LEIGH IM et coll.

Keratin expression in discoid lupus erythematosus.

Exp Dermatol 1995;**4**(6):350-356.

24. BILLET J, MALARD O, TESSIER MH et coll.

Pathologie de la muqueuse buccale.

Encycl Med Chir (Paris), ORL, 20-624-A-10, 1994.

25. BLOOR BK, SEDDON SV et MORGAN PR.

Gene expression of differentiation-specific keratins (K4, K13, K1 and K10) in oral non-dysplastic keratoses and lichen planus.

J Oral Pathol Med 2000;**29**(8):376-384.

26. BLOOR BK, SEDDON SV et MORGAN PR.

Gene expression of differentiation-specific keratins in oral epithelial dysplasia and squamous cell carcinoma.

Oral Oncol 2001;**37**:251-261.

27. BLOOR BK, SU L, SHIRLAW PJ et coll.

Gene expression of differentiation-specific keratins (4/13 and 1/10) in normal human buccal mucosa.

Lab Invest 1998;**78**(7):787-795.

28. BLOOR BK, TIDMAN N, LEIGH IM et coll.

Expression of Keratin K2e in Cutaneous and Oral Lesions Association with Keratinocyte Activation, Proliferation, and Keratinization.

Am J Pathol 2003;**162**:963-975.

29. BOISNIC S, OUHAYOUN JP, BRANCHET MC et coll.

Alteration of cytokeratin expression in oral lichen planus.

Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 1995;**79**(2):207-215.

30. BOSCH FX, OUHAYOUN JP, BADER BL et coll.

Extensive changes in cytokeratin expression patterns in pathologically affected human gingiva.

Virchows Arch B Cell Pathol Incl Mol Pathol 1989;**58**:59-77.

31. BOUQUOT JE.

Oral verrucous carcinoma. Incidence in two US populations.

Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1998;**86**:318-324.

32. BRICKER SL.

Oral lichen planus: a review.

Semin Dermatol 1994;**13**:87-90.

33. BRITON LA, BLOT WJ, BECKER JA et coll.

A case of control study of cancers of the nasal cavity and paranasal sinuses.

Am J Epidemiol 1984;**119**:896-906.

34. BRUNOTTO M, ZARATE AM, CISMONTI A et coll.

Valuation of exfoliative cytology as prediction factor in oral mucosa lesions.

Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2005;**10**(Suppl 2):E92-E102.

35. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION

Trends in primary and secondary syphilis and HIV infections in men who have sex with men—San Francisco and Los Angeles, California, 1998-2002.

Morb Mortal Wkly Rep 2004;**26**:575–578.

http://www.thebody.com/cdc/syphilis_msm.html

36. CHAO SC, TSAI YM, YANG MH et coll.

A novel mutation in the keratin 4 gene causing white sponge naevus.

Br J Dermatol 2003;**148**(6):1125-1128.

37. CHISHOLM J et HOULISTON E.

Cytokeratin filament assembly in the preimplantation mouse embryo.

Development 1987;**101**:565-582.

38. CLAUSEN H, MOE D, BUSCHARD K et coll.

Keratin patterns in human oral mucosa.

J Oral Pathol 1986;**15**:36-42.

39. COBB M, MACNEILL R et TOBIN J.

Oral hairy leukoplakia with ultrastructural evidence of Merkel-like cells in human tongue epithelium.

Bull Group Int Rech Sci Stomatol Odontol 1998;**40**(1):24-37.

40. COLLIN C, MOLL R, KUBICKA S et coll.

Characterization of human cytokeratin 2, an epidermal cytoskeletal protein synthesized late during differentiation.

Exp Cell Res 1992;**202**:132-141.

41. COLLIN C, OUHAYOUN JP, GRUND C et coll.

Suprabasal marker proteins distinguishing keratinizing squamous epithelia: cytokeratin 2 polypeptides of oral masticatory epithelium and epidermis are different.

Differentiation 1992;**51**:137-148.

42. COLLINS LM et DAWES C.

The surface area of the adult human mouth and the thickness of the salivary film covering the teeth and oral mucosa.

J Dent Res 1987;**66**:1300-1302.

43. CORDEN LD et MCLEAN WH.

Human keratin diseases: hereditary fragility of specific epithelial tissues.

Exp Dermatol 1996;**5**(6):297-307.

44. CORIGLIANO MA.

Syphilis.

In: FERRI, eds. Ferri's clinical advisor: instant diagnosis and treatment.

St Louis: Mosby, 2004:796–800.

45. COULOMBE PA et OMARY MB.

Hard and soft principles defining the structure, function and regulation of keratin intermediate filament.

Curr Opin Cell Biol 2002;**14**:110-122.

46. CROCKETT DN, O'GRADY JF et READE PC.

Candida species and Candida albicans morphotypes in erythematous candidiasis.

Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1992;**73**:559-563.

47. CURTIS BV, CALCATERRA TC et COULSON WF.

Multiple granular cell tumor: a case report and review of the literature.

Head Neck 1997;**19**(7):634-637.

48. DABELSTEEN E, CLAUSEN H, HOLMSTRUP H et coll.

Premalignant and malignant oral lesions are associated with changes in the glycosylation pattern of carbohydrates related to ABH blood group antigens.

Acta Pathol Microbiol Immunol Scand 1988;**95**:813-819.

49. DANIELS TE, CHOU L, GREENSPAN JS et coll.

Reduction of Langerhans cells in smokeless tobacco-associated oral mucosal lesions.

J Oral Pathol Med 1992;**21**:100-104.

50. DE JONG EM, VAN ERP PE, RUITER DJ et coll.

Immunohistochemical detection of proliferation and differentiation in discoid lupus erythematosus.

J Am Acad Dermatol 1991;**25**(6 Pt 1):1032-1038.

51. DRACHTMAN RA et ALTER BP.

Dyskeratosis congenital.

Dermatol Clin 1995;**13**(1):33- 39.

52. DULL JS, SEN P, RAFFANTI S et coll.

Oral candidiasis as a marker of acute retroviral illness.

South Med J 1991;**84**:733-735.

53. EICHNER R, SUN TT et ACHI U.

The role of keratin subfamilies and keratin pairs in the formation of human epidermal intermediate filaments.

J Cell Biol 1986;**102**:1767-1777.

54. EUROPEAN ASSOCIATION FOR ORAL MEDICINE.

Hand book hairy leukoplakia. UCL Eastman Dental Institute – London.

http://www.eastman.ucl.ac.uk/~eaom/OM_Handbook/hairy_leukoplakia.pdf.

55. EUROPEAN ASSOCIATION FOR ORAL MEDICINE.

Hand book leukoplakia. UCL Eastman Dental Institute – London.

http://www.eastman.ucl.ac.uk/~eaom/OM_Handbook/leukoplakia.pdf.

56. EVERSELE LR.

Papillary lesions of the oral cavity: relationship to human papillomaviruses.

J Calif Dent Assoc 2000;**28**(12):922-927.

57. FETTIG A et SILVERMAN Jr S.

Proliferative verrucous leukoplakia of the gingival.

Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2000;**90**:723-730.

58. FINLAY IG.

Oral symptoms and Candida in the terminaly ill.

Br Med J 1986;**292**:592-593.

59. FOTOS PG et FINKELSYEIN MW.

Discoid lupus erythematosus of the lip and face.

J Oral Maxillofac Surg 1992;**50**:642-645.

60. FRANKE WW, SCHMID E, SCHILLER DI et coll.

Differentiation-related patterns of expression of proteins of intermediate filaments in tissues and cultured cells.

Cold Spring Harbor Symp Quant Biol 1982;**46**:43-53.

61. GLICK M, MUZYKA BC, LURIE D et coll.

Oral manifestations associated with HIV-related disease as markers for immune suppression and AIDS.

Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1994;**77**:344-349.

62. GOPALAKRISHNAN R, WEGHORST CM, LEHMAN TA et coll.

Mutated and wild-type p53 expression and HPV integration in proliferative verrucous leukoplakia and oral squamous cell carcinoma.

Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 1997;**83**(4):471-477.

63. GREEN KJ et JONES JC.

Desmosomes and hemidesmosomes: structure and function of molecular components.

FASEB J 1996;**10**(8):871-881.

64. GREEN TL, EVERSOLE LR et LEIDER AS.

Oral and labial verruca vulgaris: clinical, histological, and immunohistochemical evaluation.

Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1986;**62**:410-416.

65. GUCCION JG et REDMAN RS.

Oral hairy leukoplakia: an ultrastructural study and review of the literature.

Ultrastruct Pathol 1999;**23**(3):181-187.

66. HAMPF BCG, MALTROM MJ, AALBERG VA et coll.

Psychiatric disturbance in patients with oral lichen planus.

Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1987;**63**:429-432.

67. HASSOUN EA, BAGCHI M, BAGCHI D et coll.

Effects of vitamin E succinate on smokeless tobacco-induced production of nitric oxide by rat peritoneal macrophages and J774A.1 macrophage cells in culture.

Free Radiol Biol Med 1995;**18**:577-583.

68. HAUMAN CH, THOMPSON IO, THEUNISSEN F et coll.

Oral carriage of Candida in healthy and HIV seropositive persons.

Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1993;**76**:570-572.

69. HDF PATHOLOGIE

Hôtel-Dieu de France Centre Hospitalier Universitaire Beyrouth - Liban /Observation

Dermatologie 049514

<http://www.fm.usj.edu.lb/hp/pcoll/derm/ld04/049514.htm>.

70. HENLEY JD, SUMMERLIN DJ et TOMICH CE.

Condyloma acuminatum and condyloma-like lesions of the oral cavity: a study of 11 cases with an intraductal component.

Histopathology 2004;**44**(3):216-221.

71. HENSEY OS, HART CA et COOKE RW.

Candida albicans skin abscesses.

Arch Dis Child 1984;**59**:479-480.

72. HERNANDEZ YL et DANIELS TE.

Oral candidiasis in Sjögren's syndrome: prevalence, clinical correlations and treatment.

Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1989;**68**:324-329.

73. HEYDEN A, HUITFELDT HS, KOPPANG HS et coll.

Cytokeratins as epithelial differentiation markers in premalignant and malignant oral lesions.

J Oral Pathol Med 1992;**21**:7-11.

74. HIJAZY M.

Principles of pediatric dermatology. Chapitre 37 Connective tissue disease.

<http://www.drmhijazy.com/english/chapters/chapter37.htm>.

75. HOLHL D et ROOP D.

Molecular biology of the skin, M. Darmon, M. Blumenberg, Eds.

New York: Academic Press, 1993:151.

76. HOLMSTRUP M, THORN JJ, RINDUM J et coll.

Malignant development of lichen planus affected oral mucosa.

J Oral Pathol 1988;**17**:219-225.

77. HOLMSTRUP P et BESSERMAN M.

Clinical, therapeutic and pathogenic aspects of chronic oral multifocal candidiasis.

Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1983;**56**:388–395.

78. HOPFER RL, FEINSTEIN V, LUNA M et coll.

Disseminated candidiasis caused by four different Candida species.

Arch Pathol Lab Med 1981;**105**:454-455.

79. HORN TD, ZAHURAK ML, ATKINS D et coll.

Lichen planus-like histopathologic characteristics in the cutaneous graft-vs-host reaction.

Prognostic significance independent of time course after allogeneic bone marrow transplantation.

Arch Dermatol 1997;**133**(8):961-965.

80. HOUSTON GD.

Oral Pathology Case Review, case #25, Department of Oral and Maxillofacial Pathology
University of Oklahoma College of Dentistry
<http://www.dentistry.ouhsc.edu/intranet-Web/ContEd/caseofthemonth/99Aug.html> .

81. HU Z, BONIFAS JM, BEECH J et coll.

Mutations in ATP2C1, encoding a calcium pump, cause Hailey-Hailey disease.
Nat Genet 2000;**24**(1):61-65.

82. HUSAK R, GARBE C et ORFANOS CE.

Oral hairy leukoplakia in 71 HIV-seropositive patients: clinical symptoms, relation to immunologic status, and prognostic significance.
J Am Acad Dermatol 1996;**35**(6):928-934.

83. ISHII J.

Management of oral leukoplakia by laser surgery: relation between recurrence and malignant transformation and clinicopathological features.
J Clin Laser Medi Surg 2004;**22**(1):27-33.

84. JEFFREY PC.

Lupus Erythematosus, Discoid.
<http://www.emedicine.com/DERM/topic247.htm>

85. JOHANSSON SL, HIRSH JM, LARSSON PA et coll.

Snuff induced carcinogenesis, effects of snuff rats initiated with 4-nitroquinoline-N-oxide.
Cancer Res 1989;**49**(11):3063-3069.

86. JONES AC, BENTSEN TY et FREEDMAN PD.

Mucormycosis of the oral cavity.
Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1993;**75**:455-460.

87. JONG A, PALEFSKY JM, STITES DP et coll.

Human immunodeficiency virus-positive individuals with oral hairy leukoplakia are able to mount cytotoxic T lymphocyte responses to Epstein-Barr virus.

Oral Dis 2000;**6**(1):40-47.

88. KAHN MA, DOCKTER ME et HERMANN-PETRIN JM.

Proliferative verrucous leukoplakia. Four cases with flow cytometric analysis.

Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1994;**78**:469-475.

89. KARABULUT A, REIBEL J, THERKILDSEN MH et coll.

Observer variability in the histologic assessment of oral pre-malignant lesion.

J Oral Pathol Med 1995;**24**:198-200.

90. KASPER M, KARSTEN U, STOSIEK P et coll.

Distribution of intermediate filament proteins in the human enamel organ: unusually complex pattern of expression of cytokeratin polypeptides and the vimentine.

Differentiation 1989;**40**:207-214.

91. KELSELL DP, DI WL et HOUSEMAN MJ.

Connexin mutations in skin disease and hearing loss.

Am J Hum Genet 2001;**68**(3):559-568.

92. KING GN, HEALY CM, GLOVER MT et coll.

Prevalence and risk factors associated with leukoplakia, hairy leukoplakia, erythematous candidiasis, and gingival hyperplasia in renal transplant recipients.

Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1994;**78**(6):718-726.

93. KINGHORN GR.

Syphilis.

In: COHEN et POWDERLY, eds. Infectious diseases. 2nd ed.

St Louis : Elsevier, 2004:725–727.

94. KOLOKOTRONIS A, KIOSES V, ANTONIADES D et coll.

Immunologic status in patients infected with HIV with oral candidiasis and hairy leukoplakia.

Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1994;**78**(1):41-46.

95. KRAMER, EL-LABBAN et LEE.

The clinical features and risk of malignant transformation in sublingual keratosis.

Br Dent J 1978;**144**:171-176.

96. KUFFER R et BADILLET G.

Candidoses buccales.

Rev Prat 1978;**28**:1645-1654.

97. KUFFER R et BADILLET G.

La perlèche.

Concours Med 1978;**100**:4839-4849.

98. KUFFER R et BADILLET R.

Mycoses bucco-faciales.

Encycl Med Chir (Paris), Stomatologie-Odontologie, 22-045-M-10,1995.

99. KUFFER R et ROUCHON C.

Pour une nouvelle conception des kératoses buccales.

Actual Odontostomatol (Paris) 1967 ;**79**:269-293.

**100. LABORATOIRE D'ANALYSE ET DE TRAITEMENT INFORMATIQUE
DE LA LANGUE FRANÇAISE,**

Trésor de la Langue Française informatisé

<http://www.atilf.fr>

101. LANGBEIN L, HEID HW, MOLL I et coll.

Molecular characterization of the body site-specific human epidermal cytokeratin 9: cDNA cloning, amino acid sequence, and tissue specificity of gene expression.

Differentiation 1993;**55**:57-71.

102. LASKARIS G.

Atlas des maladies buccales. 2è ed.

Paris : Flammarion, 1994.

103. LAUFER J et KUFFER R.

Le lichen plan buccal.

Paris: Masson, 1970.

104. LEHTONEN E, LEHTO VP, VATIO T et coll.

Expression of cytokeratin polypeptides in mouse oocytes and preimplantation embryos.

Dev Biol 1983;**100**:158-165.

105. LEROY D, DOMPMARTIN A et LORIER E.

Candidoses au cours des déficits immunitaires.

Nouv Dermatol 1990;**9**:124-125.

106. LEVINE AJ.

P53, the cellular gatekeeper for growth and division.

Cell 1997;**88**:323-331.

107. LINDBERG K et RHEINWALD JG.

Suprabasal 40 kd keratin (K19) expression as an immunohistologic marker of premalignancy in oral epithelium.

Am J Pathol 1989;**134**:89-98.

108. LITTLE JW.

Syphilis: An update.

Oral Surg Oral Med Oral Pathol 2005; **100**(1):3-9.

109. LODI G, SARDELLA A et BEZ C.

Intervention for treating oral leukoplakia..

<http://www.cochrane.org/cochrane/revabstr/ab001829.htm>.

110. LOZADA-NUR F, ROBINSON J et REGEZI JA.

Oral hairy leukoplakia in nonimmunosuppressed patients. Report of four cases.

Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1994;**78**(5):599-602.

111. LUCHT E, BIBERFELD P et LINDE A.

Epstein-Barr virus (EBV) DNA in saliva and EBV serology of HIV-1-infected persons with and without hairy leukoplakia.

J Infect 1995;**31**(3):189-194.

112. LUOMANEN M, TIITTA O, HEIKINHEIMO K et coll.

Effect of snuff on cytokeratin expression in oral vestibular sulcus epithelium.

J Oral Pathol Med 1997;**26**(3):110-116.

113. MABRUK MJ, FLINT SR, TONER M et coll.

Detection of Epstein-Barr virus DNA in tongue tissues from AIDS autopsies without clinical evidence of oral hairy leukoplakia.

J Oral Pathol Med 1995;**24**(3):109-112.

114. MACKENZIE IC.

Retroviral transduction of murine epidermal stem cells demonstrates clonal units of epidermal structure.

J Invest Dermatol 1997;**109**(3):377-383.

115. MARKEY AC, LANE EB, CHURCHILL LJ et coll.

Expression of simple epithelial keratins 8 and 18 in epidermal neoplasia.

J Invest Dermatol 1991;**97**:763-770.

116. MARKEY AC, LANE EB, MACDONALD DM et coll.

Keratin expression in basal cell carcinomas.

Br J Dermatol 1992 ;**126**:154-160.

117. MARKEY JJ, ROBINSON PA et HUME WJ.

Expression of human cytokeratin 14 in normal, premalignant and malignant oral tissue following isolation by plaque differential hybridization.

Eur J Cancer B Oral Oncol 1994;**30B**(5):305-311.

118. MILES TA et HOWARD MM.

Diagnosis and management of oral lichen planus.

Dermatol Clin 1996;**14**:281-290.

119. MILLER CS.

Sexually transmitted diseases.

In: LITTLE, FALACE, MILLER et RHODUS, eds. Dental management of the medically compromised patient. 6è ed.

St Louis : Mosby, 2002 : 203–221.

120. MOHSIN A et BASSAM Z.

Verrucous Carcinoma.

<http://www.emedicine.com/derm/topic452.htm>

121. MOLL I, HEID H, FRANKE WW et coll.

Distribution of a special subset of keratinocytes characterized by the expression of cytokeratin 9 in adult and fetal human epidermis of various body sites.

Differentiation 1987;**33**:254-265.

122. MOLL R, FRANKE WW, SCHILLER DL et coll.

The catalog of human cytokeratins: patterns of expression in normal epithelia, tumors and cultured cells.

Cell 1982;**31**:11-24.

123. MOLL R, SCHILLER DL et FRANKE WW.

Identification of protein IT of the intestinal cytoskeleton as novel type I cytokeratin with unusual properties and expression patterns.

J Cell Biol 1990;111:567-580.

124. MORGAN PR et SU L.

Intermediate filaments in oral neoplasia.

Eur J Cancer B Oral Oncol 1994;**30B**:160-166.

125. NICOLATOU O, NIKOLATOS G, FISFIS M et coll.

Oral hairy leukoplakia in a patient with acute lymphocytic leukemia.

Oral Dis 1999;**5**(1):76-79.

126. NIKOS SOUKOS N.

Oral Leukoplakia, Idiopathic.

<http://www.emedicine.com/ent/topic731.htm>.

127. OGDEN GR, CHILSHOM DM, LEIGH IM et coll.

Cytokeratin profiles in dyskeratosis congenita: an immunocytochemical investigation of lingual hyperkeratosis.

J Oral Pathol Med 1992;**21**(8):353-357.

128. OGDEN GR, CONNOR E, CHILSHOM DM.

Dyskeratosis congenita: report of a case and review of the literature.

Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1988;**65**(5):586-591.

129. OGDEN GR, MCQUEEN HS, CHISHOLM DM et coll.

Keratin profiles of normal and malignant oral mucosa using exfoliative cytology.

J Clin Pathol 1993;**46**:352-356.

130. OLIVEIRA MC, SILVEIRA EJ, GODOY GP et coll.

Immunohistochemical evaluation of intermediate filament proteins in squamous papilloma and oral verrucous carcinoma.

Oral Dis 2005;**11**(5):288-292.

131. ORDONEZ NG.

Granular cell tumor: a review and update.

Adv Anat Pathol 1999;**6**(4):186-203.

132. PANDHI RK, SINGH N et RAMAM M.

Secondary syphilis: a clinicopathologic study.

Int J Dermatol 1995;**34**(4):240-243.

133. PAZ-BAILEY G, MEYERS A, BLANK S et coll.

A case-control study of syphilis among men who have sex with men in New York City: association with HIV infection.

Sex Transm Dis 2004;**31**(10):581–587.

134. PENARANDA ME, LAGENUR LA, PIERIK LT et coll.

Expression of Epstein-Barr virus BMRF-2 and BDLF-3 genes in hairy leukoplakia.

J Gen Virol 1997;**78**(Pt 12):3361-3370.

135. PIETTE E et REYCHLER H.

Lésions blanches de la muqueuse buccale et des lèvres.

Encycl Med Chir (Paris) Stomatologie; 22-045-K10, 1997.

136. PIETTE E.

Pathologie de la langue.

In: PIETTE, REYCHLER, eds. Traité de pathologies buccale et maxillo-faciale.

Bruxelles : De Boeck Université, 1991 : 913-971.

137. PIETTE E.

Pathologie des lèvres.

In: PIETTE, REYCHLER, eds. Traité de pathologies buccale et maxillo-faciale.

Bruxelles: De Boeck Université, 1991: 865-911.

138. PILLAI KR, KANNAN S, KOSHY P et coll.

Scanning electron microscopy of different types of oral leukoplakia: comparison with normal and malignant oral mucosa.

Oral Oncol Eur J Cancer 1994;**30B**:400-404.

139. PINDBORG JJ.

Atlas des maladies de la muqueuse buccale.

Paris : Masson, 1995.

140. PRIGNOT J.

Le tabac sans fumée.

Louvain Med 1990;**109**:773-777.

141. RAVINA A, FICARRA G, CHIODO M et coll.

Relationship of circulating CD4+ T-lymphocytes and p24 antigenemia to the risk of developing AIDS in HIV-infected subjects with oral hairy leukoplakia.

J Oral Pathol Med 1996;**25**(3):108-111.

142. REGEZI JA, SCIUBBA JJ et JORDAN RCK.

Oral pathology.

In: REGEZI et coll, Oral & Maxillofacial Pathology: Clinical-Pathologic Correlations. 4è ed.

Philadelphia : W.B. Saunders, 2003.

143. REIBEL J, CLAUSEN H et DABELSTEEN E.

Staining patterns of human pre-malignant oral epithelium and squamous cell carcinomas by monoclonal anti-keratin antibodies.

Acta Pathol Microbiol Immunol Scand 1985;**93**[A]:323-330.

144. REIBEL J.

Prognosis of oral pre-malignant lesions, significance of clinical, histopathological and molecular characteristics.

Crit Rev Oral Biol Med 2003;**14**(1):47-62.

145. REYCHLER H.

Hyperplasies, pseudonéoplasmes et néoplasmes muqueux et cutanés.

In : PIETTE , REYCHLER eds. Traité de pathologies buccale et maxillo-faciale.

Bruxelles : De Boeck Université, 1991:487-515.

146. RODRIGUEZ-PEREZ I et BANOCZY J.

Oral leukoplakia. A histopathological study.

Acta Morphol Acad Sci Hung 1982;**30**(3):289-298.

147. ROMANO V, BOSCO P, ROCCHI M et coll.

Chromosomal assignments of human type I and type II cytokeratin genes to different chromosomes.

Cytogenet Cell Genet 1988;**48**(3):148-151.

148. RUGG E, MAGEE G, WILSON N et coll.

Identification of two novel mutations in keratin 13 as the cause of white sponge naevus.

Oral Dis 1999;**5**(4):321-324.

149. RUGG EL, MCLEAN WH, ALLISON WE et coll.

A mutation in the mucosal keratin K4 is associated with oral white sponge nevus.

Nat Genet 1995;**11**(4):450-452.

150. SADEGHI EM et WITKOP CJ.

Ultrastructural study of hereditary benign intraepithelial dyskeratosis.

Oral Surg 1977;**44**:567-577.

151. SAKUNTABHAI A, RUIZ-PEREZ V, CARTER S et coll.

Mutations in ATP2A2, encoding a Ca²⁺ pump, cause Darier disease.

Nat Genet 1999;**21**(3):271-277.

152. SALGO MG, SQUADRITO GL et PRYOR WA.

Peroxynitrite causes apoptosis in rat thymocytes.

Biochem Biophys Res Commun 1995;**29**:424-428.

153. SAMSON J et KUFFER R.

Syndrom d'immunodéficience acquise (SIDA) et infection à VIH en stomatologie.

Encycl Med Chir (Paris), Stomatologie ; 22-046-A15, 1990.

154. SAMSON J, DURAN D et CARREL JP.

Lésions précancéreuses et précurseurs du carcinome épidermoïde de la cavité buccale.

Réal Clin 1999;**10**(3):373-387.

155. SAURAT JH.

Dermatologie et infections sexuellement transmissibles. 4^e éd.

Paris : Masson, 2004.

156. SAWAF MH, OUHAYOUM JP, SHABANA AHM et coll.

Cytokeratin expression in human tongue epithelium.

Am J Anat 1990;**189**:155–166.

157. SAWANT SS, NARESH KN, D'CRUZ A et coll.

Demonstration of cytokeratin-5 non-expression in tobacco related oral carcinogenesis-use of reverse transcriptase polymerase chain reaction as a sensitive assay.

Oral Oncol 2003;**39**(8):789-795.

158. SCHEMAN AJ, RAY DJ, WITKOP CJ JR et coll.

Hereditary mucoepithelial dysplasia. Case report and review of the literature.

J Am Acad Dermatol 198;**21**(2 Pt 2):351-357.

159. SCHIDT M, HALBERG P et HENTZER B.

A clinical study of 32 patients with oral discoid lupus erythematosus.

Int J Oral Surg 1978;**7**:85-94.

160. SCULLY C, BEYLI M, FERREIRO MC et coll.

Update on oral lichen planus: etiopathogenesis and management.

Crit Rev Oral Biol Med 1998; **9**:86–122.

161. SCULLY C.

Leukoplakia, Oral.

<http://www.emedicine.com/derm/topic227.htm>.

162. SHABANA AHM, OUHAYOUN JP, SAWAF MH et coll.

A comparative biochemical and immunological analysis of cytokeratin patterns in the oral epithelium of the miniature pig and man.

Arch Oral Biol 1989;**34**(4):249-259.

163. SHETH PD et YOUNGBERG GA.

Pathologic case: a 30 year old man with a white plaque in the oral mucosa.

Arch Pathol Lab Med 2004;**128**:e17-e18.

164. SHIBUYA Y, ZHANG J, YOKOO S et coll.

Constitutional mutation of keratin13 gene in familial white sponge naevus.

Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2003;**96**(5):561-565.

165. SILVERMAN S et GORSKY M.

Proliferative verrucous leukoplakia. A follow-up study of 54 patients.

Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 1997;**84**:154-157.

166. SILVERMAN S JR, GORSKY M et LOZADA F.

Oral leukoplakia and malignant transformation: a follow-up study of 257 patients.

Cancer 1984;**53**:563-568.

167. SIVAPATHASUNDHARAM B et SHIFA S.

Oral verruca vulgaris: report of a rare case.

Indian J Dent Res 2004;**15**(1):32-34.

168. SU L, MORGAN PR et LANE EB.

Keratin 14 and 19 expression in normal, dysplastic and malignant oral epithelia. A study using in situ hybridization and immunohistochemistry.

J Oral Pathol Med 1996;**25**:293-301.

169. SU L, MORGAN PR et LANE EB.

Protein and mRNA expression of simple epithelial keratins in normal, dysplastic, and malignant oral epithelia.

Am J Pathol 1994;**145**:1349-1357.

170. SU L, MORGAN PR, THOMAS JA et coll.

Expression of keratin 14 and 19 mRNA and protein in normal oral epithelia, hairy leukoplakia, tongue biting and white sponge naevus.

J Oral Pathol Med 1993;**22**(4):183-189.

171. SUN TT, EICHNER R, SCHERMER A et coll.

Classification, expression and possible mechanisms of evolution of mammalian epithelial keratins: A unifying model.

In: AEISNE, VAN DER WOUED, TOPP, WATSON, eds. Transformed phenotypes: Cancer Cells. Volume1.

New York: Cold Spring Harbour Laboratory, 1984:169-176.

172. SYRJANEN S.

Human papillomavirus infections and oral tumors.

Med Microbiol Immunol 2003;**192**(3):123-128.

173. SZPIRGLAS H et BEN SLAMA L.

Pathologie de la muqueuse buccale. Encyclopédie Médico Chirurgicale
Paris : Elsevier, 1999.

174. TEN CATE AR.

Oral mucosa

In: TEN CATE eds. Oral histology: Development, structure and function, 5^e ed.

St Louis : Mosby, 1998 : 345-385.

175. TERRINONI A, CANDI E, ODDI S et coll.

A glutamine insertion in the 1A alpha helicoidal domain of the keratin 4 gene in a familial case of white sponge naevus.

J Invest Dermatol 2000;**114**(2):388-391.

176. TERRINONI A, RUGG EL, LANE EB et coll.

A novel mutation in the keratin13 gene causing oral white sponge naevus.

J Dent Res 2001;**80**(3):919-923.

177. TRIANTOS D, PORTER SR, SCULLY C et coll.

Oral hairy leukoplakia: clinicopathologic features, pathogenesis, diagnosis, and clinical significance.

Clin Infect Dis 1997;**25**(6):1392-1396.

178. TSUKITA S, FURUSE M et ITOH M.

Multifunctional strands in tight junctions.

Nat Rev Mol Cell Biol 2001;**2**(4):285-293.

179. VAIDYA MM, BORGES AM, PRADHAN SA et coll.

Altered keratin expression in buccal mucosal squamous cell carcinoma.

J Oral Pathol Med 1989;**18**:282-286.

180. VAIDYA MM, BORGES AM, PRADHAN SA et coll.

Cytokeratin in squamous cell carcinomas of the tongue and alveolar mucosa.

Oral Oncol Eur J Cancer 1996;**32B**:333-336.

181. VAIDYA MM, SAWANT SS, BORGES AM et coll.

Cytokeratin expression in precancerous lesions of the human oral cavity.

Oral Oncol 1998;**34**:261-264.

182. VAILLANT L et GOGA D.

Dermatologie buccale.

Paris : Doin, 1997.

183. VAN DER WAAL I et AXELL T.

Oral leukoplakia: a proposal for uniform reporting.

Oral Oncol 2002;**38**(6):521-526.

184. VESPER M, RIETHDORF S, CHRISTOPH E et coll.

Detection of human papillomavirus (HVP)-DNA in oral manifestation of lichen planus.

Mund Kiefer Gesichtschir 1997;**1**:146-149.

- 185. VIGNESWARAN N, PETERS KP, HORNSTEIN OP et coll.**
Comparison of cytokeratin, filaggrin and involucrin profiles in oral leukoplakias and squamous carcinomas.
J Oral Pathol Med 1989;**18**:377-390.
- 186. VINCENT SD, FOTOS PG, BAKER KA et coll.**
Oral lichen planus: the clinical, historical, and therapeutics features of 100 cases.
Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1990;**70**:165-171.
- 187. VUCKOVIC N, BOKOR-BRATIC M et VUCKOVIC D.**
Histological characteristics of oral leukoplakia.
Med Pregl 2004;**57**(3):140-143.
- 188. WALLING DM, CLARK NM, MARKOVITZ DM et coll.**
Epstein-Barr virus coinfection and recombination in non-human immunodeficiency virus-associated oral hairy leukoplakia.
J Infect Dis 1995;**171**(5):1122-1130.
- 189. WALLING DM, PERKINS AG, WEBSTER-CYRIAQUE J et coll.**
The Epstein-Barr virus EBNA-2 gene in oral hairy leukoplakia: strain variation, genetic recombination, and transcriptional expression.
J Virol 1994;**68**(12):7918-7926.
- 190. WEIBEL ER, KISTLER GS et SCHERLE VP.**
Practical stereologic methods on morphometric cytology.
J Cell Biol 1966;**30**:23-34.
- 191. WINN DM.**
Surveillance of knowledge about cancer associated with smokeless tobacco use.
In: Smokeless tobacco on health. An international perspective.
US Department of Health and Human Service, National Institute of Health, 1992:11-17.

192. WITKOP CJ JR, WHITE JG, SAUK JJ JR et coll.

Clinical, histologic, cytologic, and ultrastructural characteristics of the oral lesions from hereditary mucoepithelial dysplasia. A disease of gap junction and desmosome formation. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1978;**46**(5):645-657.

193. WORLD HEALTH ORGANISATION

Collaborating centre for oral precancerous lesions. Definition of leukoplakia and related lesions: an aid to studies on oral precancer.

Oral Surg Oral Med 1978;**46**:518-539.