

Année : 2007

N°:19

# **LES LÉSIONS PIGMENTÉES DE LA MUQUEUSE BUCCALE**

-----

THÈSE POUR LE DIPLOME D'ÉTAT DE  
DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE

*Présentée  
et soutenue publiquement par*

**JENSEN Matthieu**

Né le 8 juin 1979

*Le 18/04/2007 devant le jury ci-dessous*

Président : Monsieur le Professeur GIUMELLI B.

*Assesseur* : Monsieur le Professeur DANIEL A.

*Assesseur* : Monsieur le Docteur LAGARDE A.

*Assesseur* : Madame le Docteur TESSIER MH.

*Directeur de thèse* : Monsieur le Docteur SOUEIDAN A.

## TABLE DES MATIERES

1.1. CLASSIFICATION DES MUQUEUSES BUCCALES.....	7
1.1.1. Les muqueuses bordantes ou de recouvrement.....	7
1.1.2. Les muqueuses masticatrices.....	8
1.1.3. La muqueuse spécialisée .....	11
1.2. ORGANISATION GÉNÉRALE DES MUQUEUSES ORALES .....	13
1.2.1. L'épithélium malpighien.....	13
1.2.2. La jonction épithélio-conjonctive.....	20
1.2.3. Le chorion.....	22
1.2.4. La sous-muqueuse.....	24
2.1. ORIGINE EMBRYOLOGIQUE (MÉLANOCYTOGÈNE).....	25
2.2. MICROSCOPIE PHOTONIQUE.....	26
2.2.1. Colorations standard.....	26
2.2.2. Immunohistochimie.....	27
2.3. MICROSCOPIE ELECTRONIQUE.....	27
2.4. ADHÉSION ET MOBILITÉ MÉLANOCYTAIRE.....	28
2.5. LES MÉLANOSOMES.....	28
2.5.1. Biogenèse des mélanosomes.....	28
2.5.2. Les différents types de mélanosomes.....	30
2.5.3. Transport, Translocation et Dégradation .....	31
2.6. MÉLANOGENÈSE.....	34
2.6.1. Principaux types de mélanine.....	34
2.6.2. Différences entre Eumélanines et Phæomélanines.....	35
2.6.3. Biosynthèse des mélanines et contrôle enzymatique de la mélanogenèse.....	35
2.6.4. Régulation de la mélanogenèse.....	39
2.6.5. Rôles physiologiques des mélanines cutanées et muqueuses.....	42
3.1. EXEMPLE DE LÉSION PIGMENTÉE UNIQUE D'ORIGINE INTRINSÈQUE : LE MÉLANOME MUQUEUX ORAL.....	49
3.1.1. Epidémiologie.....	49
3.1.2. Localisations.....	51
3.1.3. Aspects Cliniques.....	52
3.1.4. Histologie.....	54
3.1.5. Classifications.....	57
3.1.6. Evolution.....	63
3.1.7. Pronostic.....	64
3.2. LES AUTRES LÉSIONS PIGMENTÉES D'ORIGINE INTRINSÈQUE .....	68
3.2.1. Lésion pigmentée unique.....	68
3.2.2. Les lésions pigmentées multiples ou diffuses.....	79
4.1. LES CAUSES MÉDICAMENTEUSES OU TOXIQUES.....	102
4.1.1. Les antipaludéens de synthèse.....	102
4.1.2. Les antiarythmiques.....	104
4.1.3. La minocycline.....	105
4.1.4. L'AZT .....	106
4.1.5. La clofazimine .....	107
4.1.6. Les phénothiazines.....	107
4.1.7. Les antitumoraux.....	107
4.1.8. Les œstrogénostatifs.....	109
4.1.9. La chlorhexidine.....	109
4.1.10. L'érythème pigmenté fixe.....	110
4.1.11. La langue noire villosité.....	111
4.2. LES TATOUAGES MUQUEUX.....	113
4.2.1. Les tatouages esthétiques.....	114
4.2.2. L'identification et la thérapeutique.....	116
4.2.3. La pigmentation accidentelle par inclusion et le tatouage à l'amalgame.....	116
4.2.4. L'électrogalvanisme.....	119



## INTRODUCTION

La pigmentation est l'accumulation normale ou pathologique d'un pigment dans un tissu. Par le terme pigment il faut entendre non seulement les pigments organiques endogènes solubles comme la mélanine, mais aussi les pigments exogènes, substances insolubles organiques ou minérales.

La couleur rosée de la muqueuse buccale est essentiellement due à l'hémoglobine contenue dans les vaisseaux sanguins du chorion, elle peut aussi dépendre de l'épaisseur et du degré de kératinisation de l'épithélium.

Nous nous intéresserons d'abord à la physiologie de la pigmentation mélanique qui repose essentiellement sur les mélanocytes, cellules hautement différenciées situées dans la couche basale de l'épithélium et qui sont les seules cellules capables de synthétiser le pigment qu'est la mélanine. Cette cellule dendritique comporte un organe spécifique, le mélanosome. Avec les kératinocytes, les mélanocytes forment une véritable unité fonctionnelle.

La mélanogenèse est une succession d'étapes aboutissant à la synthèse de la mélanine, ce processus est fonction du déterminisme génétique mais il existe également un contrôle enzymatique et hormonal et une influence de facteurs extérieurs, tels les rayonnements ultraviolets A et B, sur le phénotype. La mélanine est responsable des colorations brunes et noires de l'épiderme, des muqueuses, des cheveux et de l'iris des yeux (85, 95).

Les anomalies quantitatives ou qualitatives de la pigmentation muqueuse sont dues à la présence anormale d'un pigment endogène ou exogène. Dans le cas d'une pigmentation endogène, on observe une augmentation du nombre des mélanosomes ou des mélanocytes, des migrations ou une décharge pigmentaire à un niveau donné de l'épithélium ou du chorion.

Dans ce travail, nous allons présenter dans la première partie les mécanismes physiologiques ou pathologiques de la pigmentation.

Dans la deuxième partie, nous nous intéresserons aux principales lésions pigmentées d'origine intrinsèque et extrinsèque de la cavité buccale.

Les lésions pigmentées de la muqueuse buccale tirent leur intérêt de leur relative fréquence, de leur contribution au diagnostic de certaines affections systémiques et parfois de leur évolutivité propre.

En particulier, le mélanome muqueux oral a une importance capitale de par sa gravité. En contraste avec le mélanome cutané, le mélanome muqueux oral est moins documenté. La raison majeure de ce manque d'études en est la rareté de cette entité maligne. Cette faible prévalence ne doit pas faire oublier cependant son caractère fatal puisque la moyenne de survie avoisine les deux ans (67).

L'amélioration du pronostic de toute lésion pigmentée suspecte passe dans tous les cas par un diagnostic précoce.

Le rôle du chirurgien dentiste est donc primordial puisqu'il est en première ligne dans le dépistage et le diagnostic des différentes lésions pigmentées de la cavité buccale.

Après un interrogatoire précis, l'examen systématique des muqueuses doit faire partie intégrante de la consultation du chirurgien dentiste au même titre que l'examen dentaire.

# 1.LES MUQUEUSES BUCCALES

(119)

Le terme de « muqueuse buccale » est largement répandu dans la littérature française plus que celui de « muqueuse orale » qui est plus commun dans la littérature anglo-saxonne (oral mucosa), c'est pourquoi nous utiliserons le terme de muqueuse buccale.

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

Les muqueuses buccales 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 aux muqueuses. D'autre part, des immunoglobulines (Ig) : IgA sérique, IgG et IgM, synthétisées par des 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 de l'épithélium.
- 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).

## 1.1.Classification des muqueuses buccales

Il existe différents types de muqueuses buccales en fonction des localisations anatomiques mais surtout de leurs fonctions. En effet, diverses parties de la muqueuse buccale 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 (17, 18, 88).

### 1.1.1.Les muqueuses bordantes ou de recouvrement

La muqueuse bordante couvre approximativement 60% de la cavité buccale.

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.



Figure 1: Plancher buccal d'après Szpirglas H et Ben Slama L dans Pathologie de la muqueuse buccale (p19) (115)

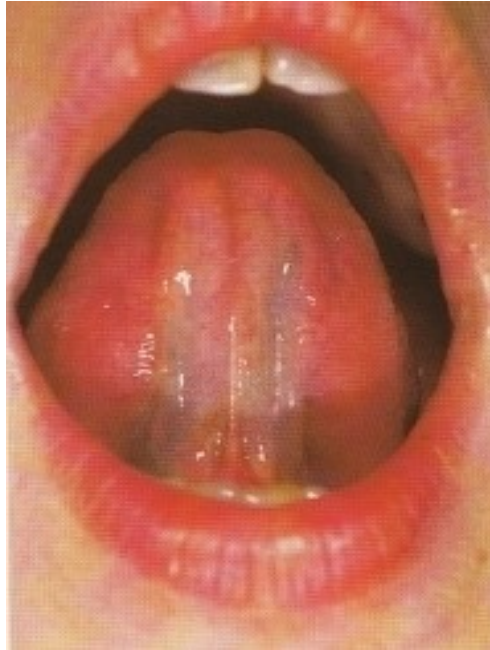


Figure 2: Face ventrale de la langue d'après Szpirglas H et Ben Slama L dans Pathologie de la muqueuse buccale (p19) (115)

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 plans musculaires ou osseux sous-jacents (26, 35, 115).

### 1.1.2. 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.





Figure 3 : Muqueuse du palais dur d'après Szpirglas H et Ben Slama L dans Pathologie de la muqueuse buccale (p20) (115)

A la palpation, les muqueuses masticatoires 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.

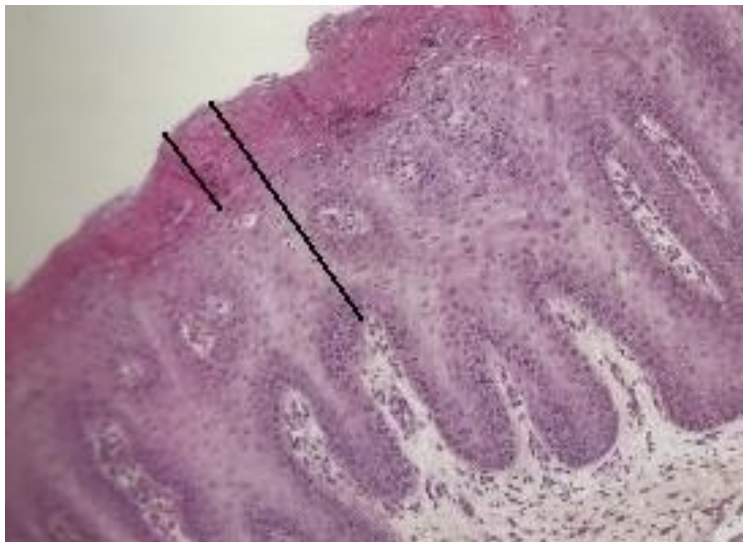
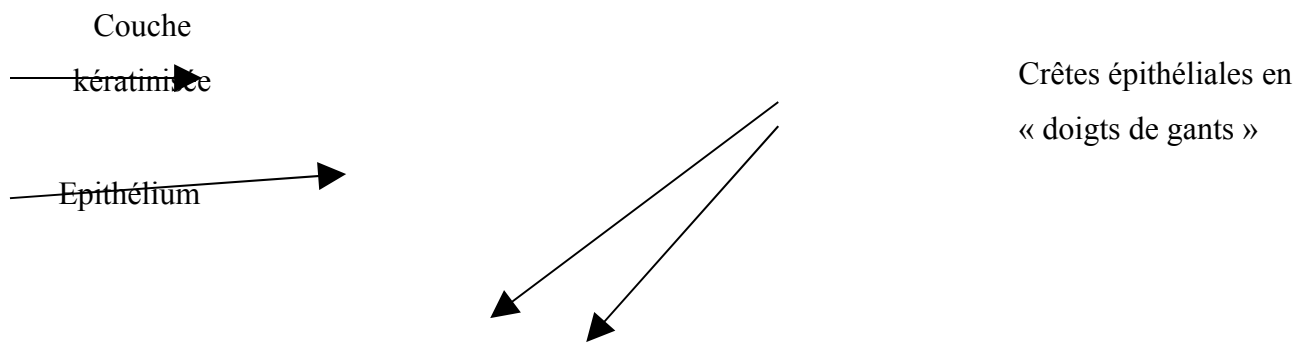


Figure 4: Histologie de la muqueuse masticatrice d'après Szpirglas H et Ben Slama L dans Pathologie de la muqueuse buccale (p21) (115).

Le tissu conjonctif ou chorion repose directement sur le périoste des corticales et du 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 (17, 18, 35, 88, 26, 115).

### 1.1.3.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.

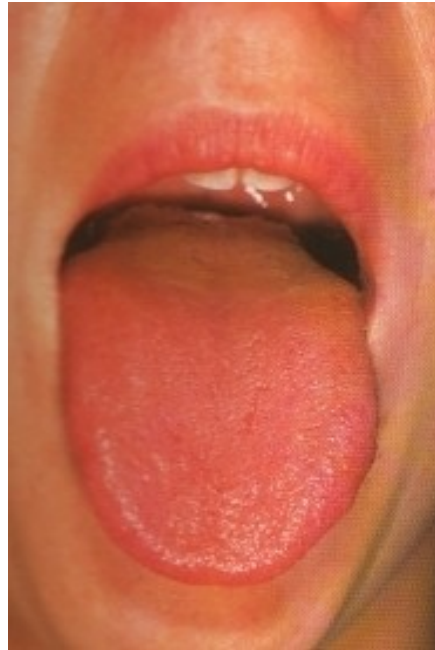


Figure 5: Face dorsale de la langue d'après Szpirglas H et Ben Slama L dans Pathologie de la muqueuse buccale (p19) (115)

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, dont certaines sont 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 au niveau du dôme des papilles fongiformes.
- Les papilles caliciformes : 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 situent en groupe sur les bords postéro-latéraux de la langue, en avant du V formé par les papilles caliciformes, elles ont une forme de feuille. Ces papilles possèdent des bourgeons du goût juste sous la surface et répondent essentiellement à l'acidité (17, 18, 35, 88, 115).

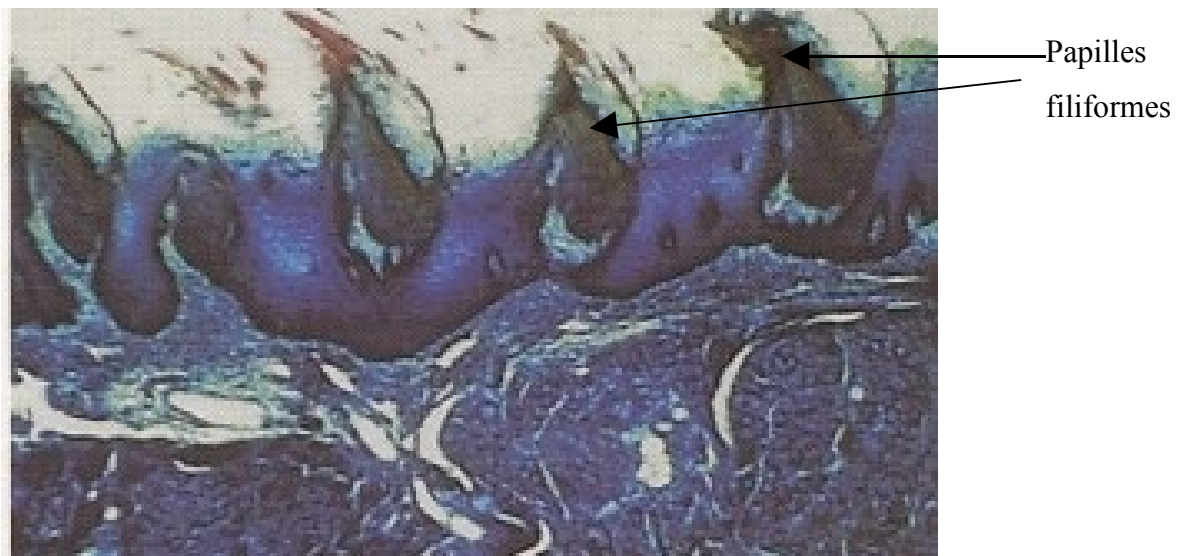


Figure 6 : Histologie de la muqueuse du dos de la langue d'après Szpirglas H et Ben Slama L dans Pathologie de la muqueuse buccale (p21) (115)

## 1.2.Organisation générale des muqueuses orales

Les muqueuses orales s'organisent en différentes couches. Elles se composent d'un épithélium qui repose sur 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.

### 1.2.1.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.

#### 1.2.1.1Organisation cellulaire des épithélia

Afin de mieux comprendre les manifestations histopathologiques exposées par la suite, il apparaît nécessaire de décrire précisément les caractéristiques histologiques des muqueuses buccales, et plus particulièrement l'organisation des épithélia.

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.

#### *iOrganisation 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 (7, 8, 26, 38, 100, 115, 119).

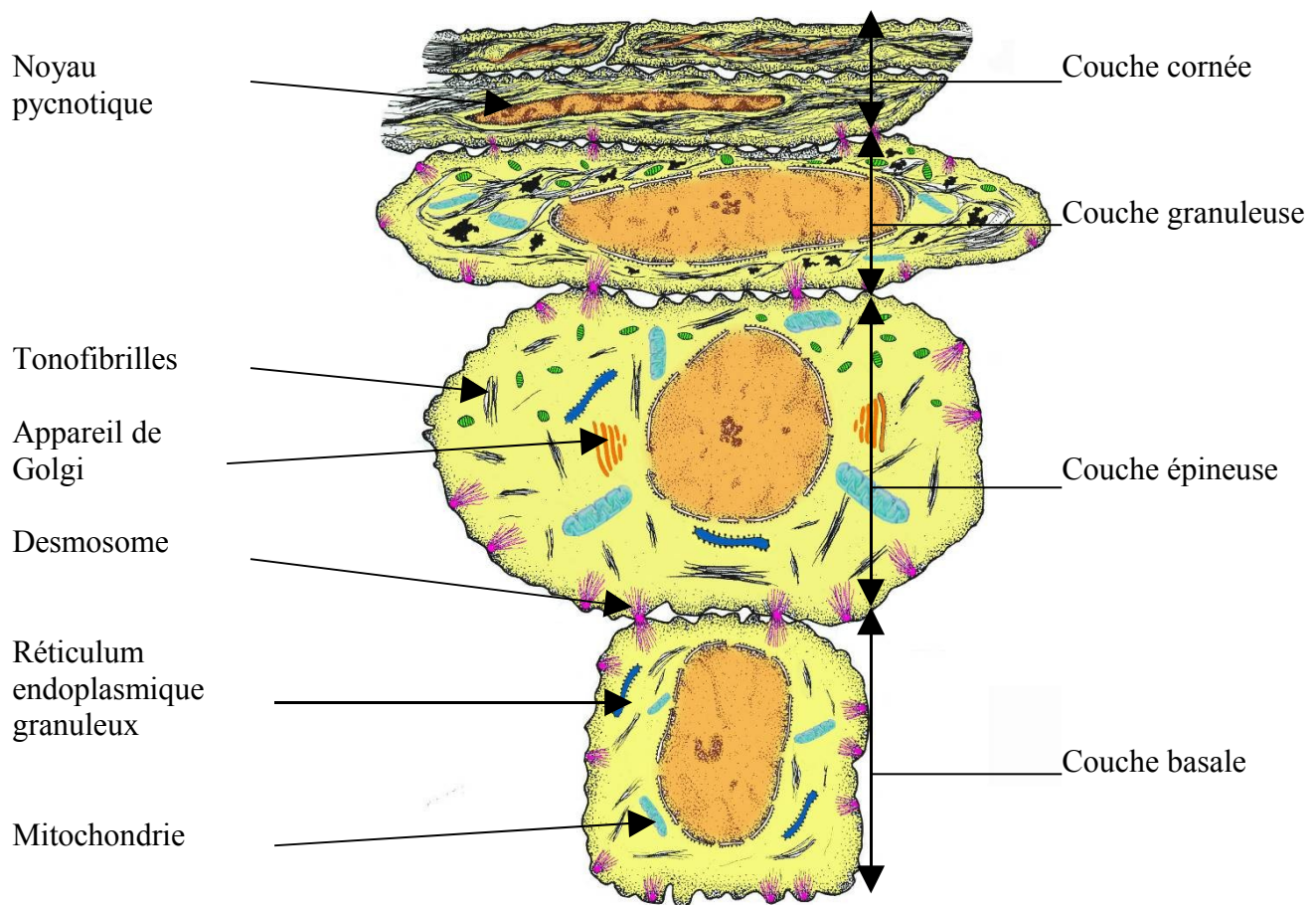


Figure 7: Schéma d'épithélium kératinisé d'après Squier CA, in Ten Cate (p357) (119)

## ii 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 (26, 100, 115, 119).

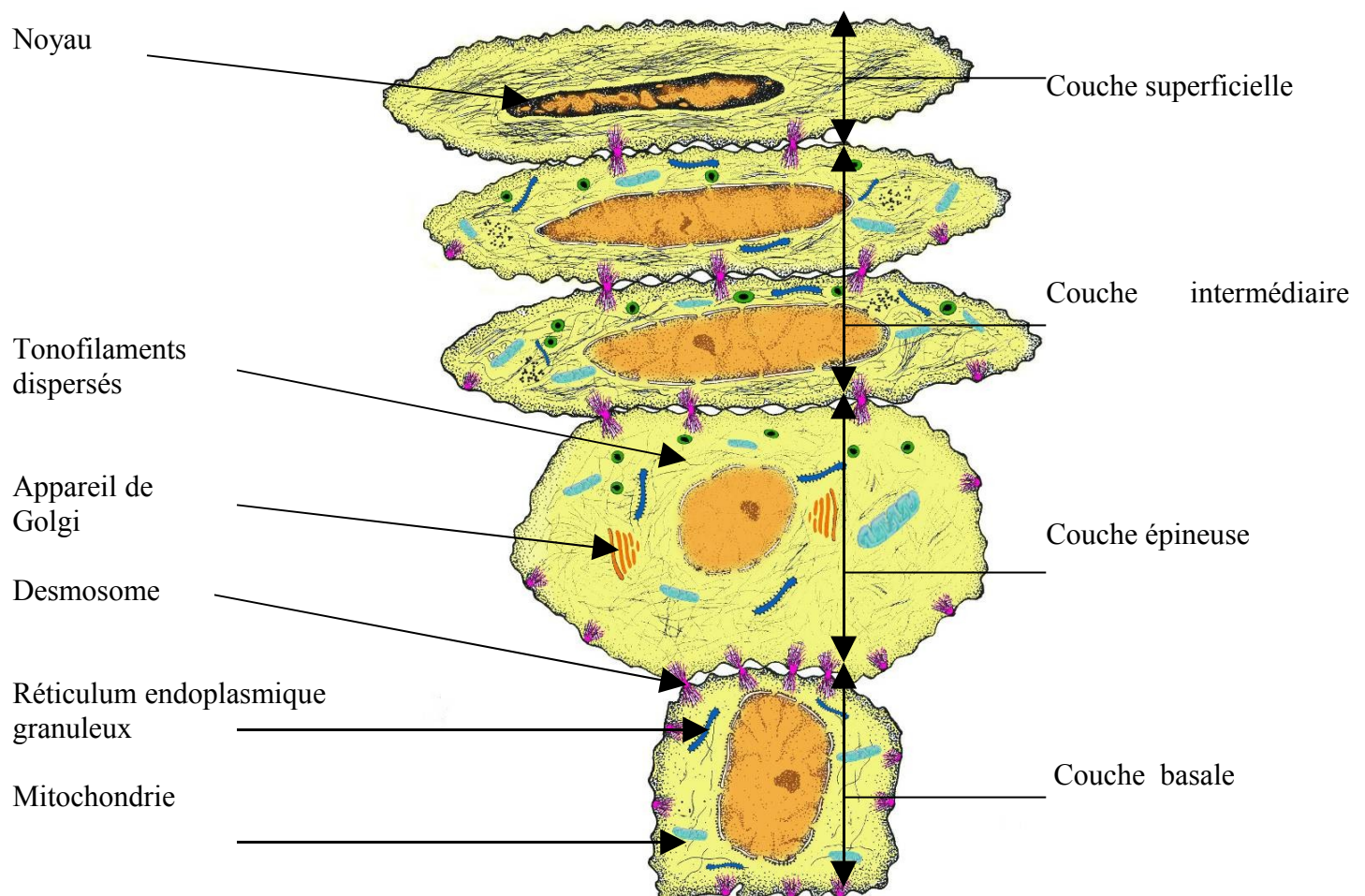


Figure 8 : Schéma d'épithélium non kératinisé d'après Squier CA, in Ten Cate (p358) (119)



### 1.2.1.2 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. 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.

Le cytosquelette des kératinocytes se compose de microfilaments (actine), de microtubules (tubuline) et de filaments intermédiaires. Les filaments intermédiaires, ou tonofilaments, sont des protéines fibreuses synthétisées par les ribosomes et regroupées en cinq classes. La classe I désigne les cytokératines acides et la classe II désigne les cytokératines basiques. La classe III regroupe la vimentine, la desmine, et la GFAP (« Glial Fibrillary Acidic Protein »). La classe IV rassemble les neurofilaments. Enfin la classe V réunit les lamines.

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 (6, 7, 8, 12, 17, 37, 38, 88, 115).

Les kératinocytes participent à la pigmentation orale en accueillant par transferts intercellulaires les mélanosomes contenant la mélanine à partir des mélanocytes.

### 1.2.1.3 Les cellules non kératinocytes

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

### *Les mélanocytes*

La description détaillée des mélanocytes fera l'objet d'un chapitre entier, nous ne parlerons ici que de la distribution des mélanocytes dans les muqueuses buccales saines.

Les mélanocytes font partie du groupe des cellules non kératinocytes, ils ont pour origine la crête neurale depuis laquelle ils migrent vers leurs territoires cibles au cours de l'embryogenèse.

Les mélanocytes sont localisés dans la couche basale de l'épithélium. La quantité moyenne de mélanocytes présents dans la muqueuse buccale est d'environ 1500/mm<sup>2</sup> et l'on considère que les mélanocytes représentent en moyenne 1 à 8 % des cellules de l'assise basale de l'épithélium de la muqueuse (109, 119).

Dans la gencive les mélanocytes peuvent être retrouvés avec un ratio de 1 mélanocyte pour 15 kératinocytes. Ce qui est légèrement inférieur au ratio de la peau. En outre dans la muqueuse leur activité est réduite. Chaque mélanocyte peut établir un contact avec environ 30 à 40 kératinocytes au maximum.

La pigmentation d'origine mélanocytaire de la muqueuse buccale n'est pas constante ou tout du moins elle n'est pas uniforme.

La gencive est le tissu intra oral le plus pigmenté. La localisation la plus fréquente est la gencive attachée (27,5%) suivie par ordre décroissant par la gencive papillaire, la gencive marginale et la muqueuse alvéolaire. La prévalence de la pigmentation gingivale est supérieure sur la partie vestibulaire de la gencive que sur les parties palatines et linguales des arcades.

Les mélanocytes sont présents de façon constante au niveau des différents sites des muqueuses buccales ; ainsi les différences de pigmentations observées entre les individus ne dépendent pas du nombre de mélanocytes mais plutôt de leur activité (7, 8, 17, 33, 37, 46, 67, 115).

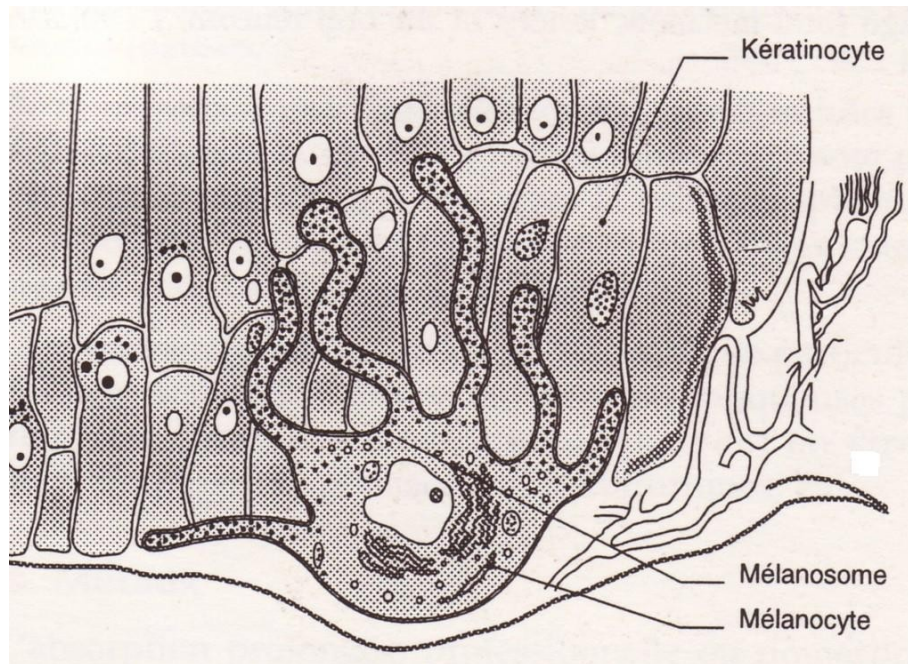


Figure 9: Schéma d'un mélanocyte dans l'épithélium buccal d'après Szpirglas H et Ben Slama L dans Pathologie de la muqueuse buccale (p21) (115)

### *ii Les cellules de Merkel*

Les cellules de Merkel sont issues de la crête neurale, elles 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 (7, 8, 12, 37, 115).

### *iii 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 buccal durant l'embryogenèse.

Elles se localisent généralement au niveau de la couche suprabasale 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 (7, 8, 12, 17, 37, 115).

#### *iv 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 (7, 8, 17).

#### 1.2.2. 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 crêtes épithéliales et de papilles conjonctives par unité de surface, comparativement aux muqueuses de recouvrement (59).

### 1.2.2.1 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* est une zone claire de 45 nanomètres d'épaisseur, elle 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 constitués de filaments très fins traversant la *lamina lucida*.

La *lamina densa* est une couche de matériel granulo-filamenteux de 50 nanomètres d'épaisseur, elle 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. Des fibrilles de collagène parcourent ces boucles et s'enchâssent dans la *lamina densa* pour former un attachement flexible (6, 7, 8, 12, 17, 38).

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 se composent de collagène de type VII et sont enrubannées par du collagène de type I et III (6, 7, 8, 12, 17, 38).

### 1.2.3.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 extracellulaire (7, 8, 12, 17).

#### 1.2.3.1Les 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 extracellulaire.

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 (7, 12, 17).

#### 1.2.3.2 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 (7, 8, 12, 17).

### 1.2.3.3 La matrice extracellulaire

La matrice extracellulaire 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.

### 1.2.4. 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 (7, 8, 12, 17, 18).



## **2.LES MELANOCYTES**

La pigmentation orale existe chez tous les êtres humains. Il n'y a pas de différences significatives entre les hommes et les femmes. Cependant l'intensité et la distribution de la pigmentation de la muqueuse buccale est variable, pas seulement entre les ethnies, mais aussi entre différents individus de même ethnie et avec différentes localisations dans la bouche. La pigmentation physiologique est génétiquement déterminée, le degré de pigmentation est partiellement lié aux stimulations mécaniques, chimiques et physiques. Chez les personnes à peau sombre, la pigmentation orale est augmentée, mais il n'y a pas de différence au niveau du nombre de mélanocytes entre les individus à peau claire et ceux à peau plus sombre. La variation est en fait liée à la différence d'activité des mélanocytes (33).

### **2.1.Origine embryologique (mélanocyto-genèse)**

Les mélanocytes ont pour précurseurs les mélanoblastes, cellules dérivées des crêtes neurales. Les crêtes neurales sont deux structures transitoires situées à la partie dorsale du tube neural, d'où dérivent, outre les mélanocytes, plusieurs lignées cellulaires, telles que des cellules de soutien du système nerveux, certains neurones, les cellules de la médullosurrénale et certaines cellules mésenchymateuses du squelette facial. Ces cellules ont des précurseurs communs totipotents qui se différencient progressivement durant leur migration des crêtes neurales jusqu'à leur territoire cible.

Ces précurseurs quittent les crêtes neurales par sa partie postérieure et se dirigent vers une « zone d'attente » située en arrière de la partie dorsale des somites en formation. La plupart des cellules vont ensuite migrer à la face interne des somites selon une voie ventro-médiale. Seuls les mélanoblastes empruntent un trajet différent et cheminent selon une voie dorso-latérale entre l'ectoderme et le dermomyotome (7, 46, 85).

Dès la huitième semaine de la vie embryonnaire chez l'homme, les mélanoblastes vont proliférer et vont alors rapidement se différencier en mélanocytes matures, avec apparition

d'expansions cytoplasmiques, appelées dendrites mélanocytaires, et avec début de synthèse des mélanines.

En empruntant des voies de migration identiques, des mélanoblastes vont aussi coloniser certaines structures oculaires (choroïde, stroma ciliaire et irien), auditives (organe vestibulaire, strie vasculaire du canal cochléaire) et nerveuses (leptoméninges). Seuls les mélanocytes de l'épithélium pigmenté de la rétine, qui dérivent de l'ectoderme neuronal de la partie antérieure du tube neural, empruntent une voie différente (8, 17, 93, 95, 119).

## 2.2.Microscopie Photonique

### 2.2.1.Colorations standard

Les mélanocytes sont facilement identifiables en microscopie optique, ils apparaissent comme des cellules claires et globuleuses localisées dans l'assise basale des muqueuses buccales avec un petit noyau dense coloré en bleu violet par l'hématoxyline.

Les mélanines, synthétisées dans les mélanosomes, sont fortement argentaffines, d'où l'utilisation de colorations argentiques (coloration de Fontana) qui colorent chimiquement les mélanines en noir, rendant les dendrites mélanocytaires fortement visibles car elles contiennent la majorité des mélanosomes.

La dihydroxyphénylalanine (DOPA)-réaction est une autre technique de visualisation des mélanocytes qui consiste à incuber les tissus dans une solution de DOPA pour stimuler la production de mélanines, cette réaction doit être réalisée sans fixation préalable de la pièce ; il s'agit en fait d'une réaction enzymatique calquée sur la formation physiologique de mélanine.

La DOPA est alors transformée en DOPA-mélanine colorée en noir aux endroits où la tyrosinase est présente. Les mélanocytes apparaissent sous la forme de cellules dendritiques brunes ou noires possédant des prolongements cytoplasmiques s'insinuant vers le haut entre les kératinocytes des assises supra-basales (37, 46, 85, 95).

### 2.2.2.Immunohistochimie

Les mélanocytes sont spécifiquement reconnus grâce à l'expression de l'antigène Melan-A/MART-1, de la tyrosinase et de TRP-1 (Tyrosinase Related Protein 1). Les mélanocytes expriment aussi de façon constitutive la protéine S100ab et la vimentine.

Toutes ces protéines servent pour les techniques d'immuno-marquages qui, après révélation, rendent visibles les mélanocytes parmi les kératinocytes de l'épithélium (37, 85).

### 2.3.Microscopie Electronique

Le cytoplasme du mélanocyte est plus clair que celui des autres cellules épithéliales et contient un appareil de Golgi souvent bien développé et de nombreuses lamelles ergastoplasmiques siégeant dans le corps cellulaire.

Il existe aussi un réseau abondant de microtubules disposés parallèlement au grand axe des dendrites mélanocytaires.

Le noyau des mélanocytes est en général bien arrondi, contenant une chromatine fine et un nucléole bien visible.

Les mélanocytes se distinguent des kératinocytes par les caractères suivants:

- absence de tonofilaments,
- absence de desmosomes
- présence d'un organite spécifique, le mélanosome.

Le mélanosome est un parent des lysosomes et des granules des plaquettes sanguines, à l'intérieur duquel sont fabriquées les mélanines.

La microscopie électronique permet de reconnaître le degré de maturation des mélanosomes en observant leur ultrastructure. Entouré d'une membrane lipidique, la forme du mélanosome est constante pour une espèce et un type cellulaire donné, elle varie d'arrondie à allongée (37, 85).

## 2.4.Adhésion et mobilité mélanocytaire

Le positionnement des mélanocytes dans l'épithélium est stabilisé par des interactions avec les kératinocytes et certains constituants de la membrane basale. La cadhérine E semble jouer un rôle important dans les interactions mélanocyte-kératinocyte. Plusieurs intégrines interviennent aussi dans les interactions mélanocytes-composants de la membrane basale.

L'expression des intégrines par les mélanocytes est restreinte à certains isotypes particuliers, en particulier  $\alpha v\text{-}\beta 1$  et  $\alpha 3\text{-}\beta 1$ . Ceci suggère des interactions étroites avec certains composants de la membrane basale, comme la laminine 5, le collagène et la fibronectine.

Enfin, comme les fibroblastes et les kératinocytes, les mélanocytes sont capables in vitro de synthétiser certains composants protéiques de la matrice extracellulaire (17, 85, 93, 95, 125).

## 2.5.Les mélanosomes

Durant la mélanogenèse, les mélanosomes subissent une maturation morphologique et sont transportés vers l'extrémité des dendrites mélanocytaires. Ils sont ensuite transférés aux kératinocytes, où ils sont digérés et leur contenu dispersé. Le nombre de mélanosomes renseigne sur le degré d'activité des mélanocytes.

### 2.5.1.Biogenèse des mélanosomes

La synthèse des mélanines s'effectue dans les mélanosomes, organites cytoplasmiques spécifiques des mélanocytes appartenant à la lignée lysosomiale.

La biosynthèse des mélanosomes est un processus complexe qui se déroule dans la région périnucléaire des mélanocytes : les mélanosomes matures de stades III et IV résultent de la fusion de prémélanosomes (mélanosomes stades I et II), contenant les protéines de structure spécifiques des mélanosomes, avec des vésicules recouvertes de clathrine en

provenance directe du trans-Golgi et qui transportent la machinerie enzymatique de la mélanogenèse (tyrosinase, TRP1, TRP2).

Les prémélanosomes se forment à partir d'endosomes particuliers, les « endosomes recouverts », qui semblent dériver des endosomes précoces (issu de l'invagination de la paroi membranaire) et correspondre à une forme intermédiaire entre endosomes précoces et tardifs.

La formation des prémélanosomes se fait par enrichissement progressif des «endosomes recouverts» en protéines structurales des mélanosomes (telles que pmel-17 et OA1). Celles-ci sont acheminées dans des vésicules dérivées de l'appareil trans-golgien vers les endosomes recouverts avec lesquels elles vont fusionner (66, 85).

D'autres vésicules, recouvertes de clathrine, issues elles aussi du trans-Golgi et transportant la machinerie enzymatique de la mélanogenèse, vont ensuite venir fusionner avec les prémélanosomes pour former les mélanosomes matures.

La synthèse des mélanines peut alors débuter. Les protéines spécifiques des mélanosomes proviennent donc toutes du trans-Golgi, mais sont incorporées aux mélanosomes par différentes voies, ce qui suppose la mise en jeu de mécanismes de tri et d'adressage propres à chacune de ces voies (36, 73, 93, 95, 104).

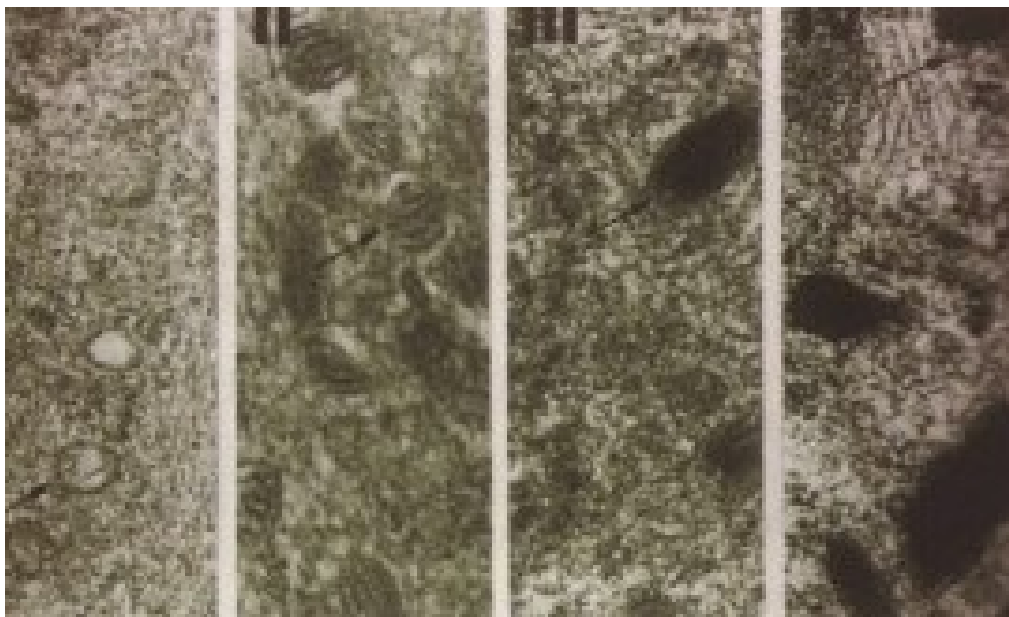


Figure 10 : Microscopie électronique : mélanosomes – stade I à IV d'après Szpirglas H et Ben Slama L dans Pathologie de la muqueuse buccale (p134) (115)

### 2.5.2. Les différents types de mélanosomes

Les mélanosomes ont une morphologie différente selon le type de pigments synthétisés : les eumélanosomes sont les plus répandus et synthétisent des eumélanines, les phæomélanosomes produisent eux des phæomélanines. Durant la synthèse des mélanines, les mélanosomes subissent une maturation morphologique classée schématiquement en quatre stades évolutifs selon l'aspect observé en microscopie électronique.

Les stades I et II correspondent à des prémélanosomes tandis que les stades III et IV correspondent à des mélanosomes matures (85, 93, 98, 100, 104).

#### 2.5.2.1 Les Eumélanosomes

- Stade I : vésicule sphérique limitée par une membrane et contenant un matériau granulaire fin ou filamenteux à forme hélicoïdale selon une périodicité de l'ordre de 20 nm.
- Stade II : structure ovoïde ou arrondie qui contient des filaments avec ou sans ponts croisés.
- Stade III : la structure interne est identique à celle des mélanosomes stade II, mais la synthèse des mélanines est active, ce qui se manifeste par l'apparition d'un matériau dense aux électrons sur la matrice filamenteuse.
- Stade IV : l'organite est ovalaire, opaque aux électrons et les structures internes se font complètement invisibles. Des « corps vésiculo-globulaires » clairs sont présents à la surface des mélanosomes où ils forment des protrusions localisées (3, 66, 85, 95, 99, 104).

#### 2.5.2.2 Les Phæomélanosomes

Il est aussi possible d'individualiser quatre types évolutifs de phæomélanosomes. Ils se distinguent des eumélanosomes par une morphologie arrondie jusqu'au stade IV, une absence de matrice filamenteuse, et une mélanisation prenant place à l'intérieur de microvésicules, qui vont peu à peu s'obscurcir, conférant au final à l'organite un aspect granuleux irrégulier (3, 66, 85, 93, 95, 104).

	Eumélanosomes	Phæomélanosomes
<b>Forme</b>	Hélicoïdale	Sphérique
<b>Structure</b>	Lamellaire ou microvésiculeux ou microgranuleux	filamenteuse

Tableau 1: Différences morphologiques entre Eumélanosome et Phæomélanosomes

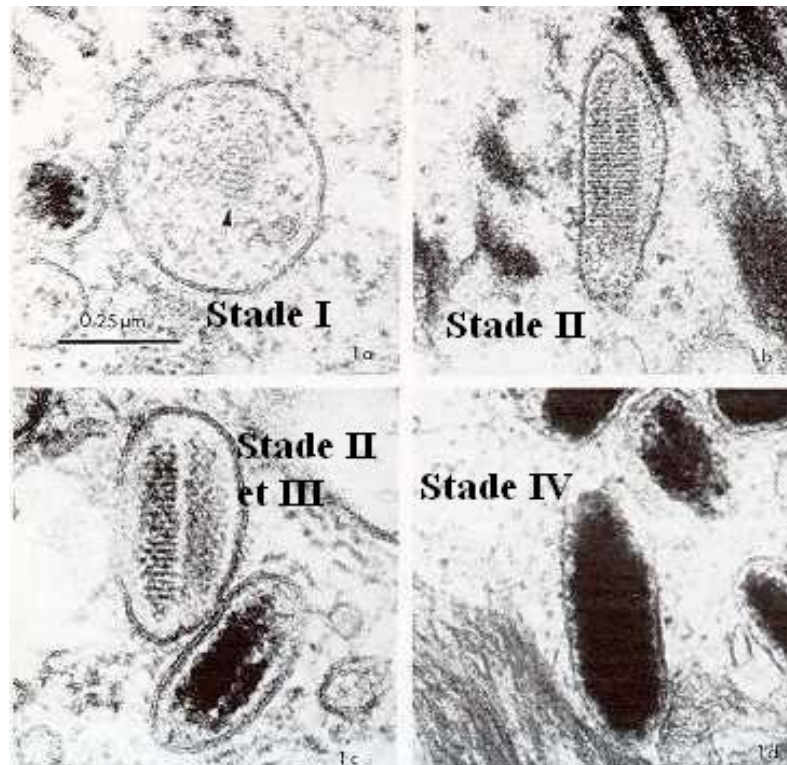


Figure 11: Mélanosomes à différents stades (document : OSSMAN I)

### 2.5.3. Transport, Translocation et Dégradation

#### 2.5.3.1 Transport des mélanosomes

Après leur synthèse dans la région périnucléaire, et tandis que s'élaborent en leur sein les mélanines, les mélanosomes vont être transportés vers l'extrémité des dendrites mélanocytaires. Les moteurs moléculaires impliqués dans les transports intracellulaires sont généralement le fait de l'actine et/ou la myosine, et les mélanosomes ne font pas exception.

Il s'agit d'un transport actif biphasique via le cytosquelette: les mélanosomes sont d'abord transportés de l'espace périnucléaire jusqu'à la partie distale du corps des dendrites par le réseau de microtubules, puis transférés jusqu'à la pointe de ces derniers via le cytosquelette d'actine (63, 95).

Deux moteurs moléculaires associés aux microtubules, la kinésine et la dynéine, participeraient respectivement au transport antérograde et rétrograde des mélanosomes dans le corps des dendrites.

Arrivés à la partie distale du corps des dendrites, les mélanosomes sont « capturés » par liaison à une myosine non conventionnelle, la myosine Va, qui assure ensuite, via le réseau d'actine, leur transport vers la pointe des dendrites. Une petite protéine G appelée Rab27a assurerait la liaison physique entre la myosine Va et les mélanosomes à l'extrémité des dendrites mélanocytaires. Cette liaison ferait intervenir une troisième molécule récemment identifiée, la mélanophiline qui jouerait un rôle de molécule adaptatrice en liant d'un côté Rab27 et de l'autre la myosine Va (3, 9, 25, 66, 85, 125).

#### 2.5.3.2 Translocation des mélanosomes aux kératinocytes

Après avoir atteint la pointe des dendrites, les mélanosomes sont transférés aux kératinocytes.

Plusieurs mécanismes ont été avancés pour expliquer ce phénomène :

- un relargage des mélanosomes dans l'espace intercellulaire, suivi d'une endocytose par les kératinocytes,
- un transfert des mélanosomes par une communication directe entre les deux types cellulaires,
- un processus de cytophagocytose des extrémités dendritiques par les kératinocytes (9, 63, 85, 95, 112).

Les études plaident pour cette dernière hypothèse.

Dans un premier temps, une expansion cytoplasmique dendritique contenant de nombreux mélanosomes entre en contact avec la membrane du kératinocyte, qui va former un repli, puis une invagination. Celle-ci va se refermer pour former une vacuole à deux membranes. Tandis que les vacuoles sont transférées vers l'espace périnucléaire des kératinocytes, la membrane interne, qui correspond à la membrane cytoplasmique du mélanocyte, et la membrane externe sont dégradées (25, 66, 93, 95, 104, 125).

#### 2.5.3.3 Distribution et dégradation des mélanosomes dans les kératinocytes



Dans les kératinocytes, les mélanosomes sont contenus dans des lysosomes secondaires et se distribuent, soit de façon isolée, soit groupés en complexes.

Il semble que la taille, et peut-être la composition chimique des mélanosomes, déterminent le mode de distribution intra-kératinocytaire des mélanosomes. Ainsi, les mélanosomes de grande taille (supérieure à 1  $\mu\text{m}$ ) restent isolés, tandis que les mélanosomes de plus petite taille se groupent en complexes (25, 63, 93, 104).

La taille des mélanosomes dans les kératinocytes varie selon l'origine ethnique des sujets : chez les sujets caucasiens, les mélanosomes sont de petite taille et se distribuent donc en complexes, tandis que les sujets de peau noire ont des mélanosomes de grande taille se répartissant donc de façon isolée dans les kératinocytes.

Les kératinocytes ont la capacité de répartir les mélanosomes au-dessus de leur noyau, le protégeant ainsi des radiations UV.

Le nombre total de mélanosomes dans la gencive attachée est approximativement 16 fois plus grand que celui de la gencive libre (3, 9, 85, 95, 99, 112).

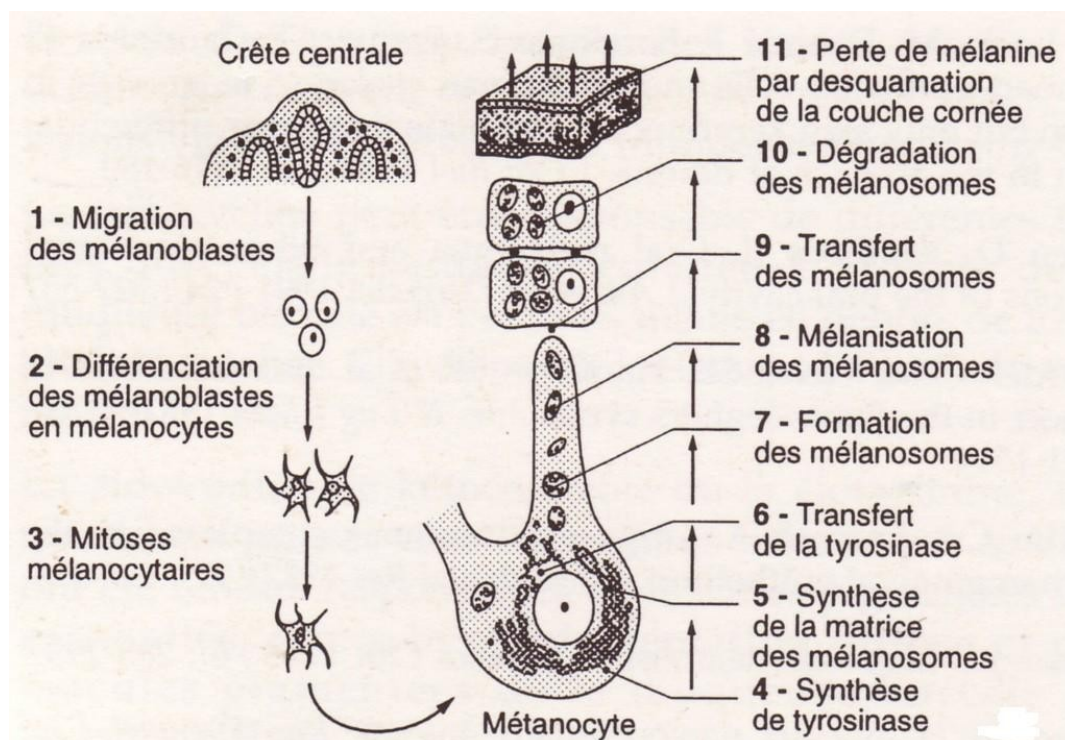


Figure 12: Schéma de la mélanocytogenèse et de la biogenèse des mélanosomes d'après Szpirglas H et Ben Slama L dans Pathologie de la muqueuse buccale (p134) (115)

## 2.6.Mélanogenèse

### 2.6.1.Principaux types de mélanine

Les mélanines sont des polymères. Elles ne constituent pas à proprement parler une classe chimique bien définie. Il s'agit plutôt d'un ensemble de molécules proches présentant différents degrés de polymérisation et d'oxydation (73, 85, 95).

Bien que la couleur du pigment et leur solubilité dans les solvants ne soient pas spécifiques, ces propriétés physicochimiques sont utilisées pour classer les mélanines en deux grands types, les eumélanines et les phæomélanines:

- les eumélanines sont des mélanines de haut poids moléculaire, de couleur brune ou noire, insolubles dans la plupart des solvants. Elles résultent de la polymérisation oxydative de divers précurseurs indoliques à structure cyclique, ces précurseurs sont dérivés de la dopaquinone, en particulier la 5,6-dihydroxyindole (DHI). Leur couleur noire ou foncée découle de leur structure cyclique qui piège la lumière ;
- les phæomélanines sont des mélanines de coloration plus claire formant un vaste kaléidoscope allant du jaune pâle au rouge orangé, solubles dans les bases, ayant des teneurs élevées en azote et en soufre. Elles proviennent de la polymérisation oxydative des cystéinyldopas ;
- les mélanines « mixtes » : la classification biochimique des mélanines en deux types bien distincts est schématique. Il a été montré qu'une copolymérisation impliquant des monomères d'eumélanines et de phæomélanines peut survenir in vivo, avec un mélange en quantité variable des deux types de pigments (3, 48, 66, 93, 104).

### 2.6.2.Différences entre Eumélanines et Phæomélanines.

Propriétés	Eumélanines	Phæomélanines
Couleur	Noire ou brune	Jaune orangé ou brun clair
Solubilité	Insoluble (acide ou base)	Soluble dans les bases
Unité structurale	5,6-dihydroxyindole	1,4-benzothiazinyl
Teneur en azote	6-9 %	8-10 %
Teneur en soufre	0-1 %	9-12 %
Précurseur(s)	Tyrosine	Tyrosine/Cystéine

Tableau 2 : Différence entre Eumélanines et Phæomélanines (95)

### 2.6.3.Biosynthèse des mélanines et contrôle enzymatique de la mélanogenèse

La mélanogenèse résulte d'une succession de réactions catalysées par différentes enzymes dont les mieux caractérisées sont la tyrosinase, la TRP1 (Tyrosinase Related Protein de type 1) et la TRP2 (Tyrosinase Related Protein de type 2).

Cette synthèse a pour substrat un acide aminé, la tyrosine, qui est transformée successivement en 3,4-dopa (dihydroxyphénylalanine), puis en dopaquinone sous l'action de la tyrosinase. Les voies de synthèse divergent ensuite, impliquant TRP1 et TRP2 dans l'eumélanogenèse, et l'incorporation de dérivés soufrés dans la phæomélanogenèse (85, 93, 95).

La tyrosinase, la TRP1 et la TRP2 sont des protéines transmembranaires siégeant dans la paroi des mélanosomes. Elles possèdent environ 40 % d'homologie de séquence, en particulier dans des régions importantes pour leur fonction telles que leur partie C-terminale (peptide signal), leur domaine transmembranaire, deux sites de liaison au cuivre et deux régions riches en cystéines.

Bien que ces enzymes possèdent des similitudes de structure et des caractéristiques communes, elles sont codées par des gènes distincts et possèdent des activités catalytiques différentes (3, 61, 66, 72, 104).

#### 2.6.3.1Enzyme de la mélanogenèse

##### *iTyrosinase*

Elle est codée par le locus *albino* présent sur le chromosome 11 chez l'homme (11q14.21). La tyrosinase est initialement synthétisée sous forme d'une protéine de 55 kDa. Elle subit ensuite des modifications post-traductionnelles avant d'être délivrée aux mélanosomes sous la forme d'une protéine mature glycosylée de 75 kDa.

La tyrosinase est l'enzyme limitante de la mélanogenèse. Elle catalyse les deux premières réactions de la voie de synthèse des mélanines, l'hydroxylation de la tyrosine en 3,4-dopa et l'oxydation de la dopa en dopaquinone. Une activité dihydroxyindole oxydase lui a également été associée.

De nombreuses mutations au locus *albino* ont été identifiées. Elles conduisent à une absence totale ou à une diminution de la pigmentation mélanique qui reflète l'activité résiduelle de la tyrosinase mutée. (36, 66, 73, 93, 95, 104).

#### *iiTyrosinase-related protein de type 1*

Codée par le locus *brown*, la TRP1 a été cartographiée sur le chromosome 9 (9p23) chez l'homme. C'est une protéine glycosylée de 75 kDa dont la fonction principale est d'oxyder l'acide 5,6-dihydroxyindole 2-carboxylique (DHICA) en acide indole-5,6-quinone 2-carboxylique.

La mutation *brown* résulte de la substitution d'un résidu cystéine par une tyrosine dans le premier domaine riche en cystéine entraînant une réduction de 40 % de l'activité enzymatique de TRP1 et la formation de mélanines brunes plutôt que noires (61, 66, 72, 73, 93, 95, 104).

#### *iiiTyrosinase-related protein de type 2*

La TRP2 est codée par le locus *slaty* présent sur le chromosome 13 chez l'homme. La TRP2, comme la tyrosinase et la TRP1, est d'abord produite sous la forme d'un précurseur de 55 kDa qui suit un processus de maturation par glycosylation pour donner une protéine d'environ 75 kDa.

TRP2 possède la capacité d'isomériser la dopachrome en DHICA. En l'absence de TRP2, la dopachrome est spontanément convertie en 5,6-dihydroxyindole (DHI) (61, 66, 72, 73, 93, 95, 104).

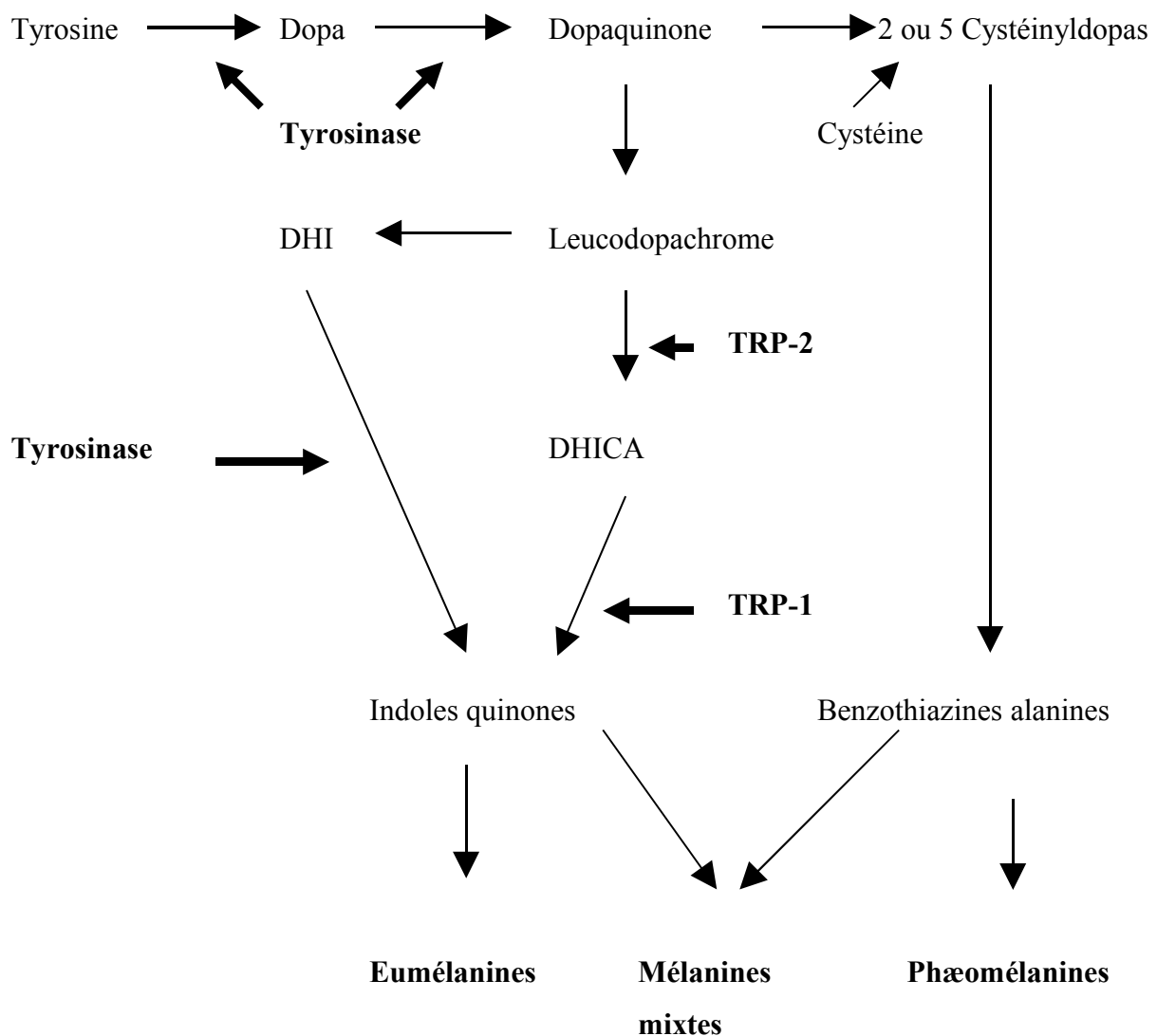


Schéma 1 : Schéma de la synthèse des eumélanines et des phæomélanines

#### 2.6.3.2 Autres protéines impliquées dans la mélanogénèse

Plusieurs protéines impliquées dans la mélanogenèse et la formation de divers organites issus de la lignée lysosomiale, tels que les granules denses plaquettaires et les granules lysosomiaux leucocytaires, ont été identifiées (85, 93):

- HPS-1 (Hermansky-Pudlak Syndrome de type 1) est une protéine cytosolique des mélanosomes, de structure originale, ne partageant aucune homologie avec d'autres protéines connues. Elle interviendrait dans la biogenèse des prémélanosomes par un mécanisme pour l'instant inconnu.
- AP-3 est un complexe adaptateur interagissant avec la clathrine. Il se localise aux endosomes précoces et interviendrait dans le tri et le transport des protéines du réseau post-golgien et/ou du compartiment endosomal vers les mélanosomes.
- CHS-1 (Chediak-Higashi Syndrome de type 1) est une protéine de la membrane des mélanosomes.
- La protéine P est une protéine de 110 kDa de la membrane des mélanosomes, codée par le gène situé au locus *pink-eyed dilution* (chromosome 15 chez l'homme). Des mutations de ce gène sont responsables chez l'homme de l'albinisme oculo-cutané de type 2. Elle module le transport intracellulaire de la tyrosinase.
- Pmel-17 est une protéine de 110 kDa de la matrice des mélanosomes codée par le locus *silver* (chromosome 12 chez l'homme). Son rôle est mal connu : elle régulerait les étapes finales de la mélanogenèse.
- MATP (Membrane associated transporter protein) : c'est une protéine de la paroi des mélanosomes. Des mutations du gène de MATP ont été identifiées chez l'homme et sont responsables de l'albinisme oculo-cutané de type 4. Elle module le transport intracellulaire de la tyrosinase.
- La protéine Agouti (ou *agouti signaling protein*) est un antagoniste de l' $\alpha$ MSH, qui agit par compétition au récepteur MCR-1 (récepteur à la MSH). Cet effet antagoniste

bloque la différenciation mélanocytaire et l'eumélanogenèse induites par l' $\alpha$ MSH (36, 66, 72, 73, 95, 104).

#### 2.6.4.Régulation de la mélanogenèse

##### 2.6.4.1Contrôle génétique

Un très grand nombre de gènes impliqués dans les processus de pigmentation ont été identifié grâce aux études sur la souris.

Locus (modèle murin)	Produit du gène et fonction(s) connue(s) ou supposée(s)
<b>Gènes intervenant dans l'embryogenèse du système mélanocytaire</b>	
<i>Spotch</i>	PAX-3 : facteur de transcription : régule MITF (Microphthalmia associated Transcription Factor)
<i>Microphthalmia</i>	MITF (Microphthalmia Associated Transcription Factor) : facteur de transcription : active la transcription de la tyrosinase, affecte la survie des mélanocytes
<i>Lethal spotting dom</i>	SOX 10 : modulateur transcriptionnel : régule la transcription de MITF
<i>Piebald-lethal</i>	EDNRB : Récepteur B aux endothélines : développement embryologique des mélanocytes EDN3 (Endothéline 3) : facteur de croissance : développement embryologique des mélanocytes
<i>White spotting</i>	c-Kit : récepteur membranaire à tyrosine kinase (récepteur du MGF) – prolifération et survie des mélanoblastes
<i>Steel</i>	MGF (Mast cell Growth Factor): facteur de croissance
<b>Gènes intervenant dans la synthèse des mélanines et la régulation de la mélanogenèse</b>	
<i>Albino</i>	TYR : encode la Tyrosinase, enzyme de la mélanogenèse
<i>Pink-eye dilution</i>	Protéine P : module le transport intracellulaire de la tyrosinase
<i>Brown</i>	TRP-1 (Tyrosinase Related Protein type 1): enzyme de la mélanogenèse
<i>Slaty</i>	TRP-2 (Tyrosinase Related Protein type 2): enzyme de la mélanogenèse
<i>Underwhite</i>	MATP (Membrane Associated Transporter Protein) : transporteur transmembranaire - module le transport intracellulaire de la tyrosinase
<i>OAI</i>	OA1 (Albinisme Oculaire de type 1): protéine de la membrane des mélanosomes
<i>Silver</i>	Pmel-17 : protéine de la matrice des mélanosomes

<b><i>Mottled</i></b>	ATP7A : transporteur transmembranaire du cuivre
<b><i>Extension</i></b>	MCR-1 : récepteur à la MSH (Melanocyt Stimulating Hormone)
<b><i>Agouti</i></b>	Protéine Agouti : facteur inhibiteur de la mélanogenèse
<b>Gènes contrôlant la structure et les fonctions des mélanosomes</b>	
<b><i>Beige</i></b>	Protéine CHS-1 (Chediak-Higashi Syndrome de type 1) : protéine de la membrane des mélanosomes
<b><i>Pallid</i></b>	Pallidine ou syntaxine 13 : protéine de la membrane des mélanosomes
<b><i>Pale ear</i></b>	Protéine HPS-1 (Hermansky-Pudlak Syndrome type 1): encode une protéine impliquée dans la biogenèse des mélanosomes
<b><i>Pearl</i></b>	AP3B1 (Sous-unité $\beta$ 3A de la protéine adaptatrice AP-3) : impliquée dans la sécrétion des protéines par les lysosomes
<b><i>Cocoa</i></b>	Protéine HPS-3 (Hermansky-Pudlak Syndrome type 3) : impliquée dans la biogenèse et la maturation des mélanosomes
<b>Gènes impliqués dans le transport et la translocation des mélanosomes</b>	
<b><i>Dilute</i></b>	MYO5A (Myosine V) : permet le transport des mélanosomes
<b><i>Ashen</i></b>	Rab-27a : permet le transport des mélanosomes sur les fibres d'actine et leur accrochage à l'extrémités des dendrites
<b><i>Leaden</i></b>	MLPH (Mélanophiline) : permet le transport des mélanosomes sur les fibres d'actine et leur accrochage à l'extrémités des dendrites

Tableau 3 : Gènes impliqués dans la mélanogenèse (36, 73, 85, 95)

#### 2.6.4.2 Hormones

##### *$\alpha$ MSH et ACTH*

L' $\alpha$ MSH ( $\alpha$ -Melanocyte Stimulating Hormone) et l'ACTH (Adreno-Corticotrophic Hormone) sont des hormones polypeptidiques générées par le clivage d'un précurseur, la pro-opiomélanocortine (POMC), elles sont largement impliquées dans la régulation de la pigmentation. Par exemple, les hyperpigmentations observées dans la maladie d'Addison et la maladie de Cushing sont liées à une augmentation du taux plasmatique d'ACTH. L' $\alpha$ MSH est une hormone hypophysaire qui induit une augmentation de la mélanogenèse par



stimulation de la tyrosinase. L'ACTH est une hormone cortico-surrénalienne qui par inhibition de l' $\alpha$ MSH provoque normalement une diminution de la mélanogenèse.

La découverte récente de la capacité de synthèse et de sécrétion de peptides dérivés de l' $\alpha$ MSH par les kératinocytes humains en culture suggère néanmoins, que cette hormone pourrait avoir un rôle physiologique dans la mélanogenèse d'ordre constitutif et induit par les UV.

Les effets de l' $\alpha$ MSH et l'ACTH sont initiés par liaison de l'hormone à un récepteur transmembranaire exprimé à la surface des mélanocytes appelé MCR-1. Chez l'homme, il semble que le phénotype roux soit associé à des variations alléliques du récepteur MCR-1 entraînant une diminution de l'affinité du récepteur pour l' $\alpha$ MSH. Ces différentes données suggèrent que l' $\alpha$ MSH agirait dans la régulation de la mélanogenèse chez l'homme, en favorisant préférentiellement la synthèse des eumélanines aux dépens de celle des phæomélanines (85, 93, 95, 98, 99).

#### *ii Les hormones sexuelles*

Les œstrogènes diminuent le taux de la MSH circulante, a contrario la progestérone l'augmente. L'action pigmentogène des œstrogènes est cliniquement évidente au cours de la grossesse. Cette action pigmentogène est aussi obtenue après l'utilisation topique des œstrogènes, suggérant une action directe des hormones sur le mélanocyte. Même si l'action des progestérone est souvent controversée il semble cependant que œstrogènes et progestérone agissent de façon synergique (66, 85, 93, 98).

#### *iii Les hormones thyroïdiennes*

Les hormones thyroïdiennes participent également au contrôle de la mélanogenèse, mais leur rôle est encore mal connu (66, 99).

#### 2.6.4.3 Monoxyde d'azote

Le monoxyde d'azote (NO) est un gaz diffusible dont la production est assurée par les NO-synthases à partir de l'arginine. Le NO est impliqué dans de nombreux processus biologiques comme la réponse immunitaire, l'inflammation et la vasodilatation. Le NO, qui est produit par les kératinocytes et les mélanocytes, stimule la mélanogenèse des mélanocytes en culture. D'autre part, la stimulation de la mélanogenèse induite par les UV sur des monocultures mélanocytaires ou sur des co-cultures mélanocytes-kératinocytes, est bloquée par des inhibiteurs de la NO-synthase.

Les effets du NO sont dus à l'activation d'une guanylate cyclase soluble mélanocytaire ; le NO, sécrété à la fois par les mélanocytes et les kératinocytes, est impliqué dans une régulation autocrine et paracrine de la mélanogenèse, via une augmentation du contenu intramélanocytaire en GMPc.

La cible moléculaire finale du NO et du GMPc est la tyrosinase dont ils augmentent l'expression et l'activité. En revanche, ils n'ont pas d'effet sur la croissance mélanocytaire (85, 95).

<b>Facteurs</b>	<b>Activités sur la mélanogenèse</b>	<b>Activités sur la croissance mélanocytaire</b>
<b>ACTH</b>	++++	+/-
<b>MSH</b>	++++	+/-
<b>Monoxyde d'azote</b>	+++	
<b>Protéine Agouti</b>	-	

Tableau 4 : facteurs modulant la mélanogenèse (95)

#### 2.6.5. Rôles physiologiques des mélanines cutanées et muqueuses

Le rôle des mélanocytes présents dans l'épithélium de la muqueuse buccale n'est pas bien connu. Nous commencerons donc par rappeler les différents aspects physiologiques de la pigmentation.

#### 2.6.5.1 La pigmentation ethnique

La pigmentation ethnique est la cause la plus fréquente des pigmentations buccales. La pigmentation physiologique intrabuccale se développe pendant les deux premières décennies de la vie et peut ne pas attirer l'attention du patient (2, 50, 58, 70).



Figure 13 : Pigmentation ethnique d'après Szpirglas H et Ben Slama L dans Pathologie de la muqueuse buccale (p137) (115)

#### *Nombre de mélanocytes*

Les variations de couleur des muqueuses ne dépendent pas du nombre de mélanocytes, qui est à peu près identique chez tous les humains quelle que soit leur origine ethnique. Elles sont fonction du nombre, de la forme et du mode de distribution des mélanosomes dans les kératinocytes, ainsi que des types chimiques de mélanines produites.

La pigmentation physiologique est donc le fait de l'activité des mélanocytes plus que de leur quantité. Les mélanosomes sont plus nombreux, de plus grande taille, avec une proportion de mélanosomes de stade IV plus importante chez les sujets à peau noire ou foncée (2, 50, 58, 70, 81).



Figure 14 : Pigmentation ethnique d'après Szpirglas H et Ben Slama L. dans Pathologie de la muqueuse buccale (p137) (115)

#### *ii Distribution des mélanosomes*

Selon la plupart des auteurs, la distribution des mélanosomes au sein des muqueuses buccales serait comparable à celle de la peau. Les mélanosomes de grande taille sont isolés et peuvent être retrouvés dans toutes les couches de l'épithélium chez les personnes à peau foncée. Il y a cependant un gradient de distribution des granules, avec une densité plus élevée dans la couche basale.

Chez les personnes à peaux blanches, les mélanosomes sont groupés et il est très rare de les observer au-delà de la moitié supérieure de l'épithélium (2, 50, 58, 81).



Figure 15 : Pigmentation ethnique (document Dr Tessier MH)

La gencive attachée est le site intrabuccal le plus commun de cette pigmentation ethnique qui est bilatérale, souvent bien délimitée comme une bande ne touchant que rarement la gencive marginale ; donc plus souvent en nappes que sous forme de macules multiples.

Mais il peut arriver que la pigmentation de la muqueuse buccale, du palais dur, des lèvres et de la langue soient retrouvées sous formes de taches avec des contours moins bien définis (70, 122).



Figure 16 : Pigmentation ethnique d'après Szpirglas H et Ben Slama L dans Pathologie de la muqueuse buccale (p137) (115)

### *iii Type de mélanine*

Il existe très peu de données disponibles étudiant les rapports entre le type chimique de mélanine et les variations de couleur des muqueuses.

La couleur s'étend du brun ou marron clair au foncé en passant par le gris bleuté. Les deux types de mélanines sont présentes (eumélanines et phæomélanines) avec une prédominance des eumélanines (14, 26, 32, 46, 64, 81, 115,).

La pigmentation physiologique intrabuccale est asymptomatique et ne requiert aucun traitement.

### 2.6.5.2 Les troubles de la pigmentation de la femme enceinte

L'hyperpigmentation gravidique est très fréquente, elle peut concerner jusqu'à 90% des femmes enceintes en fonction des régions. En général, elle est modérée et parfois diffuse mais le plus souvent localisée à des régions d'élection comme les aréoles mammaires, la ligne sous ombilicale et le visage. Il existe également une hyperpigmentation des nævi préexistants et des zones cicatricielles. Les troubles de la pigmentation de la femme enceinte ne concerne que très peu la cavité buccale (33, 44).

#### Aspect clinique

Les muqueuses buccales sont rarement touchées.

Il existe plusieurs formes cliniques suivant la localisation. Au niveau du visage, il s'agit de nappes étendues et hyperpigmentées, aux contours irréguliers, siégeant sur le front, les joues, parfois les tempes, la lèvre supérieure, le menton et le nez.

Les lésions sont souvent symétriques, mais rarement homogènes.

L'hyperpigmentation a une teinte qui varie du jaune clair au noir.

Les œstrogènes et la progestérone sont responsables de cette pigmentation (43, 48, 64).

### 2.6.5.3 La pigmentation mélanique liée au vieillissement

Avec l'âge, des taches maculaires peuvent atteindre les muqueuses buccales et leur pourtour, mais la pigmentation mélanique liée au vieillissement est essentiellement cutanée car elle siège surtout au niveau des cellules basales épidermiques (27, 43, 44).

#### Aspect clinique

La pigmentation apparaît sous forme de taches brunâtres qui ne dépassent pas quelques millimètres en générale, les contours sont variables et les limites souvent nettes. (16, 101, 106)

#### 2.6.5.4L'action photoprotectrice des mélanines

L'action photoprotectrice des mélanines est suggérée par la faible incidence des cancers cutanés et la rareté de l'érythème solaire chez les sujets à peau foncée, et inversement leur grande fréquence et les effets marqués du vieillissement cutané induit par les UV observés chez les sujets roux à peau clair.

Les mélanines agissent de deux façons :

- de manière directe comme un filtre solaire inerte réfléchissant le rayonnement UV. Lors d'une irradiation, les mélanosomes vont se regrouper au-dessus du noyau des kératinocytes et des mélanocytes, protégeant ainsi l'ADN de la cellule ;
- de façon indirecte en neutralisant les radicaux libres et autres espèces chimiques réactives induites par les UV, molécules susceptibles d'induire des altérations cellulaires. Il a cependant été montré expérimentalement que les mélanines ne sont pas des filtres solaires très efficaces. Leur coefficient de protection est en effet estimé entre 1,5 et 2 *sun protective factor* (SPF), ce qui équivaut à un blocage de 40 à 50 % seulement du rayonnement UV (85, 95).

#### 2.6.5.5Les mélanocytes et le système immunitaire

Les mélanocytes peuvent être impliqués dans le processus inflammatoire.

La diversité des phénotypes amène à se poser de nombreuses questions quant à la relation entre les mélanocytes et les cellules de l'immunité ayant des prolongements dendritiques.

Les mélanocytes expriment à leur surface les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe II et diverses molécules d'adhésion, et sont capables de sécréter de multiples cytokines pro inflammatoires (*tumor necrosis factor* [TNF] $\alpha$ , *transforming growth factor* (TGF $\alpha$ , interleukines 1, 3, 6, 8...). Plusieurs cytokines sécrétées par les kératinocytes lors de la réaction inflammatoire stimulent l'expression de molécules d'adhésion intercellulaire (ICAM) sur les mélanocytes, particulièrement ICAM1, les effets des cytokines sur les différents phénotypes des mélanocytes buccaux restent mal connus.

Les mélanocytes sont aussi capables de phagocytose et contiennent des organites, les mélanosomes, pouvant avoir des fonctions proches des lysosomes.

Il a été montré que les mélanocytes ont des fonctions de présentation antigénique en association avec les molécules du CMH de classe II. Ces différentes données suggèrent que le mélanocyte pourrait être impliqué activement dans la régulation des processus immunitaires muqueux.

De nombreux agents chimiques et pharmacologiques s'accumulent dans les tissus contenant des mélanines tels que la peau, la strie vasculaire de la cochlée et l'épithélium des muqueuses. Certains auteurs ont suggéré qu'en chélatant ces agents toxiques, les mélanines pourraient avoir une fonction protectrice vis-à-vis des effets délétères de ces produits (46, 67, 85, 95, 99).



### **3.LESIONS PIGMENTEES D'ORIGINE INTRINSEQUE**

On peut distinguer deux aspects cliniques de lésions pigmentées mélanocytaires : les hypermélanocytoses (augmentation du nombre de mélanocytes ; exemple : le lentigo) et les hypermélaninoses (augmentation de la quantité de mélanine sans augmentation du nombre ou de l'aspect des mélanocytes ; exemple : les éphélides ou taches de rousseur). Cette distinction est artificielle, car dans la plupart des situations pathologiques les deux mécanismes sont concomitants. En outre il peut y avoir une présence anormale, dans le chorion, de cellules synthétisant de la mélanine (81).

Les lésions pigmentées peuvent être classées de différentes manières, en fonction de leur couleur, de leur siège, de leur histologie, etc. Dans notre travail, nous les classerons en deux groupes selon qu'elles sont isolées ou uniques ou bien qu'elles sont multiples ou diffuses.

Il ne s'agit pas ici d'une liste exhaustive des lésions pigmentées mais d'une présentation de divers aspects que peuvent prendre ces lésions.

#### **3.1.Exemple de lésion pigmentée unique d'origine intrinsèque : Le mélanome muqueux oral**

##### **3.1.1.Epidémiologie**

Le mélanome cutané a été bien étudié, ses facteurs de risque comme l'exposition au soleil sont bien établis. En revanche ceux du mélanome des muqueuses buccales restent mal connus. La raison majeure de ce manque de compréhension en est probablement la rareté de cette entité maligne. Les mélanomes malins de la cavité buccale, bien qu'exceptionnels, représentent un groupe lésionnel important du fait de la gravité de leur pronostic et de la nécessité d'en faire le diagnostic précocement (67).

SITE	POURCENTAGE
<b>Cutané</b>	<b>91,2%</b>
<b>Muqueuses</b> <i>Tête et cou (55,4%)</i> <i>=muqueuses ORL</i> <i>Appareil génital féminin (18 %)</i> <i>Appareil anal/rectal (23,8%)</i> <i>Urinaire (2,8%)</i>	<b>1,3 %</b>
<b>Oculaire</b> <i>Uvée (85%)</i> <i>Conjonctive (4,8%)</i> <i>Autres (10,2%)</i>	<b>5,3 %</b>
<b>Site primaire inconnu</b> <i>Métastases régionales (43%)</i> <i>Métastases éloignées (57%)</i>	<b>2,2 %</b>
<b>Total</b>	<b>100 %</b>

Tableau 5: Sièges des mélanomes - étude de 84836 cas entre 1985 et 1994 (29, 60)

Les mélanomes malins primaires des muqueuses buccales sont rares, représentant environ 0,3 % à 2 % de tous les mélanomes malins (67).

Aux Etats-Unis, plus de 90 % des mélanomes concernent la peau, les mélanomes muqueux de la sphère oro-faciale comptant pour moins de 1 % de tous les mélanomes, avec une incidence de quatre nouveaux cas pour dix millions de personnes par an.

Au niveau de la cavité buccale l'incidence est inférieure à 1,2 cas pour dix millions de personnes par an aux États-Unis. En Europe, la prévalence du mélanome buccal varie entre 0,2 et 0,8 % de tous les mélanomes. Au Japon, la localisation buccale est plus prépondérante, elle peut représenter jusqu'à 7,5 % de tous les mélanomes, et 34,4 % des mélanomes muqueux.

La prévalence du mélanome oral en comparaison avec d'autres tumeurs malignes primitives orales est dérisoire. En effet le carcinome épidermoïde est le plus répandu, représentant 87 % de ces tumeurs, alors que le mélanome oral compte pour seulement 0,5 % de ces tumeurs.

La faible incidence des mélanomes oraux est en contraste avec les mélanomes cutanés qui ont augmenté de 4 à 6 % par an depuis 1973 aux Etats-Unis (en 1998 : 41.600 nouveaux cas diagnostiqués et 7.200 décès) (29, 30).

Il existe une prépondérance masculine pour le mélanome muqueux oral : 2,8 hommes atteints pour une femme, bien que les femmes soient deux fois plus touchées par un mélanome muqueux en général.

Quant à l'âge, il varie entre 22 et 83 ans avec une moyenne d'âge de 56 ans.

Les mélanomes malins de la cavité buccale, tout comme ceux trouvés sur les téguments, peuvent être primitifs, constituant alors une entité réelle, ou survenir sur une zone pigmentée. 30 % des atteintes décrites siègent en effet sur des nævi préexistants, lesquels sont pour une grande partie du type jonctionnel.

Toutefois les mélanomes malins oraux développés à partir de mélanoses préexistantes présentent la même apparence clinique que les mélanomes développés *de novo* (39, 52, 67, 83, 84).

### 3.1.2.Localisations

Les sites les plus fréquents pour les mélanomes muqueux sont la sphère ORL suivie par la région anale/rectale, l'appareil génitale féminin et enfin l'appareil urinaire.

Dans la sphère ORL, la moitié approximativement des mélanomes intéresse la cavité buccale (48 %), la proportion restante est retrouvée premièrement dans la cavité nasale (44%), puis une petite portion au niveau des sinus (8 %) (29, 52, 67).

La muqueuse palatine est le site le plus souvent affecté au niveau de la cavité buccale. Ainsi le palais et la gencive maxillaire représentent près des deux tiers des localisations du mélanome malin buccal. En fait les muqueuses masticatrices semblent plus touchées par un mélanome que les autres muqueuses buccales (46, 57, 64, 70, 83, 122).

Localisation	Nombre de cas	Pourcentage
<b>Palais (non spécifiée)</b>	223	31,7 %
<b>Palais dur</b>	66	9,4 %
<b>Palais mou</b>	7	1 %
<b>muqueuse alvéolaire (non spécifiée)</b>	37	5 %
<b>Gencive maxillaire</b>	114	16,2 %
<b>Gencive mandibulaire</b>	50	7,1 %

<b>Cavité orale (non spécifiée)</b>	82	11,7 %
<b>Muqueuse jugale</b>	46	6,5 %
<b>Lèvre</b>	45	6,4 %
<b>Langue</b>	18	2,6 %
<b>Plancher de la bouche</b>	11	1,7 %
<b>Luette</b>	4	0,7 %
<b>Total</b>	703	100%

Tableau 6 : Localisation du mélanome muqueux oral (11)



Figure 17: Mélanome malin de la muqueuse buccale : localisation palatine d'après Szpirglas H et Ben Slama L dans Pathologie de la muqueuse buccale (p134) (115)

### 3.1.3.Aspects Cliniques

Le mélanome se présente sous la forme d'une tache dont la teinte n'est pas uniformément noire mais plutôt inhomogène (noire, brune, bleue, violette, voire blanche); cette polychromie est évocatrice de la malignité.

La lésion a des contours irréguliers qui peuvent être découpés par de multiples anfractuosités.



Figure 18 : Mélanome malin autour de la première molaire supérieure gauche d'après Szpirglas H et Ben Slama L dans Pathologie de la muqueuse buccale (p157) (115)

A son stade de macule, la lésion est indolore et sa surface est légèrement saillante.

Elle deviendra douloureuse à son stade ulcéré ou nodulaire.

Sa teinte deviendra plus homogène (brune ou noire) et sa surface plus lisse et bombée en dôme. Parfois la lésion peut devenir polypoïde ou pédiculée.

Une zone érythémateuse entoure souvent la lésion. Le saignement est un signe tardif traduisant l'ulcération de la tumeur (46, 57, 64, 70, 76).

On constate alors une zone de lyse osseuse repérable radiographiquement et une augmentation de la mobilité des dents.

Ces derniers signes sont révélateurs de l'extension de la lésion, ils motivent en général la consultation, mais ont une valeur pronostique très péjorative.

Le diagnostic clinique peut cependant s'avérer compliqué, puisque dans 5 à 15 % des cas, les mélanomes oraux ne sont pas pigmentés. La lésion simule alors une atteinte vasculaire du type granulome pyogénique (tumeur vasculaire bénigne).

La lésion est parfois découverte au cours d'un bilan d'adénopathies cervico-faciales métastatiques (14, 39, 52, 67, 78, 117).



Figure 19 : Mélanome malin mandibulaire : tumeur nodulaire vestibulaire d'après Szpirglas H et Ben Slama L dans Pathologie de la muqueuse buccale (p156) (115)

### 3.1.4.Histologie

#### 3.1.4.1Caractéristiques Cellulaires

La prolifération des cellules tumorales qui composent les mélanomes des muqueuses buccales, peut montrer une large variété de formes : fuselées, plasmacytoïdes ou épithélioïdes arrangées en feuillets. Ces cellules malignes, de taille variable, présentent donc un pléomorphisme considérable.

Les cellules possèdent un noyau atypique large (augmentation du rapport nucléocytoplasmique, vacuoles intra-nucléaires), hyperchromatique, avec des contours irréguliers (polylobés) et des nucléoles proéminentes.

Leur cytoplasme abondant est finement fibrillaire.

L'activité mitotique est importante, les mitoses se produisent de façon atypique (52, 67, 84, 115).

Les cellules tumorales manquent de cohésion, mais peuvent toujours posséder une activité jonctionnelle. Ces cellules n'ont souvent plus de prolongements dendritiques.

Les cellules épithélioïdes sont organisées en thèques, ce qui leur confère un aspect pseudo-glandulaire. Elles sont entourées de quelques fibroblastes et de fibres de collagène.

Les cellules fusiformes sont regroupées en travées plus ou moins régulières, elles infiltrant le chorion en profondeur et se propagent en surface à travers l'épithélium.

Les cellules du mélanome possèdent donc la capacité d'envahir l'épithélium en surface, le chorion sous-jacent, ou encore elles peuvent être à l'origine de métastases via les systèmes lymphatique et sanguin vers des sites éloignés (30, 55, 56, 64, 97, 117).

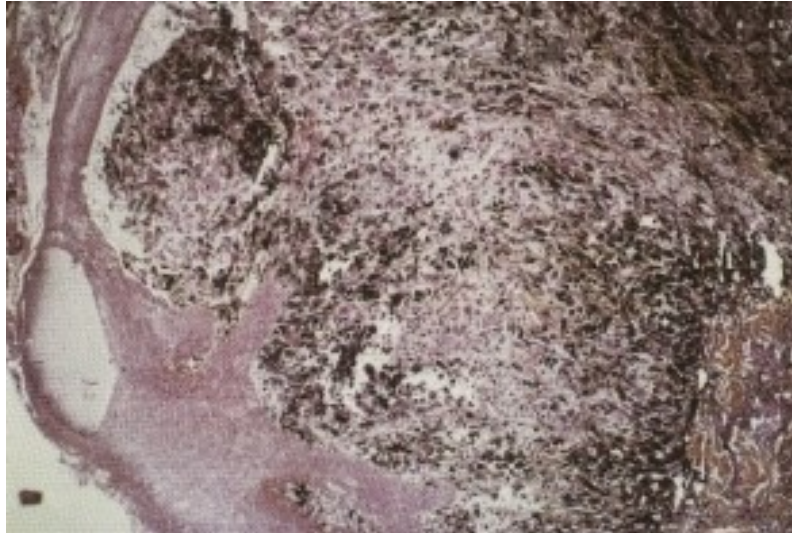


Figure 20 : Coloration argentique du pigment mélanique dans un mélanome d'après Szpirglas H et Ben Slama L dans Pathologie de la muqueuse buccale (p157) (115)

#### 3.1.4.2Caractéristiques génétiques

Les protéines, encodées par le gène suppresseur de tumeur P16/MTS1, suppriment la prolifération des cellules tumorales. L'aberrance de ce gène localisé sur le chromosome 9 est le facteur le plus important dans la genèse d'un mélanome malin. En effet presque toutes les lignées des cellules du mélanome portent une altération du gène P16/MTS1 au niveau de leur ADN, ces cellules deviennent quasiment immortelles.

Une mutation du gène suppresseur de tumeur P53 peut aussi être associée à la survenue d'un mélanome. Les cellules tumorales expriment fortement la protéine S100 et les anticorps GP100 (30, 97).

#### 3.1.4.3Caractéristiques pigmentaires

Les aires pigmentées sont retrouvées à différents niveaux des tissus buccaux.

Les mélanosomes sont retenus et ne sont plus transférés aux kératinocytes adjacents.

La mélanine est souvent abondante et présente dans presque 90 % des lésions (parfois absente dans les formes de mélanome non pigmenté). Elle se présente sous forme de grosses



mottes foncées ou de grains très fins plus ou moins abondantes dans le cytoplasme des mélanocytes, on peut aussi la retrouver à l'état libre dans le tissu conjonctif ou à l'intérieur des macrophages.

Lorsque le mélanome est achromique, la forme et l'arrangement des cellules doit suggérer le diagnostic (30, 39, 46, 52, 64, 67, 117).

#### 3.1.4.4 Réaction Inflammatoire

La réaction inflammatoire est inconstante, mais elle peut être présente dès le début de l'envahissement du chorion. L'infiltrat lymphocytaire s'étend en dessous de la prolifération des cellules tumorales (29, 52, 97, 98, 117).

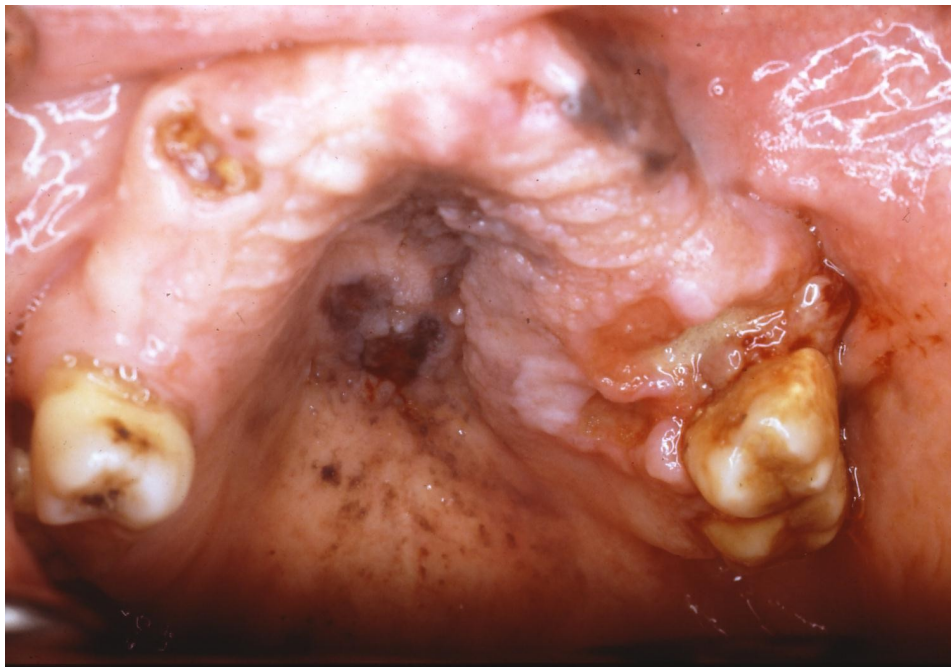


Figure 21 : mélanome palatin (document Dr Tessier MH)

#### 3.1.4.5 Ulcération

L'ulcération se produit lorsque toute la hauteur de l'épithélium, envahi par les cellules tumorales, finit par se désintégrer. Elle s'accompagne de saignement exposant le tissu tumoral à des phénomènes infectieux (29, 97).



### 3.1.5.Classifications

#### 3.1.5.1Classification anatomo-clinique

En général le mélanome peut évoluer de deux façons, donnant ainsi une classification anatomo-clinique:

- une évolution horizontale ou superficielle (intra-épithéliale) qui peut être plus ou moins lente. La prolifération se fait le long de la jonction épithélio-conjonctive, on parle alors de « mélanome malin à croissance radiale initiale » ou « mélanome à extension superficielle (SSM) ». La lésion est arciforme, discrètement surélevée, aux limites souvent irrégulières, au caractère polychrome évocateur et ne dépassant pas 2,5 cm. On note des plages brunâtres plus ou moins foncées, grises, parfois même blanches dépigmentées. L'extension tumorale se fait de façon radiale superficielle, puis s'accroît en profondeur (60, 67, 78, 83).
- une évolution verticale ou profonde (intra-conjonctive) avec acquisition de la compétence métastatique, on parle alors de « mélanome malin à croissance verticale initiale » ou « mélanome nodulaire (NM) ». La lésion est surélevée, lisse au début mais devenant rapidement ulcérée et hémorragique en envahissant les couches profondes, elle est caractérisée par sa rapidité de croissance. Sa couleur est brune ou noirâtre, parfois achromique ou polychrome (60, 67, 78, 83).

A cette classification, on peut ajouter le mélanome sur mélanose circonscrite précancéreuse de Dubreuilh ou mélanome lentigineux (LMM). Ce type de lésion est extrêmement rare dans la bouche. Il s'agit d'une plaque plane, polychrome, irrégulière, dont l'évolution est marquée par une extension superficielle qui se prolonge, suivie d'une extension verticale en profondeur (60, 64, 84).



Figure 22 : Mélanome malin sur mélanose de Dubreuilh d'après Szpirglas H et Ben Slama L dans Pathologie de la muqueuse buccale (p134) (115)

### 3.1.5.2 Classification de la Western Society of Teachers of Oral Pathology

Une nomenclature pour le mélanome malin buccal a été proposée en 1995 par la Western Society of Teachers of Oral Pathology (WESTOP) Banff Workshop.

La classification qui en résulte emploie un système relativement simple classant les mélanomes par modèle histologique :

- Le type in situ dans lequel la tumeur est limitée à l'épithélium et à l'interface épithélium-chorion ;
- Le type invasif où la tumeur est retrouvée dans le chorion ;
- Le type combiné (invasif avec une composante in situ) est typique de la plupart des lésions avancées, le niveau d'invasion peut être profond jusqu'à l'os sous-jacent (11).

Les lésions présentent dans 15 % des cas un mélanome in situ, 30 % un mélanome invasif et 55 % un type combiné.

Dans les lésions combinées, il n'a pas été déterminé si la composante in situ intervient avant ou après la composante invasive, à cause du diagnostic tardif. Cependant, ces lésions présentent souvent un antécédent de tache pigmentée dans le site de développement de la tumeur.

A ces 3 types de lésions, il faut ajouter l'hyperplasie mélanique atypique qui désigne les troubles pigmentés qui ont des caractéristiques cliniques et histopathologiques équivoques et sont considérés comme des précurseurs des mélanomes (11, 60, 64).

### 3.1.5.3 Classification de Westbury

Westbury a établi une classification clinique spécifique aux tumeurs muqueuses (64, 67) :

Stade	Critères
<b>Stade 1</b>	<b>Tumeur primitive seule</b> Extension locale en surface et en profondeur, pouvant gagner les structures voisines (gencives, langue, joues), atteindre l'os, entraîner la chute des dents.
<b>Stade 2</b>	<b>Métastases présentes</b> Extension régionale par voies lymphatique et sanguine.
<b>Stade 2a</b>	<b>Métastases en transit</b> , caractérisées par la présence de nodules satellites au voisinage de la tumeur ou dans la zone cicatricielle consécutive à l'exérèse. Dissémination des nodules entre la tumeur et les aires de drainage (chaînes sous-mentales, sous-maxillaires et jugulo-carotidiennes).
<b>Stade 2b</b>	<b>Métastases ganglionnaires régionales</b> Trois types d'adénopathie: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cancéreuse vraie : destruction de l'architecture normale du ganglion par la prolifération tumorale. Ganglions plus gros, fermes, indolores et mobiles puis fixés aux plans profonds.</li> <li>• Acellulaire : dépôt de pigments dans les ganglions avec architecture normale.</li> <li>• Inflammatoire : par une surinfection de la tumeur.</li> </ul>
<b>Stade 3</b>	<b>Métastases à distance</b> (plus loin que les ganglions régionaux) par voie sanguine, fréquentes et précoces, surtout en l'absence de traitement. Plus particulièrement au niveau du foie, des poumons, du cerveau, du myocarde, des reins, des os, du tube digestif et de la peau. Mélanurie témoignant de métastases hépatiques.

Tableau 7 : Classification de Westbury



Figure 23 : Mélanome malin diffus du palais d'après Szpirglas H et Ben Slama L dans Pathologie de la muqueuse buccale (p157) (115)

#### 3.1.5.4 Classification TNM

La classification TNM est une classification universelle qui permet de se faire rapidement une idée du tableau clinique:

<b>T = taille de la tumeur primitive</b>	<b>N = nodules ou métastases ganglionnaires</b>	<b>M = métastases à distance</b>
TO : pas d'évidence de tumeur primitive	N0 : pas de ganglions palpables	MO : absence de métastases
T1 : tumeur primitive < à 2 cm	N1 : ganglion homolatéral mobile	M1 : présence de métastases
T2 : tumeur primitive > à 2 cm et < à 4 cm	N2 : ganglions bilatéraux mobiles	
T3 : tumeur primitive > à 4 cm	N3 : ganglions fixes	
T4 : tumeur primitive > à 4 cm ayant dépassé la cavité buccale		

Tableau 8: Classification TNM

La classification TNM pour le mélanome est un peu différente :

<b>T = taille de la tumeur primitive</b>	<b>N = nodules ou métastases ganglionnaires</b>	<b>M = métastases à distance</b>
<b>T1</b> : tumeur primitive < à 1mm <div> <b>T1a</b> : &lt; ou égale à 1,0 mm sans ulcération et niveau II/III   <b>T1b</b> : &lt; ou égale à 1,0 mm avec ulcération ou niveau IV/V </div>	<b>N1</b> : ganglion homolatéral <div> <b>N1a</b> : 1 ganglion et micrométastases   <b>N1b</b> : 1 ganglion et macrométastases </div>	<b>M1</b> : présence de métastases <div> <b>M1a</b> : Site cutané à distance, site sous-cutané, site ganglionnaire   <b>M1b</b> : Site pulmonaire   <b>M1c</b> : Autres sites viscéraux et toutes métastases à distance </div>
<b>T2</b> : tumeur primitive > à 1 mm et < à 2 mm <div> <b>T2a</b> : 1,01 - 2,0 mm sans ulcération   <b>T2b</b> : 1,01 - 2,0 mm avec ulcération </div>	<b>N2</b> : 2-3 ganglions bilatéraux mobiles <div> <b>N2a</b> : 2 - 3 ganglions et micrométastases   <b>N2b</b> : 2 - 3 ganglions et macrométastases   <b>N2c</b> : 2 - 3 ganglions et métastase(s) en transit / ganglions satellites sans ganglion métastatique </div>	
<b>T3</b> : tumeur primitive > à 2 mm et < à 4 mm <div> <b>T3a</b> : 2,01 - 4,0 mm sans ulcération   <b>T3b</b> : 2,01 - 4,0 mm avec ulcération </div>	<b>N3</b> : ganglions fixes <div> 4 ou plus ganglions métastatiques ou ganglions adhérents, ou métastases en transit, ou ganglions satellites avec ganglions métastatiques </div>	
<b>T4</b> : tumeur primitive > à 4mm		

**T4a** : > à 4,0 mm  
sans ulcération

**T4b** : > à 4,0 mm  
avec ulcération

Tableau 9 : Classification TNM du mélanome cutané

L'American Joint Committee on Cancer (AJCC) et l'Union Internationale Contre le Cancer (UICC) ont proposée une classification basée sur la classification TNM qui concerne plutôt le mélanome cutané.

Stade	Critères
<b>Stade IA</b>	Tumeur inférieure ou égale à 1 mm d'épaisseur, niveau de Clark II ou III, sans ulcération, T1a, NO, MO
<b>Stade IB</b>	Tumeur inférieure ou égale à 1 mm d'épaisseur, niveau de Clark IV ou V ou avec ulcération, T1b, NO, MO Tumeur supérieure à 1 mm et inférieure ou égale à 2 mm d'épaisseur, sans ulcération, T2a, NO, MO
<b>Stade IIA</b>	Tumeur supérieure à 1 mm et inférieure ou égale à 2 mm d'épaisseur, avec ulcération, T2b, NO, MO Tumeur supérieure à 2 mm et inférieure ou égale à 4 mm d'épaisseur, sans ulcération, T3a, NO, MO
<b>Stade IIB</b>	Tumeur supérieure à 2 mm et inférieure ou égale à 4 mm d'épaisseur, avec ulcération, T3b, NO, MO Tumeur supérieure à 4 mm d'épaisseur, sans ulcération, T4a, NO, MO
<b>Stade IIC</b>	Tumeur supérieure 4 mm d'épaisseur, avec ulcération, T4b, NO, MO
<b>Stade IIIA</b>	Tumeur sans ulcération, métastases microscopiques dans 1, 2 ou 3 ganglions lymphatiques régionaux, tous types T, N1a ou N2a, MO
<b>Stade IIIB</b>	Tumeur sans ulcération, métastases macroscopiques dans 1, 2 ou 3 ganglions lymphatiques régionaux ou métastases « en transit », tous types T, N1b ou N2b ou N2c, MO Tumeur avec ulcération, métastases microscopiques dans 1, 2 ou 3 ganglions lymphatiques régionaux ou métastases « en transit », tous types T, N1a ou N2a ou N2c, MO

<b>Stade III C</b>	Tumeur avec ulcération, métastases macroscopiques dans 1, 2 ou 3 ganglions lymphatiques régionaux, tous types T, N1b ou N2b, MO Tumeurs avec ou sans ulcération, métastases dans 4 ganglions lymphatiques régionaux ou plus ou métastases en transit avec métastases ganglionnaires régionales, tous types T, N3
<b>Stade IV</b>	Métastases à distance, tous types T, tous types N, M1

Tableau 10 : Classification TNM de l'AJCC et de l'UICC

### 3.1.6.Evolution

Le mélanome se développe d'abord localement, puis la tumeur se généralise en donnant des métastases. La dissémination des cellules tumorales est à l'origine de métastases ganglionnaires, viscérales, cutanées, osseuses et cérébrales.

L'évolution des mélanomes de la cavité buccale dépend du type histopathologique. Elle peut être lente dans le cas des mélanomes in situ et extrêmement rapide pour les mélanomes nodulaires. Mais de nombreux facteurs (irritation chronique, aliments, tabac, etc.) influencent cette évolution, elle est donc souvent très rapide et très grave ; les formes foudroyantes peuvent mener à la mort en quelques semaines.

La régression spontanée de la tumeur primitive reste exceptionnelle.

La douleur augmente avec le temps (64, 67, 69, 70, 78, 97).



Figure 24 : Mélanome malin d'après Szpirglas H et Ben Slama L dans Pathologie de la muqueuse buccale (p140) (115)

### 3.1.7.Pronostic

Le pronostic du mélanome muqueux de la cavité buccale est péjoratif : la moyenne de survie atteint globalement les deux ans à partir du diagnostic.

	<b>Survie à 1 an</b>	<b>Survie à 5 ans</b>	<b>Moyenne de survie</b>
<b>Mélanome des muqueuses buccales</b>	75%	15%	25 mois
<b>Mélanome gingival</b>	86%	18%	46 mois
<b>Mélanome palatin</b>	75%	11 %	22 mois
<b>Moyenne de survie sans atteinte des noeuds lymphatiques</b>			46 mois
<b>Moyenne de survie avec atteinte des noeuds lymphatiques</b>			18 Mois

Tableau 11: Survie dans les mélanomes oraux (67)

Les niveaux de Clark et l'indice de Breslow évaluent des facteurs histopronostiques. Plusieurs paramètres ont des valeurs prédictives qui déterminent la récurrence et la survie chez des patients qui présentent un mélanome dans une phase de croissance verticale.



Les niveaux de Clark permettent d'évaluer le pronostic du mélanome en fonction du niveau d'invasion en profondeur.

Niveau d'invasion	Descriptif
Niveau I	Mélanome in situ et membrane basale intacte.
Niveau II	Membrane basale effondrée et envahissement du sommet des papilles dermiques.
Niveau III	Envahissement de tout le derme papillaire.
Niveau IV	Rupture de la barrière réticulaire et envahissement du derme réticulaire.
Niveau V	Envahissement du derme profond et de l'hypoderme.

Tableau 12 : Niveaux de Clark

Le pronostic est d'autant plus sombre que le niveau d'invasion est profond.

Mais la classification de Clark est une méthode subjective et elle est difficilement applicable aux muqueuses car elle fait appel à la distinction en derme papillaire et réticulaire (en particulier, les niveaux IV et V n'ont aucun sens au niveau des muqueuses) (67, 97, 122).

La classification qui est la plus utilisée au niveau cutané est l'indice de Breslow, mesuré en millimètre. Cet indice est basé sur l'envahissement tumoral en profondeur et évalue le risque de développer des métastases.

Quand une ulcération est présente, la mesure est réalisée entre le fond de la surface ulcérée et la limite la plus profonde de la tumeur.

épaisseur de la tumeur	risque de développer des métastases
inférieure à 0,75 mm	Faible
entre 0,76 et 1,49 mm	faible à modéré
entre 1,5 et 4 mm	modéré à élevé
supérieures à 4 mm	définitivement élevé

Tableau 13 : Indice de Breslow

Mais comme les niveaux de Clark, l'indice de Breslow n'est pas vraiment applicable au mélanome muqueux. En effet, les limites histologiques sont moins nettes que sur la peau.

De plus, il est difficile de déterminer la hauteur de l'invasion des cellules tumorales à partir de pièces d'exérèse souvent complexes et fragmentées (67, 97, 122).

Épaisseur du mélanome	< 1,5 mm	1,5 - 4 mm	> 4 mm
<b>Mélanome muqueux oral</b>			
Localisé	0 %	30 %	70 %
avec atteinte des nœuds lymphatiques	0 %	17 %	83 %
<b>Mélanome cutané</b>			
Localisé	57 %	33 %	10 %
avec atteinte des nœuds lymphatiques	11 %	40 %	49 %

Tableau 14 : Comparaison de l'épaisseur des mélanomes muqueux et cutanés (67)

Ce tableau comparatif montre que la majorité des mélanomes cutanés ont une épaisseur inférieure à 4 mm contrairement à la majorité des mélanomes oraux dont l'épaisseur est supérieure à 4 mm, du fait d'un diagnostic plus tardif.

Malgré les différences entre mélanomes cutanés et mélanomes oraux, la WESTOP (en 1995) a souligné le fait que les critères histopathologiques et les critères de pronostics du mélanome cutané peuvent être rapportés avec prudence aux mélanomes oraux (11).

Les paramètres histopathologiques des mélanomes cutanés, qui prédisent l'évolution de la maladie et la survie du patient, fournissent donc de nombreuses mesures qui peuvent aider à prédire une issue favorable ou défavorable des mélanomes oraux.

<b>Type histologique</b>	<b>Genre</b>
Nodulaire	masculin
<b>Indice de Breslow</b>	<b>Indice de Clark</b>
> 1,7 mm	III, IV, V
<b>Ulcération</b>	<b>Type de croissance</b>
Présente	verticale
<b>Régression de la tumeur</b>	<b>Index mitotique</b>
aucune	> 6 mitoses / mm <sup>2</sup>
<b>Neurotropisme (affinité pour le système nerveux)</b>	<b>Invasion des vaisseaux lymphatiques</b>
	présente

présent	
<b>Métastases</b>	<b>Nœuds lymphatiques</b>
présentes	atteints
<b>age</b>	<b>Nævi précurseurs / atypiques</b>
> 60 ans	présents

Tableau 15 : Facteurs associés à une diminution de la survie du patient atteint de mélanome dans sa phase de croissance verticale (67)

Le traitement préconisé consiste en une exérèse locale très large, un curetage ganglionnaire cervical en cas d'adénopathie et de la radiothérapie externe à dose curative en post-opératoire.

La chimiothérapie doit être réservée aux stades polymétastatiques. Le traitement est le plus souvent décevant puisque seulement 15 % des malades atteignent 5 ans (29, 39, 67, 70, 83, 97).

Le pronostic du mélanome muqueux oral est très péjoratif en raison de son diagnostic tardif. Le mélanome reste longtemps indolore et peut donc se développer à bas bruit.

L'anatomie buccale rend difficile la réalisation d'exérèses larges.

De plus la richesse de la vascularisation de la muqueuse buccale favorise la dissémination de métastases vers les poumons, le foie, la peau, le tube digestif, le cerveau et les os.

En outre le mélanome atteint les sujets âgés chez qui les défenses immunitaires sont diminuées.

Parmi les lésions pigmentées tumorales de nature mélanique, une éventualité peut se présenter : c'est l'apparition d'une métastase endobuccale d'un mélanome malin d'origine cutanée. Il est donc indispensable, avant d'affirmer la nature primitive muqueuse d'un mélanome malin, d'avoir éliminé par un examen dermatologique soigneux la possibilité d'une métastase (46, 60, 64, 69, 78, 122).



Figure 25 : Mélanome malin mandibulaire : pièce de résection montrant l’envahissement de la corticale interne de la mandibule d’après Szpirglas H et Ben Slama L dans Pathologie de la muqueuse buccale (p156) (115)

### 3.2. Les autres lésions pigmentées d’origine intrinsèque

Les lésions pigmentées d’origine intrinsèque sont de natures très diverses. Elles présentent des formes variées et une palette de couleurs assez large.

Dans la cavité buccale, ces lésions peuvent être isolées ou multiples ; elles peuvent être retrouvées de manière diffuse ou associées à une pathologie locale ou générale.

#### 3.2.1. Lésion pigmentée unique

##### 3.2.1.1 Les nævi nævocellulaires et le nævus bleu (14, 26, 33, 42, 46, 50, 64, 70, 77, 80, 81, 115)

Les nævi cellulaires pigmentés sont des anomalies de développement des mélanocytes issus des mélanoblastes de la crête neurale. Ils sont donc composés de cellules mélanocytaires modifiées appelées : cellules næviques ou nævocytes.

Les nævi pigmentés sont beaucoup moins fréquents sur la muqueuse buccale que sur la peau, ils peuvent être intramuqueux, jonctionnels, composés ou bleus.

Les nævi nævocellulaires regroupent les nævi intramuqueux, jonctionnels et composés et pourraient correspondre à des phases différentes de maturation (14, 45, 68).



Figure 26: Nævus nævocellulaire de la muqueuse buccale d'après Szpirglas H et Ben Slama L dans Pathologie de la muqueuse buccale (p135) (115)

Les nævocytes peuvent être de quatre types différents :

- les cellules de type A sont ovales ou cuboïdes et se présentent sous une apparence de cellules épithélioïdes. Elles sont retrouvées dans la partie superficielle de la lésion et contiennent fréquemment de la mélanine.
- les cellules de type B sont de plus petite taille que les précédentes et ressemblent à des lymphocytes. Elles sont en général trouvées dans la partie moyenne du naevus et forment un stade de transition entre les cellules du type A et celles du type C. La mélanine est fréquemment absente de leur cytoplasme.
- les cellules du type C ressemblent aux fibroblastes et sont le plus souvent trouvées dans la partie basse de la lésion. Elles sont généralement dépourvues de mélanine.
- les cellules naeviques géantes, cellules plurinucléées, sont retrouvées à l'intérieur des nids ou cordons formés par d'autres cellules naeviques (14, 45, 68, 120).

Au début, les mélanocytes situés au contact des cellules basales prolifèrent en continuité avec la jonction épithélio-conjonctive et sont donc alors considérés comme des nævi jonctionnels plus fréquents chez le sujet jeune. Ensuite, ces cellules næviques se détachent de la jonction épithélio-conjonctive et se retrouvent essentiellement dans le tissu conjonctif. Lorsqu'à ce stade il persiste encore des cellules næviques dans l'épithélium en parallèle à leur apparition dans le tissu conjonctif, on parle de nævus composé et s'il n'existe plus de cellules næviques dans l'épithélium, on parle alors de nævus intramuqueux (14, 28, 45, 68).

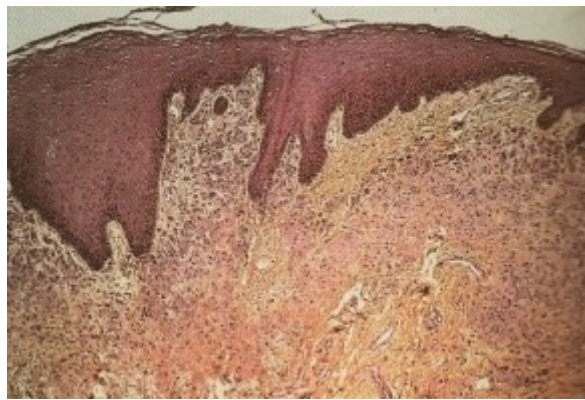


Figure 27 : Histologie : Nævus nævocellulaire de la muqueuse buccale d'après Szpirglas H et Ben Slama L dans Pathologie de la muqueuse buccale (p136) (115)

Une simple surveillance clinique peut être proposée mais l'exérèse de ces nævi doit être effectuée dès que l'on note une modification de la lésion : coloration polychromique, extension ou surtout épaissement de la lésion. En effet, le risque potentiel est celui d'une évolution vers un mélanome.

Un contrôle anatomopathologique est, dans tous les cas, indispensable et l'exérèse chirurgicale est préférée à toute autre technique. L'excision doit être faite en passant simplement à 2 ou 3 mm des bords de la lésion.

Par ailleurs, un nævus traumatisé d'une lèvre doit être systématiquement enlevé et confié à l'examen anatomopathologique (14, 15, 37, 45, 68).

#### *Le nævus intramuqueux*

Le nævus de type intramuqueux est le plus fréquent, comptant pour 55 % du total des nævi buccaux. Il survient à tout âge avec une prédilection pour le sexe féminin.

#### Aspect clinique

Cliniquement, c'est une tache ou une plaque asymptomatique, aplatie ou légèrement saillante, de coloration brune, plus ou moins foncée. Cette tache est en général située sur le palais et la muqueuse jugale, rarement sur les gencives et les lèvres. La transformation maligne est rare. Le diagnostic est établi par l'anatomopathologie.

#### Histologie

L'examen histologique met en évidence des amas de cellules næviques incluses dans le tissu conjonctif et séparées de l'épithélium par une bande de collagène.

Aucun traitement n'est habituellement nécessaire. Cependant l'exérèse chirurgicale est recommandée lorsque le nævus siège sur une zone d'irritation chronique ou si son apparence s'est modifiée (68, 76, 102, 109).

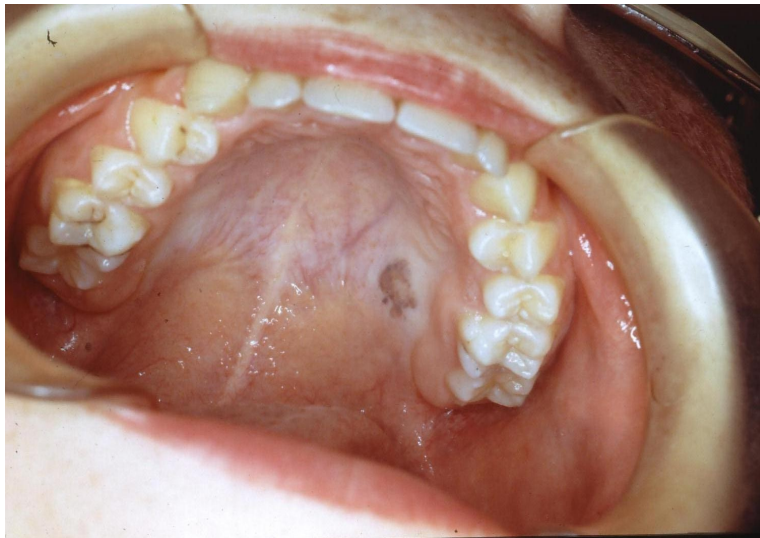


Figure 28 : Nævus nævocellulaire : localisation palatine (document Dr Tessier MH)

#### *iiLe nævus jonctionnel*

Le plus rare des nævi buccaux est le nævus jonctionnel, il ne représente que 3 à 5,5 % du total. Il touche aussi souvent les hommes que les femmes.

#### Aspect clinique

Les sièges les plus fréquents de ces nævi sont le palais, la muqueuse jugale et la muqueuse alvéolaire.

Les signes cliniques des nævi jonctionnels ne sont pas pathognomoniques : la pigmentation apparaît sous forme de taches asymptomatiques, noires ou brunes, plates ou légèrement saillantes et ayant une taille qui varie de 0,1 à 1 cm.

### Histologie

Il se caractérise par des nids de cellules næviques dans les couches profondes de l'épithélium ou juste en dessous de lui mais toujours à son contact. Le long de la couche basale de l'épithélium, ces cellules næviques en thèques sont de forme variable et ne contiennent que peu de mélanine. Certaines de ces cellules s'infiltrant dans le tissu conjonctif sous-jacent, démontrant une activité jonctionnelle.

Il faut se méfier de toute modification de couleur, de taille et de texture d'un nævus buccal qui doit évoquer une transformation en mélanome malin. Le diagnostic repose exclusivement sur les données de l'anatomopathologie. Le traitement consiste en l'exérèse chirurgicale (68, 76, 102, 109).

### *iiiLe nævus composé*

Le nævus composé est rare dans la cavité buccale, il représente 6 à 8,5 % de la totalité des nævi. Il n'existe aucune spécificité de sexe ou d'âge.

### Aspect clinique

Il apparaît comme une tache asymptomatique, aplatie ou légèrement saillante, de coloration rouge-brun ou brun sombre, de quelques millimètres à 1 centimètre de diamètre.

Il siège surtout sur la muqueuse jugale, le palais et les gencives.

### Histologie

Le nævus composé est caractérisé par des amas de cellules næviques situées à la fois dans l'épithélium et le tissu conjonctif sous-jacent ; il a donc les particularités des nævi intra muqueux et jonctionnels. Les cellules næviques peuvent être présentes dans la partie la plus profonde du chorion.



La transformation maligne est possible. Le diagnostic relève exclusivement de l'anatomopathologie (45, 76, 102, 109).

#### *iv*Le nævus bleu

Le nævus bleu est le second, par ordre de fréquence, des nævi de la cavité buccale, et représente 30,5 à 36 % des nævi buccaux. Il s'agit d'une tumeur bénigne produisant de la mélanine à partir de mélanocytes généralement profondément implantés dans le chorion.

Le nævus bleu, qui serait présent dès la naissance, persiste sans aucune modification apparente pendant toute la vie. Les deux sexes sont également atteints et à tout âge.

#### Aspect clinique

Le siège préférentiel de cette lésion est la voûte du palais, mais elle peut aussi siéger sur la gencive et les lèvres. Il existe deux types de nævi bleus : la forme commune qui apparaît sur la muqueuse buccale et sur la peau, et la forme cellulaire qui apparaît uniquement sur la peau. L'aspect clinique est celui d'une plaque ou d'une tache asymptomatique, légèrement surélevée ou plane, de forme ovale ou irrégulière, brune ou bleue (76, 100, 109, 120).

#### Histologie

Le nævus bleu est caractérisé par la présence d'un grand nombre de cellules d'origine mélanocytaire ; ces cellules sont allongées, fuselées, contenant de la mélanine et disposées parallèlement à l'épithélium au milieu ou dans la partie inférieure de la *lamina propria*. Ces cellules peuvent occuper la partie moyenne et profonde du chorion, rarement la partie superficielle. Il n'y a pas d'activité jonctionnelle.

La transformation maligne d'un nævus bleu buccal n'a jamais été rapportée.

Le diagnostic est fait par l'examen histologique (14, 68, 120, 122).

#### 3.2.1.2Le nævus de Ota

Le nævus d'Ota ou mélanocytose oculo-dermique décrit aussi sous le nom de nævus fusco-cœruleus ophtalmo-maxillaire, est caractérisé par l'apparition d'une macule unilatérale située sur le visage, au niveau des yeux (cornée, iris, nerf optique et fond de l'œil) et sur les membranes muqueuses qui sont dans le territoire des première et deuxième branches du nerf trijumeau.

Le nævus d'Ota est très fréquent chez les asiatiques, et rare chez les sujets d'autres origines. Habituellement congénital, il peut cependant apparaître dans la deuxième décennie ou même plus tard et ne disparaît pas avec l'âge, il est plus fréquent chez les femmes que chez les hommes avec un ratio de 5/1 (81).

#### Aspect clinique

Au niveau de la cavité buccale, l'hyperpigmentation concerne le palais dur et la muqueuse jugale. La lésion est asymptomatique et généralement unilatérale bien que des atteintes bilatérales soient possibles.

La pigmentation apparaît sous forme d'une macule mouchetée plane ou discrètement surélevée de couleur bleue, grise ou brune. Cette coloration peut fluctuer avec un certain nombre de facteurs en particulier la fatigue, le cycle menstruel et l'insomnie.

#### Histologie

L'examen histologique est caractérisé par la présence d'un grand nombre de cellules qui contiennent de la mélanine ; ces cellules sont d'origine mélanocytaire. Elles sont disposées parallèlement à l'épithélium et peuvent être retrouvées très profondément dans le chorion.

Il s'agit probablement d'une anomalie de l'embryogenèse du système mélanocytaire avec un arrêt prématuré de la migration des mélanoblastes qui se différencient en mélanocytes en situation ectopique.

Le nævus d'Ota évolue rarement vers une transformation maligne c'est pourquoi aucun traitement n'est nécessaire. Mais en cas d'atteinte isolée du palais, la biopsie sera recommandée du fait de sa ressemblance clinique avec le mélanome (14, 48, 76, 100, 109, 115, 122).

#### 3.2.1.3 Le lentigo labial solitaire et la macule mélanique orale

La macule mélanique est discrète et apparaît fréquemment au niveau des lèvres. Cette macule n'est pas exceptionnelle, elle est présente chez plus de 3% de la population, sans affection générale ou locale associée.

Le terme de macule mélanocytaire labiale peut être utilisé pour désigner de simples éphélides liées à une surcharge en grains mélaniques des kératinocytes, plus fréquents chez les sujets de phototype clair.

Même si elle peut apparaître similaire aux éphélides, la macule mélanique n'est pas associée à une exposition au soleil.

En outre la dénomination de lentigo est également discutable, car elle désigne des taches pigmentaires, cutanées ou muqueuses, pour lesquelles, au niveau histologique, il est retrouvé un nombre accru de mélanocytes, ce qui n'est pas toujours le cas.

La macule mélanique se présente dans 92 % des cas sous forme de lésion solitaire et dans 8 % des cas seulement, sous forme de lésion associée avec une ou plusieurs atteintes similaires dans la cavité buccale.

Ces macules sont habituellement vues chez les patients entre 35 et 42 ans et plus communément chez les femmes avec un ratio de 2,2 femmes pour un homme. Il y a une histoire familiale dans 14% des cas (14, 22, 26, 64, 76, 102).

#### Aspect clinique

La plupart des macules sont localisées sur le bord vermillon des lèvres (30,5%) avec prédominance des lèvres inférieures (94%), 28% sur les gencives et 16,2% sur les muqueuses buccales.

Ces atteintes sont en général bien circonscrites, planes, de couleur grise, brune, ou noire. Leur taille varie de 0,1 à 2 cm de diamètre, mais la majorité des lésions se trouve située dans une échelle allant de 0,1 à 0,6 cm de diamètre (22, 46, 50, 70).



Figure 29 : Macule mélanique d'après Szpirglas H et Ben Slama L dans Pathologie de la muqueuse buccale (p135) (115)

#### Histologie

Il s'agit d'une augmentation de la pigmentation mélanique des couches basales avec une décharge pigmentaire mélanique dans le chorion sous-jacent, soit libre, soit à l'intérieur de macrophages.

On retrouve aussi une hyperplasie épithéliale avec acanthose.

Les mélanocytes de la couche basale sont en nombre normal ou parfois un peu augmenté, mais pas suffisamment pour classer la lésion parmi les lentigos (14, 20, 22, 80, 96).

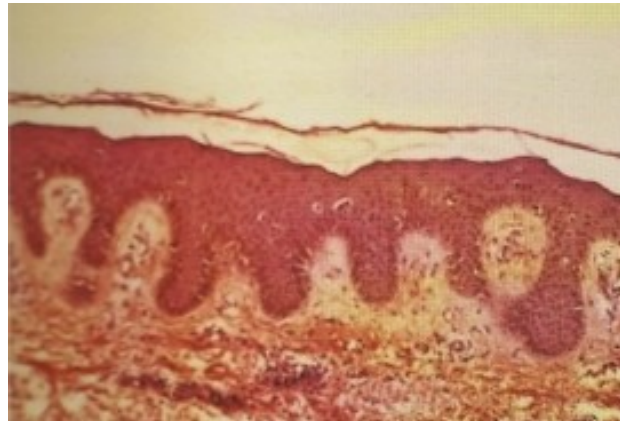


Figure 30 : Histologie : macule mélanique d'après Szpirglas H et Ben Slama L dans Pathologie de la muqueuse buccale (p135) (115)

Ces lésions sont assez fréquentes et une demande d'exérèse est souvent retrouvée chez les jeunes femmes avant tout pour des raisons esthétiques. En effet, l'excision de ces taches mélanocytaires ne peut avoir qu'un but cosmétologique car elles sont tout à fait bénignes.

Leur multiplicité pose le problème du diagnostic étiologique de macules pigmentées multiples de la lèvre pouvant appartenir à différents syndromes (15, 24, 109, 115, 122, 123).

#### 3.2.1.4 Le mélano-acanthome

Le mélano-acanthome est une lésion bénigne rare, décrite initialement au niveau de la peau.

Dans la cavité buccale, cette lésion apparaît en général en quelques jours ou quelques semaines, après un traumatisme ou une irritation locale. Son aspect clinique et sa croissance rapide peuvent faire penser à un mélanome muqueux.

Cette lésion se retrouve le plus souvent au cours de la troisième ou quatrième décennie chez les sujets noirs et avec une prédominance féminine (28).

#### Aspect clinique

Le mélano-acanthome correspond à une tache ou à une plaque hyperpigmentée dont la taille peut varier de quelques millimètres à plusieurs centimètres. Cette lésion est unilatérale, bien circonscrite, de surface rugueuse et parfois un peu infiltrée. La teinte varie du brun au noir avec parfois une teinte bleutée. Des formes rares nodulaires, bilatérales ou diffuses peuvent exister.

Le mélano-acanthome est localisé en regard de zone d'irritation, principalement au niveau de la muqueuse jugale (morsure), de la lèvre (fumée de tabac) et du palais (prothèse).

La lésion est le plus souvent asymptomatique, elle est douloureuse dans de 10 % des cas (20, 46, 67, 101).

### Histologie

La lésion est caractérisée par une acanthose et une spongiose peu sévère. De nombreux mélanocytes avec des dendrites de grande taille et très pigmentées peuvent être retrouvés dans toutes les couches de l'épithélium. Le chorion présente une augmentation de la vascularisation et une infiltration cellulaire avec de nombreux polynucléaires éosinophiles, signes d'une inflammation chronique modérée.

La prolifération des kératinocytes et des mélanocytes entraîne un épaississement de l'épithélium.

Il n'y a pas de pléomorphisme nucléaire ou d'atypie. La lésion n'est pas maligne. Elle est perçue comme étant un processus réactif et n'est pas mise en relation avec les proliférations mélaniques associées au nævus ou à la formation du mélanome (20, 26, 28, 64, 70).

La biopsie peut être utile pour écarter toute éventualité d'un mélanome malin.

La régression spontanée du mélano-acanthome buccal avec rémission des signes cliniques a été rapportée. Par conséquent, lorsque le diagnostic de mélano-acanthome est posé, aucune exérèse n'est en général nécessaire (46, 50, 102, 109, 115, 122).

### 3.2.1.5 La tumeur neuro-ectodermique pigmentée

D'une morphologie parfois très proche de celle des améloblastomes, cette tumeur rare est définie comme étant dérivée de cellules issues des crêtes neurales. Elle se rapproche plus des tumeurs nerveuses que des améloblastomes épithéliaux (101).

L'étiopathogénie de cette tumeur est actuellement considérée comme étant malformative plutôt que néoplasique. Elle résulterait de la prolifération de cellules issues, par

migration, des crêtes neurales, cellules qui devraient normalement disparaître lors des processus de maturation (105).

Cette tumeur est observée chez le très jeune enfant, essentiellement avant l'âge d'un an (95 % des atteintes constatées chez des enfants avant 12 mois), sans prédominance d'un sexe par rapport à l'autre.

### Aspect clinique

Il s'agit d'une lésion qui siège dans plus de 70 % des cas sur la partie antérieure du maxillaire supérieur et plus rarement à la mandibule (5,8% des localisations) (105).

La lésion augmentant rapidement de volume en quelques semaines, tuméfiant la lèvre supérieure, obstruant le vestibule nasal et détruisant l'os.

La lésion se présente comme une masse encapsulée et lobulée, elle forme une tuméfaction recouverte de muqueuse saine et n'est pas fixée en profondeur, elle est caractérisée par une pigmentation rouge foncé, pourpre ou parfois bleu noir et même brune. La tuméfaction est indolore et de consistance ferme à élastique ; elle refoule les dents, qui restent vitales. Il n'y a pas d'adénopathies cervico-faciales satellites.

Le dosage de l'acide vanylmandélique urinaire est positif, sans être pathognomonique.

Cette tumeur donne une image radioclaire bien limitée uni ou multiloculaire, les organes dentaires refoulés ne montrent pas de résorption radiculaire.

### Histologie

L'examen histologique permet d'établir le diagnostic, il met en évidence : des petits éléments arrondis ou ovoïdes, pseudo-lymphocytaire, entourés par des cellules cubiques, neuro-ectodermiques d'aspect épithélial, disposées en travées, et chargées de mélanine, qui proviendraient des crêtes neurales. Ces boyaux cellulaires siègent au sein d'un stroma fibreux relativement dense.

L'analyse ultra-structurale montre des mélanosomes à différents stades de maturation dans les cellules (28).

Le pronostic est nettement meilleur que celui, toujours fatal, des tumeurs neuro-ectodermiques du système nerveux central. Malgré son agressivité initiale apparente, cette tumeur est presque toujours bénigne.

Le traitement est chirurgical, il consiste en l'excision et le curetage de la tumeur. Des récurrences ont été rapportées dans 15% des cas, suite probablement à des excisions incomplètes.

Les transformations malignes sont exceptionnelles (inférieures à 2 %) (76, 77, 105).

### 3.2.2. Les lésions pigmentées multiples ou diffuses

#### 3.2.2.1 Les macules pigmentées orales multiples

##### *Le syndrome de Laugier-Hunziker*

Le syndrome de Laugier-Hunziker ou pigmentation mélanique lenticulaire essentielle des lèvres apparaît à l'âge adulte chez des sujets de race blanche, sous la forme de macules pigmentées.

Elles peuvent s'associer à des mélanonychies longitudinales (pigmentations linéaires de l'ongle) ou à une pigmentation génitale. Elles forment alors des nappes pigmentaires, parfois très noires et inquiétant sur les lèvres, la vulve ou le gland.

L'affection présente un caractère purement inesthétique, sans aucune gravité. Elle se rencontre aussi bien chez l'homme que chez la femme, avec une légère prédominance féminine et ceci à n'importe quel âge (14).



Figure 31 : Maladie de Laugier-Hunziker : face interne de la joue gauche (document Dr Tessier MH)

### Aspect clinique

Les lésions maculaires sont faites de taches lenticulaires planes, souples, sans relief, arrondies ou ovales, bien limitées.

Elles siègent essentiellement sur les lèvres et la face interne des joues, parfois sur la langue, les gencives ou le palais dur. Elles sont disposées plus ou moins régulièrement. Il n'y a jamais de pigmentation péri-buccale ou faciale.

Elles sont généralement de petite taille (quelques mm à 1 cm) et en nombre est variable.

Ces taches mélaniques présentent une couleur uniforme qui va du brun foncé au brun ardoisé. Néanmoins, quelques reflets bleutés peuvent être présents et certaines lésions sont presque noires (46, 50, 101, 115).

Ces macules peuvent être rapprochées des pigmentations ethniques pour lesquelles aucune complication n'a été rapportée.



Figure 32 : Localisation linguale de la maladie de Laugier-Hunziker (document Dr Tessier MH)

### Histologie

On peut retrouver une hyperplasie épithéliale avec papillomatose sans désorganisation architecturale. Les taches résultent d'une simple surcharge en mélanine au niveau de la couche basale de l'épithélium, sans prolifération des mélanocytes qui sont très actifs. Les



kératinocytes sont chargés de mélanosomes d'apparence normale et le chorion sous-jacent est le siège d'une décharge pigmentaire avec de rares mélanophages (6).

Les hyperpigmentations semblent être la conséquence d'une hyperactivité enzymatique dans la synthèse de la mélanine.

En pratique les limites de ce syndrome sont parfois difficiles à tracer. Les macules pigmentées peuvent être plus disséminées et se localiser au cou, au tronc, aux paumes des mains et aux plantes des pieds, aux parties génitales, au périnée et à l'anus, l'œsophage, au dos des mains.

La conduite à tenir résulte souvent en une abstention thérapeutique puisque l'affection est asymptomatique et n'a pas de potentiel malin (80, 101, 102, 109, 115, 122).

### *iiLe sarcome de Kaposi*

Le sarcome de Kaposi est une lésion cutanéomuqueuse maligne, décrite pour la première fois par Moritz Kaposi en 1872. Cette lésion ne fait pas partie à proprement parler des lésions pigmentées d'origine intrinsèque ; il s'agit d'un angiome et non d'une lésion mélanique. Mais l'importance de son dépistage, ainsi que l'intérêt dans les diagnostics différentiels des lésions pigmentées mélaniques endogènes imposent une description de cette lésion.

L'étiologie du sarcome de Kaposi est encore mal déterminée. Cependant, l'implication d'un nouveau virus du groupe herpès, HHV type 8, est actuellement démontrée dans la maladie.

La fréquence du sarcome de Kaposi est inférieure à 20 % des patients infectés par le V.I.H. La maladie de Kaposi est corrélée avec des taux bas de CD4, et sa prévalence augmente avec l'immunosuppression et la progression de la maladie (13, 107).

#### Aspect clinique

L'atteinte de la muqueuse buccale est retrouvée dans environ 50 % des cas. Elle se traduit très souvent dans son premier stade par l'apparition au niveau de la muqueuse d'une ou

plusieurs macules rouge sombre ou violacées (formes de début) qui s'étendent progressivement.

Elle ne blanchit pas à la pression et peut donc être facilement distinguée des lésions vasculaires bénignes telles que l'hémangiome (13, 107, 115).

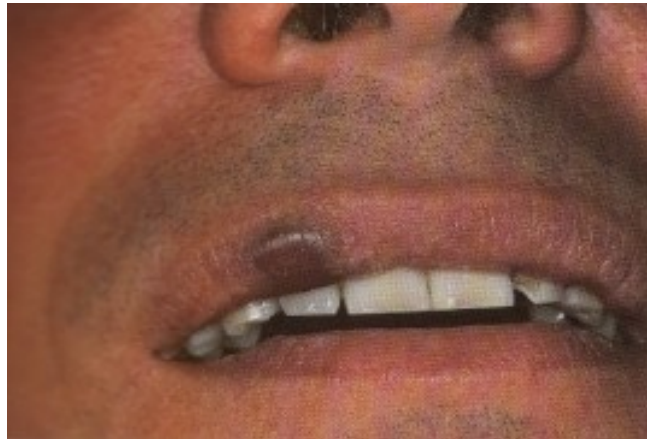


Figure 33 : Maladie de Kaposi : localisation labiale supérieure  
d'après Szpirglas H et Ben Slama L dans Pathologie de la muqueuse buccale (p205) (115)

Le siège est plus fréquemment palatin, vélaire ou gingival supérieur ; les localisations à la langue et à la gencive inférieure sont plus rares.



Figure 34: Maladie de Kaposi : localisation vestibulaire supérieure  
d'après Szpirglas H et Ben Slama L dans Pathologie de la muqueuse buccale (p205) (115)

L'aspect du sarcome de Kaposi devient progressivement papuleux puis nodulaire dans ses formes intermédiaires. Il peut alors s'ulcérer en surface et être accompagné de douleurs ainsi que de saignements (formes tardives).

Une lésion érythémato-papuleuse unique de la région rétro-molaire peut avoir un aspect de péricoronarite d'évolution d'une dent de sagesse.

Dans les stades évolués, une lésion unique tumorale de maladie de Kaposi sur la gencive peut avoir un aspect très angiomateux ou celui d'un granulome pyogénique, de même si elle se développe dans une alvéole après une extraction dentaire. La lésion peut rendre difficile la maintenance d'une bonne hygiène orale qui peut alors s'infecter (13, 46, 70, 74, 107, 115).



Figure 35 : Maladie de Kaposi. Forme évoluée : tumeur ulcérée d'après Szpirglas H et Ben Slama L dans Pathologie de la muqueuse buccale (p205) (115)

Des cas rares de sarcomes de Kaposi non pigmentés ont pu être relevés dans la cavité buccale. Parfois, la cavité orale peut être le seul site atteint.

Les localisations ganglionnaires sont fréquentes. L'atteinte viscérale serait présente dans 75 à 80 % des maladie de Kaposi du sida, en général asymptomatique (estomac, grêle, côlon, rectum), parfois représentant l'élément le plus péjoratif de l'évolution de la maladie en cas de localisation pulmonaire (13, 64, 74, 76, 107, 115).



Figure 36 : Sarcome de Kaposi (document Dr Tessier MH)

## Histologie

Le sarcome de Kaposi qui semble se développer dans la *lamina propria* apparaît circonscrit mais non encapsulé et est recouvert d'une muqueuse intacte. La pigmentation n'est pas d'origine mélanique.

Le sarcome est composé de deux éléments : des vaisseaux tapissés d'endothélium et des cellules fusiformes (ou cellules de Kaposi).

La proportion de ces deux composantes varie avec le stade clinique de la lésion :

- Le sarcome de Kaposi jeune, maculaire, contient surtout des vaisseaux bien différenciés. Quelques cellules fusiformes peuvent être trouvées entre ces vaisseaux sous la forme de fins rameaux.
- Lors de l'évolution de la lésion, les cellules fusiformes prolifèrent au dépend des vaisseaux néoplasiques associés à des cellules endothéliales dédifférenciées volumineuses plus ou moins atypiques. Ainsi, les cellules de Kaposi dominent l'apparence histologique du sarcome de stade avancé qui a pris l'aspect clinique de nodule.

Prolifération  
vasculaire

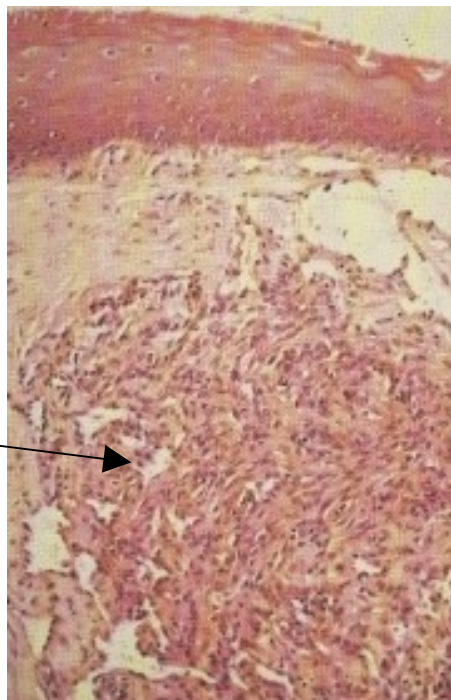


Figure 37 : Histologie de la maladie de Kaposi d'après Szpirglas H et Ben Slama L dans Pathologie de la muqueuse buccale (p205) (115)

Une extravasation d'hématites avec des dépôts pigmentaires hémossidériniques peuvent aussi être mis en évidence au niveau des sarcomes de Kaposi lors de leur examen histologique.

Un infiltrat inflammatoire lympho-plasmocytaire avec des globules hyalins éosinophiles accompagne la prolifération des cellules de kaposi.

L'évolution de la maladie de Kaposi est très variable, sans que l'on puisse dégager de facteur pronostique quant au risque de dissémination tumorale. Le bénéfice de l'avènement des trithérapies (et quadrithérapie) et de l'utilisation de divers antiviraux dirigés contre HHV de type 8 semble important.

Le sarcome de Kaposi ne mettant pas directement en jeu le pronostic vital, le choix du traitement est fonction du nombre de lésions et du développement de la maladie et fait appel à diverses méthodes locales, régionales ou systémiques : abstention thérapeutique, geste local, injection sous-lésionnelle de sclérosants, radiothérapie, interféron alpha, chimiothérapie (26, 74, 102, 109, 111, 115, 126).

#### 3.2.2.2 Le lentigo malin ou mélanose de Dubreuilh

La mélanose circonscrite précancéreuse de Dubreuilh ou lentigo malin, aussi appelé lentigo malin d'Hutchinson, est une lésion mélanocytaire diffuse précancéreuse qui peut évoluer vers un mélanome malin. Le lentigo malin est une lésion relativement fréquente qui se présente comme des taches pigmentées, s'accroissant lentement chez les sujets de plus de 50 ans (14, 76).

#### Aspect clinique

Les plages pigmentées siègent sur le plancher de la bouche, la face interne de la joue et le palais. Au stade initial, l'aspect est celui d'une lentigine avec une zone de pigmentation irrégulière et très hétérogène dans sa coloration qui varie du brun clair au noir bleuté.

Il n'y a pas d'adénopathie, ni de mélanurie (76).



Figure 38 : Mélanose de Dubreuilh d'après Szpirglas H et Ben Slama L dans Pathologie de la muqueuse buccale (p138) (115)

### Histologie

Le lentigo malin est caractérisé par l'augmentation de la pigmentation des cellules des couches profondes de l'épithélium et une augmentation du nombre des mélanocytes normaux et anormaux. La réaction inflammatoire est plus ou moins importante (14, 76, 115).

Après une longue phase d'extension superficielle avec accentuation du caractère polychromique, survient une phase d'invasion verticale avec un risque métastatique accru.

Le traitement du lentigo malin est chirurgical. La marge d'exérèse doit être de 1 cm au minimum en raison des limites cliniques imprécises, sources de récurrence.

Bien que la radiothérapie ne soit pas un traitement classique dans les mélanomes en général, quelques patients atteints de lentigo malin en bénéficient, en raison de l'inopérabilité liée au grand âge, au site de la tumeur ou à la très vaste surface tumorale (14, 25, 76, 100, 115).

### 3.2.2.3 Les hyperpigmentations diffuses associées à une dermatose

#### *il'acanthosis nigricans*

L'acanthosis nigricans est une dermatose rare qui se présente sous trois formes : la forme familiale transmise sur un mode autosomique dominant (acanthosis nigricans bénin juvénile), la forme liée à l'obésité et à des troubles endocriniens (pseudo acanthosis nigricans) et enfin la forme paranéoplasique (acanthosis nigricans malin)

Pour les patients présentant un acanthosis nigricans dans lequel il n'existe pas de contexte familial, ni de troubles endocriniens (diabète ou obésité associés), il convient donc de rechercher un syndrome tumoral sous-jacent le plus souvent du tube digestif, plus rarement des poumons, des seins et des ovaires (46, 92).

### Aspect clinique

Les manifestations buccales de l'acanthosis nigricans sont moins fréquentes dans la forme bénigne juvénile héréditaire que dans la forme paranéoplasique.

L'hyperpigmentation diffuse concerne la muqueuse des lèvres, de la langue, et de la face interne des joues. Les zones pigmentées brunâtres et irrégulières sont marquées par de nombreux petits sillons. Les muqueuses sont épaissies, avec des plaques verruqueuses leur donnant un aspect hyperkératosique et papillomateux.

L'acanthosis nigricans se caractérise aussi par des plaques hyperpigmentées de couleur jaune ou brune, papillomateuses, essentiellement localisées au niveau des plis inguinaux, axillaires et des coudes, mais les mains et les pieds peuvent aussi être touchés (20, 92, 101, 115, 122).

### Histologie

L'aspect est évocateur, mais non pathognomonique : l'association d'une acanthose, d'une papillomatose, d'une hyperkératose ortho ou parakératosique, réalise un tableau de papillome, mais sans images de type viral et avec une hyperpigmentation basale par décharge pigmentaire (6, 27, 76, 100, 102, 109, 116).

### *iiLe lichen plan pigmentogène ou lichen nigricans*

Le lichen nigricans est une variété pigmentaire du lichen plan qui peut s'observer dans la cavité buccale. La lésion, au lieu d'être blanche, apparaît alors foncée. Cette lésion est relativement rare au cours de l'enfance.



Le lichen nigricans peut évoluer en quelques semaines ou quelques mois. Les récurrences sont possibles tout comme le passage à la chronicité (17, 92, 20).

Le lichen nigricans est parfois secondaire à un trouble émotionnel ou à certains traitements médicamenteux, mais son étiologie exacte reste inconnue.

### Aspect clinique

La lésion se présente sous la forme d'une tache bien limitée plus ou moins brune, grise, voire même noire, en surimpression à des lésions lichéniennes. On retrouve souvent un aspect caractéristique de papules polygonales, de quelques millimètres de côté, brillantes, avec une surface plate mais surélevée et parfois parcourues par un réseau fin (les stries de Wickham).

La lésion siège sur les lèvres, la langue, la face interne des joues et le voile du palais. En outre, la lésion peut être retrouvée sur les bras, la région lombaire et la région génitale (17, 20).

La couleur de la lésion permet de la distinguer du lichen plan. Elle a un aspect réticulé, et peut entraîner une sensation de brûlure au contact de certains aliments et une impression désagréable de « bouche râpeuse » (20, 47, 101, 105).

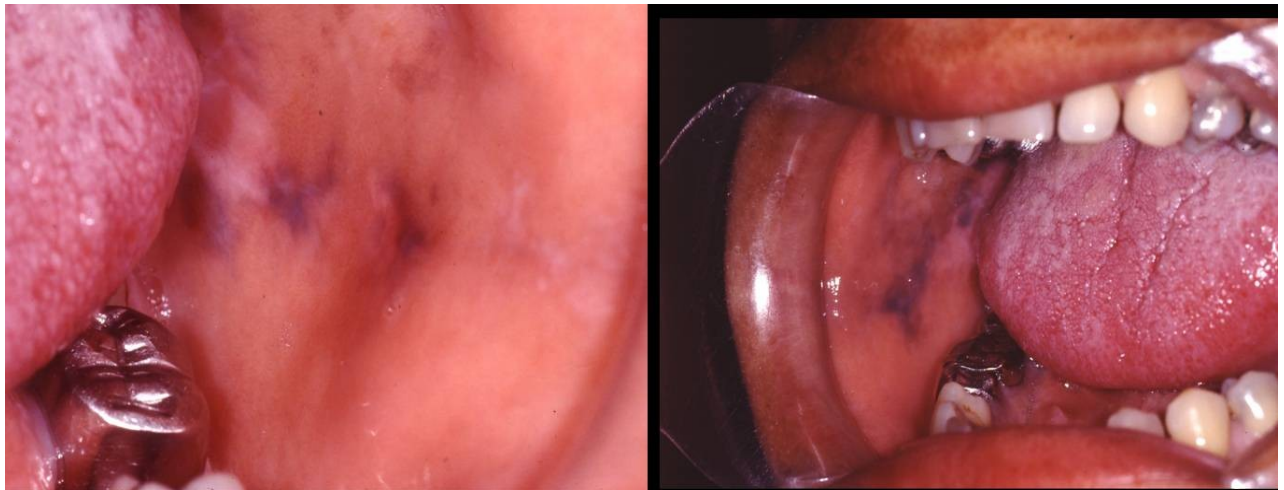


Figure 39 : Lichen plan pigmentogène (document Dr Soueidan N.)

La biopsie n'est en général pas nécessaire.

### Histologie

L'aspect histologique de la lésion est celui d'un lichen plan buccal avec ses éléments morphologiques habituels :

- une hyperkératose associant des zones ortho et parakératosiques,



- un épaissement très irrégulier du stratum granulosum,
- une présence de corps hyalins dans l'épithélium, appelés aussi corps de Civatte ou corps colloïdes,
- une hyperacanthose avec des papilles conjonctives en forme de dôme,
- une membrane basale dégénérée,
- un infiltrat lympho-histiocytaire en bande du chorion.

Une fuite pigmentaire plus ou moins importante accompagne ces signes histologiques. La mélanine se trouve à l'intérieur de macrophages ou dans le chorion superficiel sous forme de dépôts marron (6, 20, 47, 102).

L'hyperproduction de mélanine correspondrait à la phase aiguë de la maladie.

Dans les anciennes séquelles de lésion, seule persiste l'hyperpigmentation.

Le traitement est basé sur la corticothérapie (14, 50, 101, 105, 115, 122).

### *iiiLe syndrome de Peutz-Jeghers*

Il s'agit d'une génodermatose rare (1/120 000 naissances), à transmission autosomique dominante, qui associe des lentigines cutanéomuqueuses périorificielles à des polypes de l'intestin grêle et parfois de véritables tumeurs digestives.

En principe, on trouve dans le syndrome de Peutz-Jeghers des antécédents familiaux et des troubles digestifs dès l'adolescence. Cependant, 40% des syndromes de Peutz-Jeghers seraient des mutations *de novo*, et des formes purement tégumentaires sont parfois observées (14, 64, 70).

#### Aspect clinique

La muqueuse buccale est fréquemment atteinte (80 % des cas). Le patient présente de multiples macules pigmentaires de 1 à 5 mm de diamètre, rondes ou ovalaires, de couleur brune plus ou moins foncée, ou parfois bleu gris.

Ces macules pigmentaires multiples siègent sur la face interne des lèvres (surtout la lèvre inférieure) et sur les muqueuses jugales, gingivales et palatines (palais osseux). Elles ne siègent que rarement sur la langue et le voile du palais.

Les régions périorificielles du visage (périnasale, périoculaire, péri Buccale, périauriculaire) peuvent être atteintes.

Des lésions peuvent être présentes sur les autres muqueuses (anales, génitales, oculaires, nasales), sur la région périanale et sur les doigts et les orteils (20, 26, 46, 105, 115).

Les lésions digestives (polypes gastriques et intestinaux) souvent asymptomatiques sont recherchées systématiquement, car il existe un risque de transformation maligne.



Figure 40 : Syndrome de Peutz-Jeghers d'après Szpirglas H et Ben Slama L dans Pathologie de la muqueuse buccale (p139) (115)

#### Histologie

Au niveau des muqueuses buccales, ces taches pigmentaires correspondent simplement à une surproduction de pigment mélanique qui diffuse dans les kératinocytes avoisinants, sans augmentation du nombre de mélanocytes de l'assise basale (au niveau cutané, le nombre des mélanocytes est augmenté) (14, 28, 33, 80, 101, 109, 122).

#### *ivL'incontinentia pigmenti*

Cette affection touche essentiellement le sexe féminin dans plus de 95 % des cas. Il s'agit d'une dermatose dont l'origine est le plus souvent congénitale et héréditaire (chromosome X), touchant les petites filles et évoluant en 3 phases. Cette maladie est létale chez les garçons.

### Aspect clinique

L'atteinte est avant tout dentaire (dents en forme de cône) et oculaire dans 30 % des cas. Ces anomalies sont avant strabisme, une atteinte du globe oculaire, une cataracte et parfois une cécité.

Durant la première phase, l'enfant présente des placards rouges légèrement surélevés qui démangent et qui se recouvrent de vésicules et de bulles. Ces bulles apparaissent au niveau des membres, parfois sur le reste du tronc.

Cette phase, qui dure quelques semaines à quelques mois, est suivie de l'apparition de lésions de type verruqueux et de lichen sur les mains et les pieds à l'âge de 2 à 5 mois.

La phase suivante se caractérise par la survenue d'une pigmentation couleur bleu ardoisé ou chocolat sous forme de taches, de plaques ou en bandes ayant une disposition caractéristique en jet d'eau ou en éclaboussures. Cette phase s'atténue ensuite au moment de l'adolescence et est parfois la seule manifestation de la maladie.

On a également décrit des anomalies du système nerveux à type de retard mental, de retard dans la motricité, d'une insuffisance de développement du cerveau, la survenue d'épilepsie et d'anomalies de développement des os (plus rarement) (100).

### Physiopathologie

Cette pathologie entre dans le cadre d'un ensemble de symptômes appelé syndrome d'instabilité chromosomique. Elle est due à des anomalies chromosomiques multiples à type de cassure de la chromatine des chromosomes et d'autres remaniements du noyau de cellules.

Le problème de cette pathologie ne réside pas dans la survenue de dermatoses mais dans celle des malformations qu'il est nécessaire de rechercher.

Le traitement de l'éruption cutanéomuqueuse nécessite seulement la prévention des complications infectieuses, la famille doit être mise en garde en ce qui concerne de nouvelles naissances (27, 76, 109, 122).

#### 3.2.2.4 Les hyperpigmentations diffuses associées à une maladie génétique

### *La neurofibromatose de von Recklinghausen*

La maladie de von Recklinghausen se transmet de façon autosomique dominante.

Les modifications pigmentaires constituent un symptôme précoce et fréquent de cette maladie. Les manifestations buccales sont peu fréquentes et apparaissent dans 5 à 10% des cas (20).



Figure 41 : Neurofibromatose de von Recklinghausen: aspect de la langue d'après Szpirglas H et Ben Slama L dans Pathologie de la muqueuse buccale (p302) (115)

#### Aspect clinique

Les lésions pigmentées sont de type nodulaire ou maculaire, elles siègent au niveau des muqueuses et sur les lèvres. Les manifestations buccales peuvent se limiter à l'augmentation de taille de quelques papilles linguales.

L'aspect clinique cutané est plus caractéristique, les lésions pigmentées peuvent avoir l'aspect de plaques ou, moins fréquemment, de taches de rousseur. Elles sont au nombre de 6 au plus, mesurant environ 1,5 cm, arrondies ou ovalaires. Elles sont bien limitées et prédominent sur les zones découvertes mais aussi au niveau des plis (aisselles en particulier).

Cette maladie se manifeste également par des neurofibromes : nodules mous, de taille variable, de teinte bleutée et parfois pédiculés.

On retrouve parfois des tumeurs diffuses, des angiomes, des lymphangiomes, des xanthomes (tumeurs bénignes chargées de graisse) et des naevi pigmentaires géants (20, 115).

D'autres signes peuvent accompagner cette maladie, ils seront:

- neurologiques (acrocéphalie, paresthésie, troubles moteurs ou trophiques),
- osseux (scoliose déformant les tibias) et parodontaux,
- ophtalmiques (dysembryoplasie ou hamartomes pigmentés de l'iris).



Figure 42 : Neurofibromatose de von Recklinghausen: aspect radiologique de troubles parodontaux d'après Szpirglas H et Ben Slama L dans Pathologie de la muqueuse buccale (p302) (115)

### Histologie

Le nombre des mélanocytes n'est pas augmenté, mais les mélanosomes retrouvés dans les mélanocytes et dans les kératinocytes au niveau des taches pigmentées sont de grande taille (macromélanosomes).

Le traitement de la maladie de von Recklinghausen sera surtout basé sur la chirurgie (chirurgie plastique, neurochirurgie et chirurgie orthopédique) (100, 109, 116).



Figure 43 : Neurofibromatose de von Recklinghausen: lésions pigmentées de la muqueuse buccale et anomalies osseuses d'après Szpirglas H et Ben Slama L dans Pathologie de la muqueuse buccale (p302) (115)

#### *iiLa lentiginose éruptive des sujets noirs*

La lentiginose éruptive des sujets noirs est une affection héréditaire autosomique dominante, caractérisée par des lentigines centro-faciales et des atteintes des paumes des mains et des plantes des pieds sans association pathologique extra-cutanée notable.

Cette lentiginose n'a été retrouvée que chez les sujets noirs.

Les lentigines ne tendent pas à s'effacer avec l'âge.

#### Aspect clinique

L'atteinte muqueuse se limite à la présence de macules brunes sur les lèvres supérieure et inférieure. Ces lésions sont faites de macules hyperpigmentées de 1 à 5 mm de diamètre.

Les lentigines se localisent sur le visage, les extrémités, les fesses et les régions palmo-plantaires. A la différence des autres lentiginoses, elle ne s'associe à aucune autre anomalie interne (41).

#### Histologie

L'examen histologique montre une importante surcharge mélanique au niveau de la couche basale de l'épithélium (109, 122).

### *iii Le syndrome de Carney ou syndrome LAMB*

Le complexe de Carney ou syndrome LAMB pour Lentiginoses, Atrial myxoma, Mucocutaneous myxomas, Blue nævi (lentiginos, myxome de l'oreillette, myxomes cutanéomuqueux, nævus bleus) est une maladie à transmission autosomique dominante, qui associe des lésions pigmentées des muqueuses, qui peuvent être localisées aux lèvres, à des myxomes (tumeurs bénignes du conjonctif) cardiaques ou à des anomalies endocriniennes type syndrome de Cushing ou à des tumeurs testiculaires.

Les lentiginos apparaissent au cours des premières années et n'augmentent pas en nombre à l'exposition solaire et ont tendance à l'éclaircissement avec l'âge.

#### Aspect clinique

Ce syndrome se caractérise par de nombreuses lentiginos d'apparition rapide, qui confluent par endroits en placards et prédominent sur le visage, les épaules, les bras et les cuisses.

Au niveau des muqueuses buccales, les taches pigmentées ont une teinte qui varie du brun au noir et mesurent de 1 à 2 mm.

On peut également retrouver des myxomes cutanés, sous-cutanés ou sous-muqueux et des nævi bleus en dômes épars. Les nævi bleus sont fréquemment multiples et histologiquement caractéristiques.

La présence simultanée de lentiginos et de nævi bleus est notée dans 10 % des cas. D'autres anomalies pigmentaires peuvent être rencontrées, comme les éphélides et le nævus jonctionnel.

Les myxomes de l'oreillette peuvent entraîner la mort des sujets (41, 46, 115, 122).

### *iv Le syndrome LEOPARD*

Le syndrome LEOPARD (Lentiginos, Electrocardiographic conductive defects, Ocular hypertelorism, Pulmonary stenosis, Abnormalities of genitalia, Retardation of growth, Deafness) est une lentiginose de transmission autosomique dominante. Cette lentiginose associe des taches pigmentaires (notamment au niveau des lèvres), des troubles de la conduction cardiaque, un hypertélorisme oculaire, une sténose du pylore, des anomalies génitales, un retard de croissance et une surdité de perception.

### Aspect clinique

Les taches pigmentaires siègent notamment au niveau des lèvres.

Jusqu'à l'âge de 5-6 ans, les signes cutanés se limitent à quelques taches café au lait ; les lentigines se développent ensuite, augmentant en nombre jusqu'à la puberté et leur couleur brune s'assombrissant avec l'âge. (41, 101, 115, 122).

L'espérance de vie des patients dépend de l'évolution de l'atteinte cardiaque.

### *vLa maladie de Fanconi*

Cette maladie anémique à transmission autosomique récessive, d'apparition précoce se traduit par des malformations dont les plus fréquentes atteignent la face avec microcéphalie, les pouces, la peau avec présence de taches café au lait, le rein et le cœur.

### Aspect clinique

Au niveau des muqueuses buccales, on note des plaques ardoisées qui siègent préférentiellement au niveau des gencives.

Au niveau cutané, le trouble pigmentaire consiste en de multiples taches café au lait, de taille variable, qui alternent avec des taches de dépigmentation. Il s'agit d'une leucomélanodermie (hyper et hypochromie de la peau) faite d'une pigmentation diffuse d'allure crasseuse, parsemée d'une multitude de taches achromiques et quelques rares taches plus pigmentées.

La mélanodermie prédomine au niveau des joues, du cou, du tronc et des aisselles (41, 115).





Figure 44 : Maladie de Fanconi : Pigmentation, alvéolyse diffuse, malpositions dentaires d'après Szpirglas H et Ben Slama L dans Pathologie de la muqueuse buccale (p178) (115)

Le tableau clinique est souvent complété par d'autres signes :

- manifestations hématologiques: pâleur cutanéomuqueuse, hémorragies, épisodes infectieux sévères et leucémies ;
- manifestations endocriniennes: retard pubertaire, insuffisance surrénalienne, retard de croissance statural et pondéral ;
- anomalies des membres supérieurs : absence ou hypoplasie des pouces,
- hypogonadisme avec des testicules atrophiques et des malformations utéro-vaginales ;
- malformations rénales : rein ectopique, reflux urétro-vésical ;

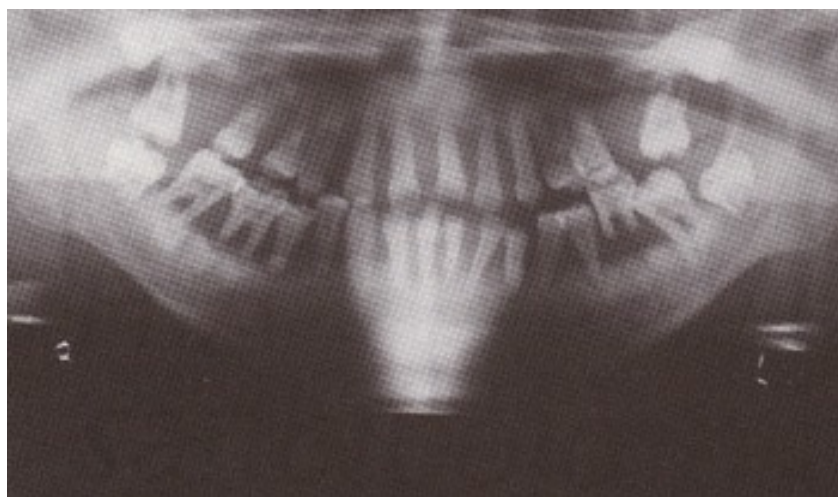


Figure 45 : Maladie de Fanconi : cliché panoramique, alvéolyse diffuse d'après Szpirglas H et Ben Slama L dans Pathologie de la muqueuse buccale (p178) (115)

L'étiologie de cette maladie est encore inconnue mais le facteur de consanguinité a souvent accompagné son apparition (41, 115).

### 3.2.2.5 Les hyperpigmentations diffuses associées à une carence en vitamine et en acide folique

Des carences nutritionnelles, en particulier en vitamine B 12, en vitamine C et en acide folique, peuvent s'accompagner d'une hypermélanose. Cette hypermélanose cutanée possède une étendue, un siège et une teinte (pseudo-addisonienne) très variables. L'hyperpigmentation atteint fréquemment les mains et les pieds (au niveau des articulations, des paumes et des plantes) ou se localise aux plis (axillaires, poplités). Des bandes pigmentées unguéales longitudinales, ont également été décrites (108, 115).

#### Aspect clinique

Au niveau de la cavité buccale, le trouble pigmentaire prend la forme de macules hyperpigmentées grises ou brunes (aspect ponctué) qui peuvent siéger sur toutes les muqueuses buccales et la langue (101, 108).

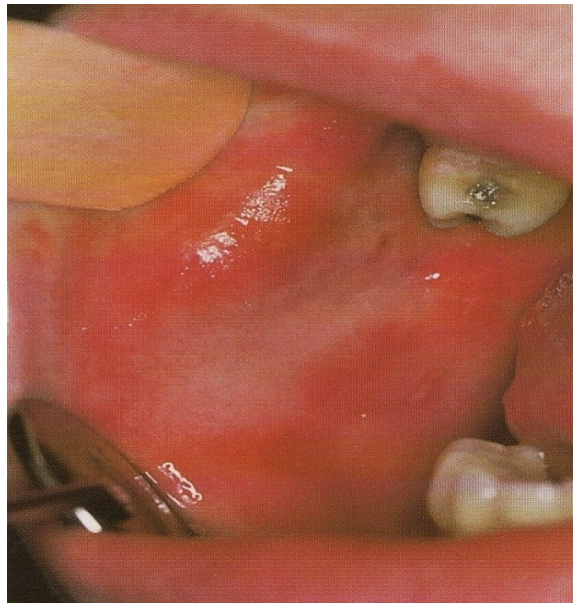


Figure 46 : Avitaminose B12 d'après Szpirglas H et Ben Slama L dans Pathologie de la muqueuse buccale (p177) (115)

#### Histologie

L'hyperpigmentation est le résultat d'une hypermélanose épithéliale avec incontinence pigmentaire. Plusieurs hypothèses ont été proposées pour expliquer ces anomalies :

- modification du rapport glutathion réduit/glutathion oxydé entraînant une stimulation de l'activité des tyrosinases des mélanocytes,
- altération du processus de transfert des mélanosomes (27, 81, 100, 101, 108, 122).

Les anomalies pigmentaires régressent avec la correction du déficit en vitamines et folates.

### 3.2.2.6 Les hyperpigmentations diffuses associées à une endocrinopathie

-

#### *La maladie d'Addison*

La maladie d'Addison est caractérisée par une insuffisance corticosurrénalienne lente qui peut être idiopathique ou résulter de diverses infections et tumeurs affectant le cortex surrénalien. En général il s'agit d'un adénome surrénalien qui provoque une destruction des cellules surrénaliennes productrices de cortisol. La sécrétion insuffisante de glucocorticoïdes et de minéralocorticoïdes ne permet plus d'exercer un rétrocontrôle de l'antéhypophyse (feedback négatif) ce qui provoque une augmentation de l'ACTH et des hormones mélanotropes circulantes, d'où une augmentation de la pigmentation de la peau et des muqueuses (20, 31, 33, 95, 115).

#### Aspect clinique

La pigmentation muqueuse est observée dans plus de 80 % des cas et dans un tiers des cas elle le signe initiale de la maladie. Elle est proportionnelle à l'intensité de la maladie.

La pigmentation muqueuse diffuse est faite de taches ou de plages pigmentées gris bleu, brunes voire noires et parfois café au lait, sur la face interne des joues, le palais, les gencives, les lèvres et la langue. Les taches sont arrondies et isolées ou en nappes plus ou moins étendues (prenant l'aspect de pigmentation ethnique).

Il existe fréquemment une augmentation de la pigmentation des nævi préexistants et une sécheresse buccale.

Un certain nombre de symptômes accompagne l'hyperpigmentation orale : asthénie, amaigrissement, troubles gastro-intestinaux, hypotension artérielle, tachycardie, fièvre.

L'examen biologique révélera essentiellement une diminution du taux sérique du cortisol et de l'aldostérone et une diminution de l'élimination urinaire des hydroxycorticoïdes et des céstéroïdes (14, 27, 31, 46, 64, 105).

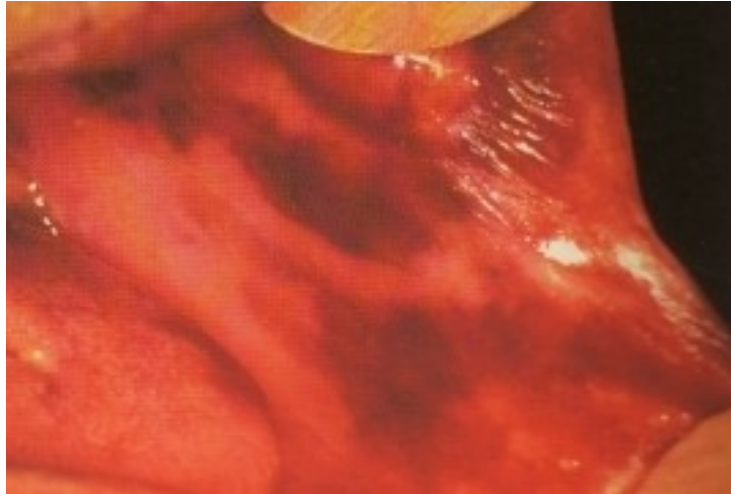


Figure 47 : Maladie d'Addison d'après Szpirglas H et Ben Slama L dans Pathologie de la muqueuse buccale (p138) (115)

### Histologie

L'examen histologique révèle une richesse anormale en mélanine de la couche basale de l'épithélium. Le pigment peut aussi être retrouvé dans le chorion et l'endothélium des vaisseaux. Le nombre de mélanocytes n'est pas augmenté.

La thérapeutique consiste en une compensation hormonale par les minéralo et glucocorticoïdes. Le traitement substitutif fait régresser lentement la pigmentation cutanée, mais le dépôt anormal de mélanine peut parfois persister au niveau buccal (26, 70, 81, 82, 101, 105, 110).

### *iiLa maladie de Cushing*

Le syndrome de Cushing correspond à l'ensemble des manifestations cliniques secondaires à un hypercortisolisme chronique d'origine endogène (excès de cortisol d'origine surrénalienne) ou exogène. L'hypocortisolisme endogène peut être dû à une hypersécrétion d'ACTH par un adénome hypophysaire (maladie de Cushing) ou par une autre tumeur responsable d'une sécrétion ectopique d'ACTH (syndrome de Cushing paranéoplasique). Il est le plus souvent sporadique, mais de rares formes héréditaires ont été décrites. Le taux plasmatique de MSH est élevé (64, 82, 95).

### Aspect clinique

L'hyperpigmentation est plus ou moins diffuse, pseudo-addisonnienne.

Le syndrome de Cushing se manifeste par une obésité du tronc et du visage, des vergetures pourpres, des ecchymoses, une susceptibilité accrue aux infections, une fonte musculaire et une ostéoporose, une hypertension artérielle, un diabète et des troubles neurologiques.

Le diagnostic du syndrome de Cushing repose sur la confirmation de l'hypercortisolisme et sur la localisation de l'origine de l'hypersécrétion.

Le traitement du syndrome de Cushing impose la suppression de la tumeur hypersécrétante.

Le pronostic du syndrome de Cushing dépend de sa cause et de la gravité de ses complications, mais dans la plupart des cas il peut être traité efficacement, voire guéri définitivement (26, 81, 87, 92, 116).

### *iii Le syndrome de Nelson*

Le syndrome de Nelson correspond à un adénome hypophysaire chromophile sécrétant, survenant chez des malades ayant subi une surrénalectomie bilatérale pour syndrome de Cushing et probablement aussi secondaire à une sécrétion de MSH.

10% des syndromes de Nelson présentent des manifestations orales avec des taches plutôt brunes et 88% des manifestations cutanées.

Des tumeurs hypophysaires primitives peuvent être également responsables de pigmentations (64, 81, 82, 87, 116).

On peut noter aussi que les sécrétions ectopiques tumorales d'ACTH ou de MSH ainsi que des hormones sexuelles ont une influence sur la pigmentation buccale.

## **4.LES LESIONS PIGMENTEES D'ORIGINE EXTRINSEQUE**

### 4.1.Les causes médicamenteuses ou toxiques

(1, 14, 32, 46, 64, 80, 81, 113, 124)

Il existe plusieurs médicaments qui peuvent induire une pigmentation muqueuse de couleur variable lorsqu'ils sont utilisés par voie topique ou par voie générale. Les mécanismes par lesquels ces médicaments sont responsables d'une pigmentation exogène ne sont pas toujours connus et sont souvent intriqués.

Il peut s'agir de pigmentation post-inflammatoire qui résulte de la synthèse d'ACTH ou de MSH, d'une modulation de la synthèse de mélanine directement induite par le médicament ou d'un dépôt intramuqueux du médicament. Ainsi les aspects histopathologiques sont également variables et peuvent, selon la molécule, s'observer isolément ou coexister.

La liste des médicaments responsables d'hyperpigmentation est longue. On réussit généralement à résoudre le problème dans les semaines ou les mois suivant l'arrêt du médicament en cause, bien que parfois, la coloration soit permanente.

#### 4.1.1.Les antipaludéens de synthèse

Ce sont les médicaments les plus communément cités dans la littérature parmi ceux responsables de trouble de la pigmentation cutanéomuqueuse. La chloroquine et d'autres antipaludéens sont utilisés dans le traitement du paludisme et parfois de la polyarthrite rhumatoïde et du lupus érythémateux.

Tous les antipaludéens de synthèse sont susceptibles d'entraîner une hyperpigmentation touchant l'ensemble des téguments pour peu que la durée du traitement soit supérieure à six mois.

Observées d'abord presque uniquement dans les pays tropicaux, les pigmentations dues aux antipaludéens de synthèse sont devenues beaucoup plus fréquentes depuis l'augmentation des déplacements de populations nécessitant une prophylaxie du paludisme (71, 86, 121, 122).





Figure 48 : Pigmentation aux antipaludéens de synthèse (document Dr Tessier MH)

#### Aspect clinique

La pigmentation est irrégulière et de couleur bleu gris ou noire. Les macules sont en général nettement circonscrites et siègent au niveau du palais dur s'arrêtant avant le voile du palais qui est souvent respecté, ou au niveau d'autres zones de la cavité buccale comme la face interne des joues, les gencives et les lèvres. Plus rarement, on peut en retrouver sur la langue et l'épiglotte (14, 19, 33, 54, 76, 115).



Figure 49: Hyperpigmentation aux antipaludéens de synthèse d'après Szpirglas H et Ben Slama L dans Pathologie de la muqueuse buccale (p139) (115)

### Histologie

L'étude histologique de ces lésions pigmentaires montre une surcharge ferrique autour des vaisseaux profondément situés et une surcharge mélanique dans le chorion ainsi que des métabolites des antipaludéens.

Le mécanisme de cette hyperpigmentation reste mal connu. Il semble que l'hyperpigmentation de la muqueuse buccale, due aux antipaludéens de synthèse, soit consécutive à une stimulation directe et/ou indirecte de l'activité des mélanocytes.

Le tissu conjonctif ne présente pas de signes inflammatoires.

Les pigmentations buccales, observées lors de l'emploi prolongé de la chloroquine (Nivaquine\*), de l'hydroxychloroquine, de la quinacrine (Atabrine\* ou Mepacrine\*) ou encore de l'amodiaquine (Flavoquine\*), sont sans gravité, indépendantes de la dose prescrite et ne représentent pas un obstacle à la poursuite du traitement.

Ces taches pigmentaires persistent quelques temps après l'arrêt du traitement mais finissent par disparaître en règle général (32, 71, 76, 86, 100, 107).

#### 4.1.2. Les antiarythmiques

La quinidine est un alcaloïde utilisé pour traiter les arythmies cardiaques.

Ce médicament, isomère D de la quinine est issu des quinquinas tout comme les antipaludéens, il présente une structure chimique analogues à ces derniers. Ceci explique donc les similitudes trouvées dans les manifestations pigmentaires.

### Aspect clinique

La lésion est représentée par une tache colorée brune à bords irréguliers, elle s'étend sur presque tout le palais, entourant le torus maxillaire et se prolongeant en avant jusqu'à la papille rétro-incisive.

La lésion est plane et ne présente pas d'altération de consistance.

### Histologie

De nombreux granules mélaniques s'accumulent au niveau de la *lamina propria*, surtout à l'intérieur des macrophages (19).



### 4.1.3.La minocycline

La minocycline est une tétracycline de synthèse, cet antibiotique à large spectre est utilisé dans le traitement à long terme de l'acné vulgaire réfractaire.

#### Aspect clinique

On observe une pigmentation de la cavité buccale chez près de 10 % des patients traités à 100 mg/j ou plus pendant 6 mois ou plus. L'incidence augmente avec la durée du traitement (20% après 4 ans).

Dans la majorité des cas de pigmentation intrabuccale due à l'action de la minocycline, il s'agit d'une coloration grise des os sous-jacents visible à travers les muqueuses buccales sans atteinte de l'épithélium ou du chorion. Le siège préférentiel est le palais.

Dans d'autres cas, la langue peut être atteinte, elle présente alors des taches dispersées bleu gris, légèrement tuméfiées.

En outre, on peut retrouver une pigmentation bleu gris touchant le visage, les ongles et les membres inférieurs.

Les dents des enfants de moins de 8 ans peuvent se colorer, ainsi que celles des adultes, bien que plus rarement.

On trouve aussi une hypoplasie de l'émail dentaire, de l'arthrite et une raideur articulaire (34, 75, 89, 115).

#### Histologie

La pigmentation buccale induite par la minocycline peut résulter de l'interaction du médicament avec l'os, en phase de formation.

La biopsie peut montrer du pigment brunâtre dans le chorion et au sein des macrophages.

L'étude en microscopie électronique montre une augmentation du nombre des mélanosomes des kératinocytes basaux et une accumulation de granules denses dans le cytoplasme des macrophages (94, 118).

La pigmentation disparaît à l'arrêt du traitement, mais peut persister jusqu'à 1 an après l'interruption (26, 32, 33, 46, 121, 122).

#### 4.1.4.L'AZT

L'AZT (azidothymidine) ou zidovudine est le médicament le plus utilisé chez les patients atteints par le VIH. Plusieurs effets indésirables ont été rapportés. La pigmentation de la muqueuse buccale qui peut débuter un temps très court après l'instauration du traitement (15 jours à 2 mois), n'est pas aussi fréquente que la pigmentation cutanée.

#### Aspect clinique

La pigmentation buccale apparaît sous forme de macules hyperpigmentées (de 1 à 2 mm de diamètre), présentes au niveau du palais mou, des gencives, des lèvres et de la langue ; ou sous forme de taches irrégulières (de 0,5 à 2 cm de diamètre), de couleur variant du jaune au brun plus ou moins foncé, localisées uniquement sur les bords et le haut de la langue.



Figure 50 : Pigmentation du plancher buccal par traitement à la zidovudine d'après Szpirglas H et Ben Slama L dans Pathologie de la muqueuse buccale (p225) (115)

#### Histologie

Il s'agirait d'une stimulation spécifique des mélanocytes de la muqueuse orale par l'azidothymidine.

Les troubles pigmentaires semblent régresser en taille, en nombre et en intensité après l'arrêt du traitement (46, 76, 107, 115, 122).

#### 4.1.5. La clofazimine

La clofazimine (Lamprène\*) est un antibactérien actif sur *Mycobacterium leprae*, germe responsable de la lèpre.

Elle colore en rouge violet les muqueuses sous formes de macules disposées de façon bilatérales sur la lèvre supérieure et le palais. Cette pigmentation peut secondairement devenir brun foncé.

Après l'arrêt du traitement le retour à la normale est plutôt lent (26, 90, 107).

#### 4.1.6. Les phénothiazines

Les antipsychotiques possédant un noyau phénothiazine comme la chlorpromazine (Largactil\*) ou la thioridazine (Mellérid\*, arrêt de commercialisation en 2005) produisent à long terme et à dose élevée une pigmentation étendue de la muqueuse buccale (26, 115).

#### Aspect clinique

Les pigmentations orales siègent le plus souvent au niveau de la gencive, plus spécialement au niveau de la ligne muco-gingivale.

Elles prennent l'aspect de macules grises, bleues, brunes ou noires, pouvant rappeler par leur siège leur couleur et leur taille celles rencontrées lors des pigmentations ethniques.

#### Histologie

La mélanine est retrouvée en quantité accrue dans la couche basale de l'épithélium et dans le chorion sous forme libre ou dans les macrophages. La surcharge pigmentaire est le fait d'une stimulation des mélanocytes associée à une incontinence pigmentaire (107, 121, 122).

#### 4.1.7. Les antitumoraux

Les antitumoraux sont utilisés dans le cadre de la chimiothérapie anticancéreuse. Ils ont de nombreux effets secondaires, dont l'hyperpigmentation buccale fait partie. Les médicaments les plus souvent mis en causes sont, dans ce cas, les agents alkylants (busulfan, cyclophosphamide) et les antibiotiques anticancéreux (bléomycine).

Le busulfan (Myleran\*), utilisé dans le traitement des leucémies myéloïdes peut induire une hyperpigmentation, lorsqu'il est prescrit pendant une durée moyenne de 3 ans.

Le trouble pigmentaire, plus fréquent chez les sujets bruns, est essentiellement cutané.

### Aspect clinique

Lors de l'emploi d'agents alkylants on peut noter des plaques sur la muqueuse labiale, un aspect moucheté brunâtre sur la face supérieure de la langue et une pigmentation diffuse et claire sur la face inférieure de la langue et la face interne des joues.

Les gencives sont toujours respectées.

L'emploi d'antibiotiques anticancéreux comme la bléomycine réalise une curieuse pigmentation flagellée de la muqueuse buccale, de teinte brune.



Figure 51 : Pigmentation de la langue par le busulfan d'après Szpirglas H et Ben Slama L dans Pathologie de la muqueuse buccale (p225) (115)

### Histologie

On observe une surcharge en pigment mélanique dans la couche basale de l'épithélium et dans le chorion après chimiothérapie au busulfan.

La cyclophosphamide (Endoxan\*) peut provoquer une hyperpigmentation brunâtre par effet cytotoxique direct sur les mélanocytes (46, 90, 107, 115, 122).

#### 4.1.8. Les œstrogènes

La pigmentation de la muqueuse buccale peut également résulter de la prise de contraceptifs oraux et l'arrêt du médicament n'entraîne pas forcément la régression complète de la pigmentation.

Les œstrogènes sont bien connus pour déclencher des niveaux élevés de globuline de liaison du cortisol, ce qui contribue à une baisse du cortisol plasmatique et à une hypersécrétion d'ACTH et des hormones mélanostimulantes.

#### Aspect clinique

Ces pigmentations se présentent sous la forme de multiples aires brunes ou grises, qui peuvent siéger dans toute la cavité buccale.

#### Histologie

Un excès de mélanine est retrouvé au niveau de la couche basale de l'épithélium (26, 115).

#### 4.1.9. La chlorhexidine

La chlorhexidine est un agent cationique qui réagit avec les groupements chargés négativement de la paroi bactérienne et est immédiatement adsorbée à la surface des bactéries.

Une corrélation étroite existe entre la capacité d'élimination de la plaque et la décoloration survenant après des rinçages à la chlorhexidine.

#### Aspect clinique

La coloration induite par la chlorhexidine siège au niveau de la langue sous la forme d'une tache brune.

Trois mécanismes peuvent expliquer la coloration induite par la chlorhexidine :

- les réactions non enzymatiques de brunissage,
- la formation de sulfures métalliques pigmentés,
- les facteurs alimentaires (1).

#### 4.1.10.L'érythème pigmenté fixe

L'érythème pigmenté fixe est une éruption érythémateuse récidivante laissant une pigmentation résiduelle. Il est presque toujours d'origine médicamenteuse ; les principaux médicaments inducteurs sont les antalgiques (pyrazolés, paracétamol, aspirine), des antibiotiques (sulfamides, cyclines), des anti-épileptiques (phénytoïne, barbituriques, carbamazépine) et des AINS. De rares cas de cause alimentaire ont été rapportés. Il s'agit donc d'une maladie de mécanisme immuno-allergique et les récides correspondent à la réexposition à l'allergène.

L'érythème pigmenté fixe peut se manifester sur la muqueuse buccale, mais l'aspect clinique est moins caractéristique que pour les lésions cutanées. L'atteinte muqueuse est retrouvée chez environ un quart des patients qui présentent une atteinte cutanée mais elle peut être isolée (41, 115).

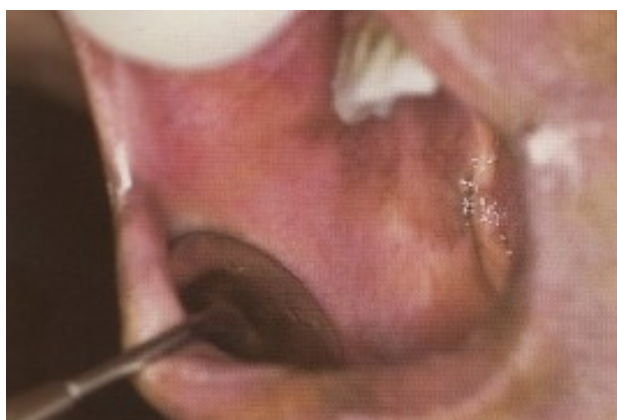


Figure 52 : Décharge pigmentaire d'après Szpirglas H et Ben Slama L dans Pathologie de la muqueuse buccale (p137) (115)

#### Aspect clinique

L'hyperpigmentation succède à la phase inflammatoire. On note la présence d'une ou de plusieurs macules érythémateuses et œdémateuses, ovalaires, de quelques centimètres de diamètre, parfois violacées ou brunes, évoluant par poussées.

Les macules sont bien limitées, et peuvent atteindre n'importe quelle région de la muqueuse buccale, mais se localisent fréquemment au niveau de la langue. Les lésions sont parfois douloureuses.

L'évolution est favorable en quelques jours, avec apparition ou aggravation de la pigmentation résiduelle. Les poussées récidivent au même endroit. À chaque récive, de nouvelles lésions peuvent apparaître.

Une forme bulleuse est possible. La pigmentation cicatricielle est due à une incontinence pigmentaire (101).

### Histologie

Il existe des nécroses kératinocytaires.

L'infiltrat à cellules mononucléées et périvasculaires est habituellement modéré (107, 115, 122).



Figure 53 : Toxicité médicamenteuse : érythème pigmenté  
d'après Szpirglas H et Ben Slama L dans Pathologie de la muqueuse buccale (p207) (115)

En cas d'atteinte diffuse de la cavité buccale, des bains de bouche avec un antiseptique dilué, et une alimentation semi-liquide froide sont nécessaires. Un antalgique *per os* et des anesthésiques de contact sont souvent utiles (122).

#### 4.1.11. La langue noire villeuse

La langue noire villeuse est l'exemple type de coloration exogène transitoire. Cette situation est due à la prolifération de bactéries chromogènes qui larguent des pigments sur les papilles filiformes de la langue.

Habituellement il y a un lien avec la prise de médicaments *per os* (antibiothérapie, antimétaboliques, psychotropes, corticoïdes, radiothérapie, bains de bouche au peroxyde d'hydrogène, antiseptiques), mais d'autres facteurs favorisant existent comme l'irritation chronique, l'hyposialie, le stress, le tabac et une hygiène bucco-dentaire insuffisante.

La surinfection à levures est presque constante encore qu'elle ne soit jamais pigmentogène (76).

### Aspect clinique

Sans cause apparente, il y a une hyperplasie des papilles filiformes qui donne à la langue un aspect chevelu.

L'affection se localise sur le dos de la langue, en avant du V lingual. La couleur des lésions varie du verdâtre au bleu et le plus souvent du brun au noir intense. La taille des papilles peut être supérieure à un 5 mm de longueur.

A cette surépaisseur de la langue peut s'associer une dysgueusie et une légère acidité ( $\text{pH} < 6$ ).

La langue noire villeuse n'est pas une forme clinique de candidose, et la présence de candida y est fortuite (14, 28, 105, 101, 115).



Figure 54 : Langue noire villeuse d'après Szpirglas H et Ben Slama L dans Pathologie de la muqueuse buccale (p277) (115)

### Histologie

L'hypertrophie des papilles est liée à une hyperkératose. Les papilles hyperkératinisées peuvent se pigmenter par des facteurs exogènes comme le développement de micro-organismes chromogènes. La pigmentation des papilles peut aussi être induite par l'oxydation lente de la kératine en excès et l'imprégnation par des colorants alimentaires (exemple : le café).

Cet état peut persister pendant plusieurs mois ou années et disparaître.

C'est une lésion impressionnante, mais tout à fait bénigne. La biopsie n'est pas utile.



Le traitement de la langue noire vilieuse consiste simplement en l'élimination des facteurs étiologiques et l'amélioration de l'hygiène bucco-dentaire (brossage de la langue) (20, 28, 76, 100, 110, 111).



Figure 55 : Langue noire vilieuse d'après Szpirglas H et Ben Slama L dans Pathologie de la muqueuse buccale (p277) (115)

Médicament	Couleur	Site
Amodiaquine	Bleu gris/noir	Palais
Bléomycine	Brun	Muqueuse
Busulfan	Brun	Muqueuses
Clorhexidine	Brune	Langue
Chloroquine	Bleu gris	Palais – gencives – lèvres
Chlofazimine	Rouge violet	Palais – lèvres supérieures
Cyclophosphamide	Brun	langue
Contraceptif	Foncé	Muqueuses
Minocycline	Gris	Palais
Phénothiazines	Bleu gris	Muqueuses
Quinacrine	Gris brun	Palais – langue
Quinidine	Bleu noir	Palais
Zidovudine	Foncé	Palais-gencives-lèvres-langue

Tableau 16 : Quelques médicaments pouvant causer une pigmentation buccale (1)

#### 4.2. Les tatouages muqueux

Le tatouage consiste en la présence dans les tissus muqueux d'éléments étrangers fortement colorés introduits de manière volontaire ou par accident.

#### 4.2.1. Les tatouages esthétiques

Certaines populations africaine, arabe, indienne ou asiatique réalisent des tatouages traditionnels gingivaux ou jugaux par scarification et application de pigments divers (minéraux, charbon). Les tatouages sont réalisés dans un but identitaire (appartenance à un groupe) ou esthétique pour faire ressortir l'éclat des dents ou lors de rituels.

Mais les tatouages de la muqueuse buccale peuvent intéresser n'importe quel amateur de tatouages (5, 14).

#### Aspect clinique

Dans l'ensemble, les caractéristiques cliniques des gencives tatouées, en particulier la consistance, la forme du bord gingival et l'aspect sont superposables à celles des gencives saines non tatouées. Cependant, la couleur reste généralement variable.

La gencive nouvellement tatouée peut être entièrement bleutée. Elle dépend aussi de l'intolérance du sujet aux inclusions de produits utilisés (colorants). Cette intolérance se manifeste par leur élimination progressive et la tendance de la gencive à retrouver sa teinte naturelle.

Il peut y avoir une légère inflammation gingivale. L'absence de granité ne traduit pas forcément l'existence d'une inflammation gingivale car le granité est inconstant au niveau d'une gencive saine, même non tatouée. L'inflammation serait aussi en rapport avec la quantité de colorants employés (5, 40, 49, 53).



Figure 56 : Tatouage esthétique d'après Szpirglas H et Ben Slama L dans Pathologie de la muqueuse buccale (p37) (115)

### Histologie

En général, on retrouve un épithélium muqueux épaissi, sans variation de kératinisation. Le pigment est localisé le plus souvent dans la profondeur du chorion, préférentiellement autour des vaisseaux sanguins, mais pouvant aussi siéger, sous forme de particules isolées, plus en surface (14, 40, 49, 53, 122).

Il existe une fibrose du chorion.



Figure 57 : Tatouages traditionnels tribaux d'après Szpirglas H et Ben Slama L dans Pathologie de la muqueuse buccale (p136) (115)

#### 4.2.2.L'identification et la thérapeutique

Ce sont des tatouages pratiqués avant irradiation pré-opératoire et résection chirurgicale des tumeurs malignes de la langue et de l'oropharynx. Parfois, il s'agit de tatouages intra-muqueux de repérage réalisés au cours d'une intervention chirurgicale pour l'exérèse d'une tumeur dont la nature bénigne ou maligne n'est pas connue a priori.

Leur but est de délimiter de façon précise la région à traiter. Le repérage, le plus souvent au bleu de méthylène ou à l'encre de chine, facilite une éventuelle ré-intervention pour complément d'exérèse après étude histologique de la pièce et des recoupes, ou le centrage en vue d'une irradiation externe. Il arrive que le colorant utilisé diffuse largement dans la muqueuse (14).

Les tatouages en vue d'irradiations doivent rester lisibles et donc suffisamment sombres au fil des différentes séances d'irradiation. Les tissus sont infiltrés à l'aide d'aiguille hypodermique ou d'un stylo tatoueur. La délimitation de la tumeur se fait par des points espacés de 4 mm ; la ligne tracée englobe la tumeur et est située à 1 cm des bords de la lésion. Ils sont d'un grand recours pour le radiothérapeute et le chirurgien (10).

#### 4.2.3.La pigmentation accidentelle par inclusion et le tatouage à l'amalgame

Les tatouages de la muqueuse buccale les plus fréquents sont les tatouages gingivaux par les débris inclus dans la muqueuse par des blessures souvent passées inaperçues au cours de traitements dentaires. Leur topographie est souvent linéaire. Il s'agit le plus souvent de particules de carborundum (carbure de silicium des fraises et disques abrasifs), de vulcarbo (composant des disques abrasifs) ou d'amalgame.

Chez les personnes âgées, on rencontre parfois des pigmentations muqueuses vestibulaires dues à la diffusion apicale d'un cône d'argent utilisé autrefois comme matériau d'obturation canalaire. La résorption éventuelle de la racine et de l'os rend plus visible encore le métal à travers la muqueuse.

Le diagnostic est facilement orienté par la présence à proximité de la lésion pigmentée de dents ayant bénéficié de soins, obturations ou prothèses. En cas de doute, l'examen

histologique d'un fragment de muqueuse objective la présence de corps étrangers dans les tissus (14, 81, 100).

### Aspect clinique

Le dépôt d'amalgame survient soit à la suite d'un contact continu entre l'amalgame et la gencive, soit après pénétration de fragments d'amalgame dans les tissus mous de la cavité buccale après obturation ou intervention chirurgicale. Ceci peut également se produire lors d'extractions dentaires et d'éclatement de fragments d'amalgame.

Le tatouage par amalgame se présente comme des macules planes, plus rarement des taches un peu surélevées, uniques ou quelquefois multiples, bien délimitées et de coloration blanche, bleue ou marron. Leur diamètre est variable, le plus souvent compris dans un intervalle qui varie de 0,1 à 0,6 cm mais peut parfois atteindre 2 cm

Ces dépôts d'amalgame se produisent habituellement dans les gencives, libre ou attachée (28,4%), et la muqueuse alvéolaire (42,2%), plus rarement au niveau du plancher buccal. Mais toutes les localisations sont possibles.

Les particules métalliques sont, d'une part incluses dans une réaction à corps étranger et, d'autre part finement dispersées le long des fibres du tissu conjonctif, réalisant une coloration argentique in vivo des fibres collagènes.

La radiographie rétroalvéolaire est un examen simple pour différencier les tatouages par amalgame des autres lésions de couleur sombre de la muqueuse buccale, lorsque la particule d'amalgame est suffisamment grande.

La plupart du temps les lésions sont asymptomatiques et découverte lors d'un examen de routine. Aucun traitement n'est nécessaire (23, 26, 33, 65, 76, 79, 100).



Figure 58 : Tatouage à l'amalgame, vestibule inférieur droit  
d'après Szpirglas H et Ben Slama L dans Pathologie de la muqueuse buccale (p224) (115)

### Histologie

La réaction tissulaire au tatouage à l'amalgame dépend de la taille des particules. Et les inclusions ne se retrouvent pas aux mêmes endroits en fonction de leur taille.

Les fragments larges aux formes irrégulières sont initialement captés par les macrophages puis progressivement enfermés dans une capsule fibreuse, associés à un processus de destruction très lent.

Tandis que les particules de 0,1 à 0,2 mm de forme arrondie ou ovale sont regroupées en plages intracellulaires ou extracellulaires.

Les particules encore plus fines de 0,01 à 0,02 mm sont en général extracellulaires. Elles se retrouvent dans le tissu conjonctif autour des capillaires sanguins, des structures nerveuses et de cellules des muscles lisses, et même parfois elles se superposent à la striation périodique des fibres de collagène.

Les particules qui contiennent principalement de l'argent peuvent diffuser à travers les tissus.

La poudre d'amalgame subit une dégradation intracellulaire par les macrophages et les cellules géantes des tissus, au cours de laquelle du mercure peut être relargué.

Le cuivre et le zinc sont éliminés rapidement de la lésion, alors que le mercure et l'étain le sont plus lentement, l'argent reste seul dans les anciennes lésions (23, 46, 79, 111).

Il y a parfois une réaction inflammatoire localisée.

Des réactions tissulaires peuvent avoir lieu dans la couche épithéliale et conjonctive, avec une augmentation du nombre des cellules de défense (lymphocytes et cellules de Langerhans) et des cellules macrophagiques, remplies de lysosomes au contenu dense aux électrons. Elles contiennent en plus des inclusions de particules d'amalgame.

Ces manifestations tissulaires ne semblent pas être directement liées à une irritation mécanique provoquée par les particules métalliques car les zones de tissu modifié sont, le plus souvent, à distance des dépôts métalliques.

Il peut s'agir d'une inflammation chronique d'origine chimique en rapport avec les produits de corrosion ou de métabolisme des particules métalliques ; ou de phénomènes de défense immunitaire ; ou encore d'altérations tissulaires en rapport avec un électrogalvanisme buccal (23, 51, 64, 65, 70, 76, 79).

#### 4.2.4.L'électrogalvanisme

L'électrogalvanisme buccal peut être compris comme l'ensemble des phénomènes d'ionisation qui vont se produire en bouche, à la suite de l'introduction intrabuccale de pièces métalliques hétérogènes. Ces éléments peuvent être fixés à demeure ou non sur les arcades dentaires, et sont très souvent des restaurations prothétiques.

Les phénomènes de corrosion endobuccale sont à peu près les mêmes que ceux qui se produisent dans la nature, avec augmentation des acides, des protéines et des sulfures (62).

La pigmentation par électrogalvanisme est la conséquence de la migration d'ions métalliques au cours d'une réaction électrolytique. Ces réactions sont de nature électrochimique, c'est-à-dire qu'en milieu aqueux, le phénomène est semblable à celui qui apparaît dans une pile élémentaire.

Il faut savoir par ailleurs qu'une multitude de micropiles sont réparties de façon aléatoire sur la surface métallique. Dès que le métal est exposé à l'eau ou à des solutions aqueuses, les piles locales sont susceptibles de fonctionner et elles deviennent le siège de la transformation chimique du métal en produits de corrosion (62, 114).

### Aspect clinique

Il s'agit d'une tache grise, localisée le plus souvent au niveau de la gencive attachée, plus ou moins étendue et dont les bords se situent entre 1 et 2 mm d'une obturation ou d'une prothèse fixée.

Ces « tatouages » se trouvent situés sur des aires correspondant aux lignes de convection des courants résultant des différences de potentiel produites par les métaux. Ils nécessitent donc la présence dans la cavité buccale de deux alliages métalliques de nature différente et que l'un des deux ait un contact avec la muqueuse ou la gencive.



Figure 59 : Tatouage iatrogène d'après Szpirglas H et Ben Slama L dans Pathologie de la muqueuse buccale (p37) (115)

### Histologie

L'étude ultrastructurale montre la présence de dépôts métalliques intracellulaires ou à l'état libre dans le chorion, alors que l'épithélium est exempt de tout dépôt.

Les dépôts métalliques extracellulaires se déposent sur la membrane basale des kératinocytes gingivaux, des cellules endothéliales des vaisseaux sanguins et sur les fibres de collagène.

Les particules métalliques intracellulaires sont retrouvées dans le cytoplasme des macrophages, des cellules endothéliales, des fibroblastes.

Un infiltrat inflammatoire est présent au sein du chorion.

Les éléments métalliques contenus dans les tissus sont souvent l'argent, le cuivre, le silicium et le soufre (51, 62, 100, 114).



### 4.3.Les Métaux

(33, 46, 70, 81, 90, 113)

L'exposition à des concentrations excessives de métaux comme l'argent, le bismuth, l'or, le plomb, le mercure, le zinc et le cuivre ont un effet toxique qui peut se traduire par une pigmentation de la muqueuse buccale. Les modifications de coloration peuvent être directement dues aux ions métalliques qui sont déposés au niveau des muqueuses buccales, soit par apport direct lors de leur passage dans la cavité orale, soit par acheminement par voie transparentérale depuis leur lieu d'absorption digestive.

Les pigmentations, qui s'observent généralement le long des rebords gingivaux, peuvent être causées par la formation de sulfites. Les sulfites résultent des réactions entre les ions métalliques et l'hydrogène sulfuré libéré par les produits de la plaque dans les poches gingivales. On observe que très rarement une pigmentation par stimulation de l'activité mélanocytaire (51, 90).

#### 4.3.1.Les sels d'argent

L'utilisation chronique de substances thérapeutiques à base d'argent peut induire une argyrie, intoxication caractérisée par une coloration cutanéomuqueuse bleu verdâtre du patient. Celle-ci est très visible et malheureusement irréversible.

La quantité d'argent absorbée nécessaire pour induire une argyrie n'a pas encore été précisée. De plus, il semble que l'intensité de la coloration ne soit pas proportionnelle à cette quantité, ni au délais d'apparition des manifestations cutanées qui reste très variable.

#### Aspect clinique

Au niveau des muqueuses buccales, la pigmentation est formée par de taches ardoisées (gris bleu) aux reflets métalliques. Cette pigmentation débute par le rebord gingival puis s'étend à la face interne des joues et le voile du palais.

Le liseré gingival peut être brunâtre, il est plus étendu et plus foncé que le liseré de Burton.

La langue peut devenir grise foncée avec des dépôts blanchâtres et les incisives présentent parfois une teinte ardoisée.

La pigmentation buccale est moins précoce que la pigmentation cutanée.

### Histologie

L'étude histologique montre un dépôt de pigments granulaires noirs dans le tissu conjonctif.

Ces granules correspondent à des particules d'argent réduit et insoluble donnant aux tissus une coloration permanente (62, 107, 115, 122).

#### 4.3.2. Les sels d'or

L'intoxication à l'or ou chrysocyanose se caractérise par des incidents cutanés (coloration bleu violacé), des accidents rénaux (néphrite avec protéinurie), des troubles digestifs (gastro-entérites), des problèmes sanguins (éosinophilie), ou encore des atteintes oculaires.

Les sels d'or sont utilisés dans le traitement de l'arthrite rhumatoïde. Ceux-ci peuvent être parfaitement tolérés et efficaces si on diminue la posologie.

### Aspect clinique

Au niveau des muqueuses buccales, l'intoxication peut présenter une hyperpigmentation diffuse de teinte bleu gris ainsi qu'une pigmentation pourpre des gencives.

D'autres localisations sont possibles comme le palais et la langue avec des colorations allant du brun au noir.



Figure 60 : Hyperpigmentation aux sels d'or d'après Szpirglas H et Ben Slama L dans Pathologie de la muqueuse buccale (p41) (115)

## Histologie

Il y a formation de sulfure d'or grâce à l'hydrogène sulfuré apporté par l'alimentation (62, 107, 115, 122).

### 4.3.3. Le liseré bismuthique

Le bismuth était autrefois utilisé dans le traitement de la syphilis et des inflammations intestinales non spécifiques ainsi que des ulcères gastriques.

Des encéphalopathies myocloniques ont été signalées chez des malades traités par les sels bismuthiques. Outre ces encéphalopathies, le bismuth peut induire des dommages au niveau des reins, une anorexie, une oligurie, une colique hémorragique.

Les atteintes buccales liées au bismuth sont devenues très rares, sauf chez les patients autrefois traités pour syphilis et ayant une mauvaise hygiène buccale.



Figure 61 : Liseré bismuthique (document Dr Billet J)

## Aspect clinique

Cliniquement, l'intoxication par ce métal lourd se traduit par une stomatite ulcéreuse, un goût métallique donnant une haleine fétide, une salivation et des pigmentations de la muqueuse.

Le liseré bismuthique forme une ligne bleuâtre caractéristique au niveau de la gencive marginale, le long des collets dentaires, plus marquée au niveau des racines et des dents cariées ; ou des taches noires au niveau des papilles de la gencive.

Plus rarement le liseré bismuthique est présent en d'autres sites de la muqueuse buccale, principalement au pourtour d'ulcérations ou dans des zones inflammatoires.

Sur la langue, il prend l'aspect de ponctuations au sommet des papilles et celui de stries verticales sur les bords interne des joues et des lèvres. Sur le palais et les faces internes des joues, on peut noter de larges plaques brunes.

### Histologie

L'examen histologique montre la présence de granules noirs de sulfure de bismuth dans l'adventice des vaisseaux et dans les kératinocytes de la couche basale de l'épithélium gingival.

Le sulfure de bismuth, qui se dépose sous la forme d'un précipité insoluble, est le produit de la réaction des sels de bismuth avec l'hydrogène sulfuré, lequel est le résultat de la dégradation des débris alimentaires dans la bouche (76, 122).

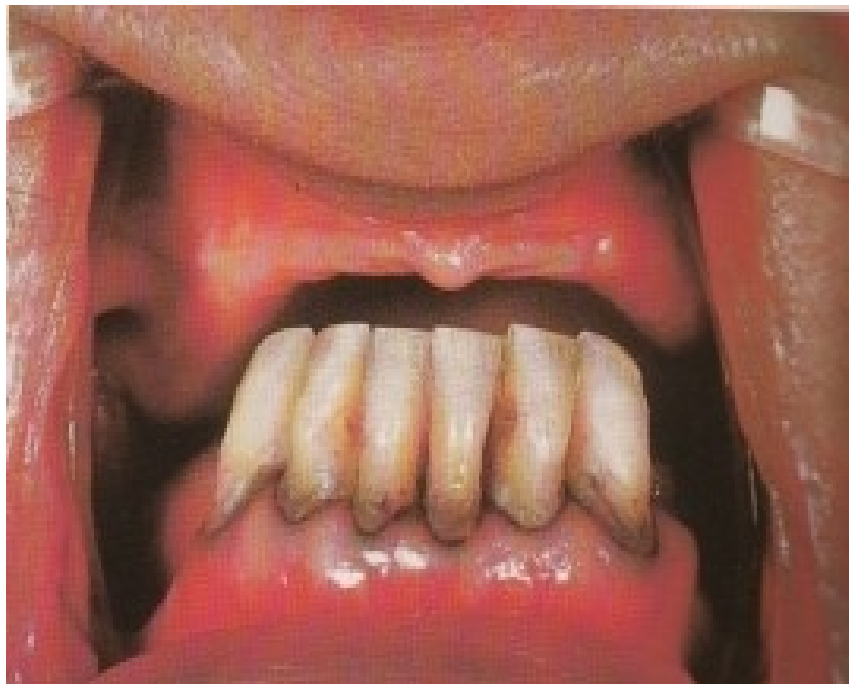


Figure 62 : Hyperpigmentation par intoxication au Bismuth  
d'après Szpirglas H et Ben Slama L dans Pathologie de la muqueuse buccale (p140) (115)

#### 4.3.4.Le cuivre

Sous forme de sels, le cuivre est un oligo-élément essentiel de l'organisme. Mais son emploi dans l'industrie peut induire une intoxication.

##### Aspect clinique

L'intoxication au cuivre est caractérisée par une coloration verdâtre cutanéomuqueuse qui touche aussi les poils et les dents. On retrouve aussi une dermite ou gale du cuivre.

Il n'y a que dans de très rares cas où l'on peut constater un liseré bleu vert siégeant sur la gencive libre au niveau de zones d'irritation (33, 70, 90, 113).

#### 4.3.5.Le plomb

L'intoxication au plomb ou saturnisme peut être aiguë ou chronique en fonction de la quantité de métal.

L'intoxication aiguë est plus souvent d'origine domestique que professionnelle (ingestion accidentelle de peinture au plomb). Les pigmentations buccales sont dans ce cas très rares.

L'intoxication chronique est souvent d'ordre professionnel. Elle apparaît à partir d'une absorption journalière de 1 mg de plomb. Les personnels les plus exposés sont ceux utilisant une peinture plombée, travaillant dans l'extraction et la récupération de métaux, fabricant des munitions, ou s'occupant des canalisations de distribution d'eau.

Dans les deux cas d'intoxication, le saturnisme se manifeste par des signes généraux: un syndrome abdominal (colique saturnine), des troubles digestifs (vomissements et diarrhées), une anémie modérée, une neuropathie périphérique motrice, une encéphalopathie saturnine (délires, convulsions, coma), et une néphropathie tubulaire initiale.



Figure 63 : Liseré de Burton (document Dr Billet J)

#### Aspect clinique

Le liseré de Burton (décrite par Grisolle et Burton) est le signe muqueux essentiel. Cette ligne est un ruban bleu noir de 1 à 2 mm de large qui siège au niveau de la gencive marginale, sertissant le collet des dents.

Le liseré est moins étendu au maxillaire qu'à la mandibule où il se prolonge parfois jusqu'aux prémolaires, voire même jusqu'aux molaires.

De plus on peut retrouver des plaques de Gubler qui sont des taches de couleur bleue à noire, localisées sur la face interne des joues, sur le palais ou sur la langue.

Au niveau des incisives et des canines inférieures, le tartre entraîne des irritations et des inflammations locales qui sont propices à l'apparition du liseré de Burton. En effet, il y a une augmentation de la perméabilité capillaire qui permet l'infiltration périvasculaire des dépôts de plomb.

De plus, la pigmentation n'apparaît pas en présence d'une bonne hygiène, ni chez le nourrisson ou l'édenté total, tous deux indemnes de tartre au niveau des collets.

Le saturnisme provoque également une gingivostomatite ulcéro-nécrotique, une macroglossie, une hypersialie, un goût métallique et une dysphagie.



Figure 64 : Hyperpigmentation par intoxication au Plomb d'après Szpirglas H et Ben Slama L dans Pathologie de la muqueuse buccale (p140) (115)

### Histologie

Les particules de plomb se déposent en général dans la partie superficielle du chorion, mais elles peuvent occasionnellement être présentes dans les cellules épithéliales les plus profondes et dans les phagocytes mononucléaires périvasculaires.

Les micro-organismes présents dans la gencive jouent un rôle important dans la constitution des dépôts métalliques de plomb. Ils libèrent de l'hydrogène sulfuré réagissant avec le plomb pour former des sulfures de plomb qui vont s'accumuler localement.

Le liseré de Burton est de moins en moins fréquent de nos jours, grâce à une meilleure prévention des intoxications par le plomb, et surtout grâce à une meilleure hygiène buccale (14, 20, 100, 115, 122).

#### 4.3.6.L'arsenic

Autrefois l'intoxication à l'arsenic était d'origine thérapeutique. De nos jours l'emploi de l'arsenic dans le traitement de la syphilis a été substitué par celui des antibiotiques. En revanche, son utilisation reste fréquente dans l'industrie, notamment pour la fabrication de colorants et de certains métaux. Il sert aussi pour la taxidermie animale. On l'utilise encore localement en odontologie pour nécroser la pulpe dentaire (33, 70, 90, 113).

#### Aspect clinique

Lors d'une intoxication professionnelle à l'arsenic, les signes présentés sont des troubles digestifs (vomissements, diarrhées), des troubles neurologiques et des lésions cutanées au niveau des surfaces exposées (leucomélanodermie prédominant sur le thorax).

Au niveau de la cavité buccale, on retrouve une gingivite accompagnée d'un liseré continu constitué d'une multitude de petits points bleus de sels d'arsenic.

#### 4.3.7.Le mercure

L'intoxication chronique par le mercure ou hydrargyrisme est de nos jours très souvent d'ordre professionnel. Le mercure est utilisé dans de nombreuses industries pour la fabrication par exemple de composants électriques. Certains insecticides, fongicides, bactéricides peuvent être composés de dérivés organiques du mercure.

Les signes généraux de l'hydrargyrisme regroupent des atteintes du système nerveux central (tremblements, instabilité émotionnelle) et des troubles digestifs.

#### Aspect clinique

Les lésions buccales apparaissent sous la forme d'un liseré gris argenté, plus large et moins foncé que le liseré de Burton, siégeant au niveau des gencives qui sont légèrement tuméfiées.

La langue peut être atteinte, elle prend alors un aspect œdématiée.

Dans les cas d'intoxication sévère, les dents deviennent grises voire noires et les gencives sont ulcérées (100, 115, 122).



#### 4.3.8.Le fer

L'inhalation d'oxyde de fer provoque une intoxication par le fer ou sidérose. Les poussières d'oxyde de fer peuvent être issues de l'extraction et du broyage de ce minéral.

La sidérose est essentiellement une affection pulmonaire chronique, avec quelquefois des complications cardiaques.

#### Aspect clinique

On peut trouver au niveau des muqueuses buccales un liseré rouge brun situé sur le bord libre des gencives ou à des points d'irritation, souvent accompagné d'une gingivite érythémateuse.

La prescription *per os* de sulfate de fer liquide dans le traitement des anémies microcytaires hypochromes (taille anormalement petite des globules rouges) provoque l'apparition de taches noires sur les dents et la langue (107).

#### 4.3.9.Le nickel

Le nickel est un métal très utilisé dans l'industrie chimique et métallurgique ; il peut provoquer une intoxication professionnelle, qui se manifeste sous la forme d'une dermite eczématiforme.

#### Aspect clinique

Les gencives prennent une teinte bleu vert, cette pigmentation s'accompagne d'une gingivite érythémateuse et de gingivorragies (62).

D'autres métaux encore, utilisés dans l'industrie, peuvent être à l'origine de pigmentations buccales. Ainsi, le zinc peut provoquer une coloration blanc bleuâtre de la gencive, le bronze et l'étain, une coloration brun noir de la muqueuse buccale.

Métal	Couleur	Site
Amalgame	Gris brun (tatouage)	Langue - palais
Bismuth	Bleu gris / bleu noir / brun	Rebords gingivaux -muqueuse - langue
Bromine	Brun	Langue
Charbon	Poussière de métal foncée	Muqueuse
Cuivre	Bleu vert	Rebords gingivaux
Or	Pourpre / brun	Gencive - langue
Fer	Foncé	Gencive
Plomb	Bleu gris / noir	Rebords gingivaux – langue
Mercure	Argent / bleu gris / noir	Rebords gingivaux
Argent	Gris / brun	Gencive
Etain	Foncé	Muqueuse
Nickel	Bleu vert	Gencive
Arsenic	Bleu	Gencive

Tableau 17 : Quelques métaux pouvant causer une pigmentation buccale (1)

#### 4.4. Autres causes

##### 4.4.1. La materia alba de la gencive attachée

Elle s'observe chez des sujets ayant une mauvaise hygiène buccale, par exemple chez des patients incapables de se brosser les dents du fait d'affections dentaires douloureuses.

##### Aspect clinique

La materia alba est le résultat de l'accumulation de bactéries, de cellules épithéliales mortes et de débris alimentaires à la jonction gingivo-dentaire.

La materia alba peut aussi se présenter sous forme d'une plaque blanche le long de la surface vestibulaire de la gencive et de la muqueuse alvéolaire. La plaque blanche est molle et aisément détachable, laissant une surface rouge.

Le diagnostic différentiel doit inclure les leucoplasies et les candidoses.

Le traitement consiste en une hygiène buccale correcte (76).

##### 4.4.2. L'hyperpigmentation du fumeur ou mélanose du fumeur

Le tabac représente à la fois une agression chimique (par le goudron) et une agression physique (par la chaleur) pour la muqueuse buccale.

La mélanose tabagique est une pigmentation bénigne des muqueuses buccales ; elle peut accentuer une pigmentation physiologique déjà présente.

La mélanose du fumeur apparaît chez moins de 1 fumeur sur 5 (31%). Compte tenu de la prévalence du tabagisme, elle est moins commune ou apparente qu'on pourrait s'y attendre.

La pigmentation est directement liée à la fumée du tabac. L'intensité de la pigmentation est liée à la durée et à la quantité fumée. Les femmes sont plus souvent affectées que les hommes, ce qui suggère une possible synergie entre les hormones sexuelles féminines et la fumée du tabac (21).

#### Aspect clinique

L'aspect clinique de la mélanose du fumeur est semblable à celle de la pigmentation ethnique ou d'une macule mélanique.

Elle est caractérisée par une coloration brune des muqueuses buccales, plus particulièrement à la partie antérieure de la gencive adhérente mandibulaire et des papilles interdentaires.

Chez le fumeur de cigarettes, les aires pigmentées concernent toujours la gencive attachée. L'extension apicale ne dépasse jamais la ligne muco-gingivale et la gencive libre n'est, en général, pas atteinte.

On retrouve parfois une pigmentation du palais et de la muqueuse jugale chez les fumeurs de pipe (4, 21, 91, 103).



Figure 65 : Mélanose du fumeur d'après Szpirglas H et Ben Slama L dans Pathologie de la muqueuse buccale (p140) (115)

### Histologie

La pigmentation résulte de la surproduction par les mélanocytes de mélanine et de son dépôt dans les cellules de la couche basale et le chorion sous-jacent, ainsi que dans la sous-muqueuse. Le pigment se présente alors sous la forme d'un agrégat granulaire intracellulaire de couleur brune.

La nicotine, en tant que composé polycyclique aurait une affinité pour la mélanine et entraînerait une perturbation des cellules responsables de la mélanogenèse : avec une augmentation du nombre des mélanosomes et un transfert plus rapide aux kératinocytes (4, 21, 91, 103).

Il s'agirait d'un mécanisme de défense contre les agents nocifs contenus dans la fumée du tabac.

La mélanose tabagique est bénigne et n'est pas considérée comme une lésion précancéreuse. On constate un retour progressif à une pigmentation normale après un sevrage de plusieurs mois à plusieurs années, en moyenne 3 ans (14, 33, 46, 64, 70, 115, 121).

Rappelons que toutes les colorations des muqueuses buccales ne sont pas des pigmentations muqueuses.

Ces colorations peuvent être superficielles dues à divers aliments (pastille de réglisse, pastille de menthe, myrtilles...), à des dentifrices et bains de bouche ou à des médicaments (charbon).

Par ailleurs le tartre sous gingival peut parfois prendre une coloration noirâtre et ne doit pas alors être confondu avec un liséré gingival (53).

## CONCLUSION

Les lésions pigmentées de la cavité buccale sont de nature et de signification très diverses.

Elles sont relativement fréquentes et leur diagnostic différentiel est difficile.

Il peut s'agir d'une lésion pigmentée unique, de taches pigmentées multiples ou encore d'une hyperpigmentation diffuse. Pour chacun des cas, les orientations diagnostiques sont différentes.

Il est important que tout chirurgien dentiste soit sensibilisé au dépistage des lésions pigmentées muqueuses afin que, devant toute lésion pigmentée cliniquement suspecte, il puisse adopter la conduite à tenir la plus appropriée.

L'interrogatoire permet d'éliminer une coloration transitoire non muqueuse et il renseigne sur le mode d'apparition et l'ancienneté des lésions. Les notions de maladies générales associées ou de prises de médicaments sont précisées.

L'examen clinique caractérise la nature maculeuse, papuleuse, infiltrée, nodulaire ou tumorale de la lésion. Le siège, la taille et la couleur (homogène ou non, noire, brune, grise, bleue, violet, etc.) de la lésion sont définis.

Le praticien doit rechercher des signes extrabuccaux au niveau des autres muqueuses, de la peau et des phanères (en particulier les ongles) afin de vérifier si l'atteinte buccale est isolée ou associée à d'autres anomalies pigmentaires.

La prise en charge des lésions pigmentées peut contribuer au diagnostic de certaines affections systémiques ainsi qu'au dépistage du mélanome malin.

La crainte du mélanome justifie la réalisation d'une biopsie au moindre doute.

L'amélioration du pronostic passera dans tous les cas par un diagnostic précoce sur des arguments d'abord cliniques au cours d'un examen minutieux des muqueuses, puis d'une observation histologique si nécessaire. Une surveillance post-opératoire régulière permettra de faire face à une éventuelle récurrence.

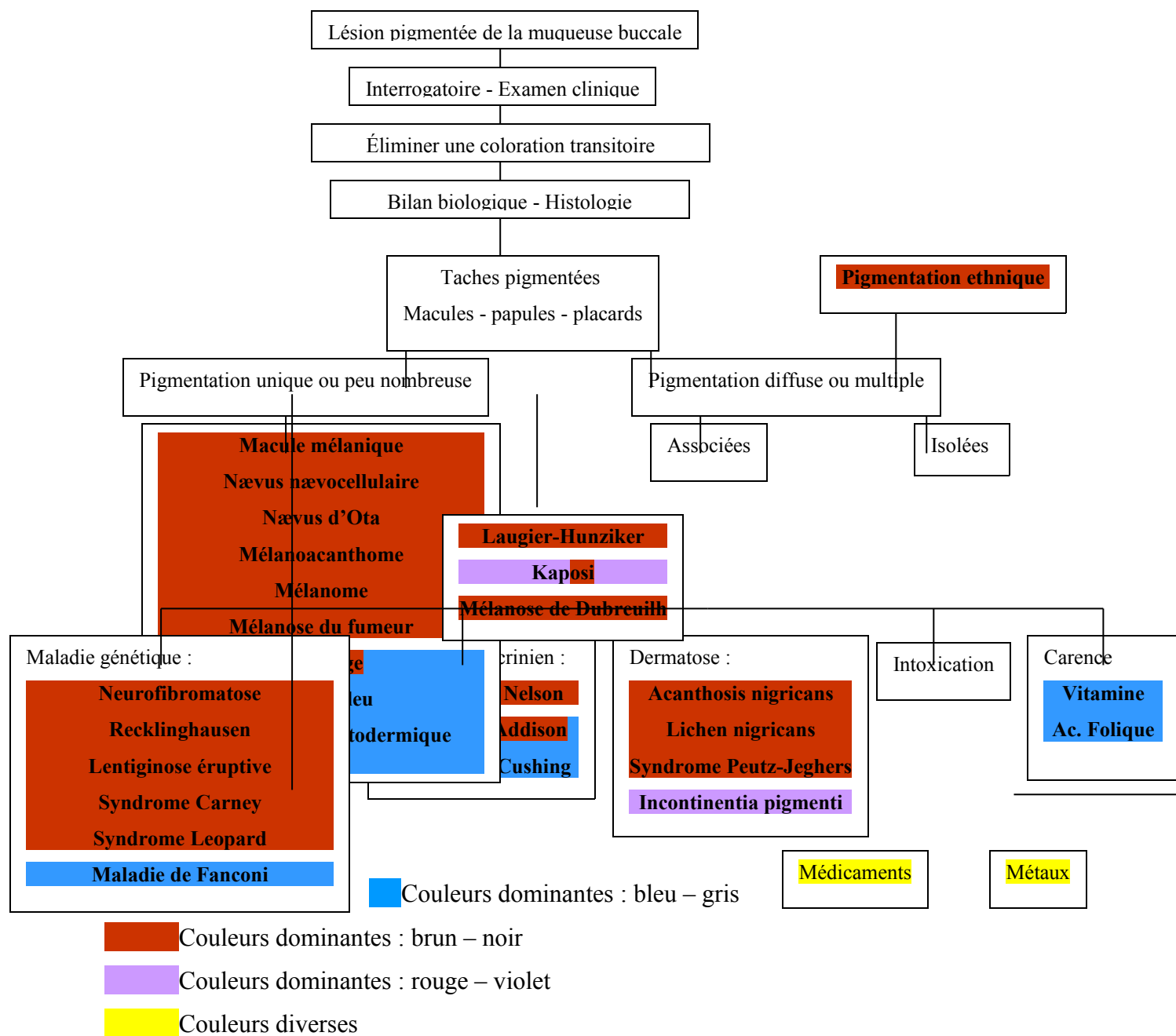


Schéma 2 : Arbre décisionnel en présence de quelques lésions pigmentées

## ANNEXE :

### AUTORISATIONS DE REPRODUCTION

- Autorisation accordée par Mademoiselle Julie BOUTELIER en juin 2006.

- Autorisation accordée par Monsieur Inte ONSMAN en février 2007.

De : Inte Onsman <inte.onsman@mutavi.info>  
Envoyé : dimanche 4 février 2007 11:02:49  
À : "matthieu jensen" <matthieujensen@hotmail.com>  
Objet : Re: copyright

Matthieu,

You may use the pictures if you like.

Regards,

Inte Onsman  
MUTAVI



- Autorisation accordée par les Editions ELSEVIER en février 2007.

De : Lambert, Evelyne (ELS-PAR) [e.lambert@elsevier.com](mailto:e.lambert@elsevier.com)  
Envoyé : mardi 13 février 2007 10:25:43  
À : [matthieujensen@hotmail.com](mailto:matthieujensen@hotmail.com)  
Cc : "Colin, Gregg (ELS-PAR)" <[g.colin@elsevier.com](mailto:g.colin@elsevier.com)>, "Rouquette, Marie Jo (ELS-PAR)" <[m.rouquette@elsevier.com](mailto:m.rouquette@elsevier.com)>, "Brunel, Agnes (ELS-PAR)" <[A.Brunel@elsevier.com](mailto:A.Brunel@elsevier.com)>

Objet : RE: AUTORISATION DE REPRODUCTION

Monsieur,

Nous avons le plaisir de vous accorder l'autorisation d'utiliser les images extraites de l'atlas "Pathologie de la muqueuse buccale" de H.Szpirglas et L.Ben Slama ; Paris, EMC, Elsevier 1999, sous réserve qu'elles soient reproduites dans votre mémoire de chirurgie dentaire uniquement.

Nous vous remercions par ailleurs de bien vouloir reprendre les mentions indiquées dans les légendes de ces illustrations, ainsi que de citer les références de la publication d'origine.

Bien cordialement,

***Evelyne Lambert***

Département Livres  
Pôle Traductions et Congrès,  
Assistante  
Elsevier Masson SAS  
62, rue Camille Desmoulins  
92442 Issy-les-Moulineaux cedex  
Tél : 01 71 16 53 24  
Fax : 01 71 16 51 82  
e-mail : [e.lambert@elsevier.fr](mailto:e.lambert@elsevier.fr)

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

**1. ABDOHALLI M et RADFAR M.**

A review of drug-induced oral reactions.  
J Contemp Dent Pract, 2003;**1**(4):10-31.

**2. AMIR E, GORSKY M, BUCHNER A, SARNAT H et. coll.**

Physiologic pigmentation of the oral mucosa in Israeli children.  
Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1991;**71**(3):396-398.

**3. ANCANS J, TOBIN DJ, HOOGDUIJN MJ, SMIT NP et coll...**

Melanosomal pH controls rate of melanogenesis, eumelanin/phæomelanin ratio and melanosome maturation in melanocytes and melanoma cells.  
Exp Cell Res. 2001; **268**:26-35

**4. ARAKI S, MURATA K, USHIO K, et SAKAI R.**

Dose-response relationship between tobacco consumption and melanin pigmentation in the attached gingiva.  
Arch Environ Health 1983;**38**(6):375-378.

**5. ASHRI N et GAZI M..**

More unusual pigmentations of the gingiva.  
Oral Surg Oral Med Oral Pathol.,1990;**70**(4):445-449.

**6. AURIOL MM et LE NAOUR G.**

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

**7. AVERY JK.**

Oral development and histology, 3<sup>e</sup> éd.  
New York : George Thieme Verlag, 2002.

**8. AVERY JK.**

Essentials of oral histology and embryology, 3<sup>e</sup> éd.

St Louis : Mosby, 2006.

**9. BAHADORAN P, ABERDAM E, MANTOUX F, BUSCA R, et coll.**

Rab27a: A key to melanosome transport in human melanocytes.

J Cell Biol. 2001;**152**:843-850.

**10. BALUYOT ST et SHUMRICK DA.**

Pre-irradiation Tattooing.

Arch Otolaryngol. 1972; **96**(2):151-153.

**11. BARKER BF, CARPENTER WM, DANIELS TE et coll.**

Oral mucosal melanomas : the WESTOP banff workshop proceedings.

Oral Surg Oral Med Pathol Oral Radiol Endod 1997;**83**:672-679.

**12. BASSAGLIA Y.**

Biologie cellulaire.

Paris : Ed Maloine, 2001.

**13. BELAICH S.**

Le livre de l'interne : Dermatologie et maladie sexuellement transmissible. 2<sup>e</sup> éd.

Paris : Flammarion médecine, 2003.

**14. BEN SLAMA L.**

Panorama des principales affections de la muqueuse buccale.

Paris : Laboratoire Aventis, 2003.

**15. BEAUVILLAIN DE MONTREUIL C, DRÉNO B et TESSIER MH.**

Tumeurs bénignes et malignes des lèvres.

Encycl Med Chir (Paris), ORL, 20-625-A-10, 1998.

**16. BERBIS P.**

Rétinoïdes topiques et vieillissement cutané.

Encycl Med Chir (Paris), Cosmétologie et Dermatologie esthétique, 50-160-C-10, 2000.

**17. BERKOVITZ BKB, MOXHAM BJ et HOLLAND GR.**

Oral anatomy, histology and embryology, 3<sup>e</sup> éd.

London : Mosby, 2002.

**18. BERKOVITZ BKB et MOXHAM BJ.**

Head and neck anatomy.

London : Martin Dunitz, 1992.

**19. BIREK C et MAIN JH.**

Two cases of oral pigmentation associated with quinidine therapy.

Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1988;**66**(1):59-61.

**20. BROCHERIOU C, KUFFER R et VEROLA O.**

Pigmented lesions of the oral cavity.

Ann Pathol 1985;**5**(4-5):221-229.

**21. BROWN FH et HOUSTEN GD.**

Smoker's melanosis. A case report.

J Periodontol 1991;**62**(8):524-527.

**22. BUCHNER A et HANSEN LS.**

Melanotic macule of the oral mucosa. A clinicopathologic study of 105 cases.

Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1979;**48**(3):244-249.

**23. BUCHNER A et HANSEN LS.**

Amalgam pigmentation (amalgam tattoo) of the oral mucosa. A clinicopathologic study of 268 cases.

Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1980;**49**(2):139-147.

**24. BUCHNER A, MERRELL PW et CARPENTER WM.**

Relative frequency of solitary melanocytic lesions of the oral mucosa.  
Journal of Oral Pathology & Medicine 2004; **33**(9), 550–557.

**25. BYERS HR, YAAR M, ELLER MS, JALBERT NL et GILCHREST BA.**

Role of cytoplasmic dynein in melanosome transport in human melanocytes.  
J invest dermatol. 2000;**114**:99-997.

**26. CANAAN TJ et MEEHAN SC.**

Variations of structure and appearance of the oral mucosa.  
Dent Clin N Am. 2005;**49**:1-14.

**27. CASTANET J et ORTONNE JP.**

Troubles de la pigmentation cutanée.  
Encycl Med Chir (Paris), Akos Encyclopédie pratique de médecine, 2-0660, 1998.

**28. CAWSON RA, BINNIE WH, BARRETT AW et WRIGHT JM.**

Oral disease. 3rd ed.  
London : Mosby, 2001.

**29. CHANG AE, KARNELL LH et MENCK HR.**

The National Cancer Data Base report on cutaneous and noncutaneous melanoma: a summary of 84,836 cases from the past decade.  
Cancer,1998; **83**:1664-1678.

**30. CHANG KW, LIN SC et CHAO SY.**

Establishment and Characterization of an oral melanoma cell line.  
Oral Oncology,2001; **37**:301-307.

**31. CHUONG R et GOLDBERG MH.**

Case 47, part II: Oral hyperpigmentation associated with Addison's disease.  
J Oral Maxillofac Surg.,1983;**41**(10):680-682.

**32. CIANCIO SG.**

Medications' impact on oral health.

J Am Dent Ass 2004;**135**(10):1440-1448.

**33. CIÇEK Y et ERTAS U.**

The normal and pathological pigmentation of oral mucous membrane.

J contemp Dent pract.,2003; **3**(4):76-86.

**34. COCKINGS JM et SAVAGE NW.**

Minocycline and oral pigmentation.

Aust Dent J.,1998;**43**(1):14-16.

**35. 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.

**36. CORTESE K, GIORDANO F, SURACE E, VENTURI C et coll.**

The ocular albinism type 1 (OA1) gene controls melanosome maturation and size.

Invest Ophtalmol Vis Sci 2005;**46**:4358-4364.

**37. CRIBIER B et GROSSHANS E.**

Histologie de la peau normale et lésions histopathologiques élémentaires.

Encycl Med Chir (Paris), Dermatologie, 98-085-A-10, 2002.

**38. DARMON M et BLUMENBERG M.**

Molecular biology of the skin : the keratinocyte.

New York: Academic Press, 1993.

**39. DI CESARE MP, ANTUNES A et TRUCHETET F.**

Mélanome.

Encycl Med Chir (Paris), Dermatologie, 98-595-A-10, 2000.

**40. DIALLO PD, DIALLO-SECK AM, SEMBENE M, NGOM-NDOYE M.N.D et coll.**

Le tatouage gingival au Sénégal : le « pimpi ». Incidence sur le parodonte du carbone.  
Odonto-Stomatologie Tropicale (Sénégal), 1995.  
<http://www.santetropicale.com/resume/37102.pdf>

**41. DUBERTRET L, ARACTINGI S, BACHELEZ H, BODEMER C et coll.**

Thérapeutique dermatologique.  
Paris : Médecine-Sciences Flammarion, 2001.

**42. DUMMET CO et BARENS G.**

Oromucosal pigmentation: an updated literary review.  
J Periodontol. 1971;**42**(11):726-736

**43. DUMMETT CO.**

Pertinent considerations in oral pigmentations.  
Br.Dent.J. 1985;**158**(1):9-12.

**44. DUBUS P et VERGIER B :**

Histologie cutanée.  
Encycl Méd Chir (Paris), Cosmétologie et dermatologie esthétique, 50-010-A-10, 2000.

**45. DYER PV et EVESON JW.**

Recurrent compound naevus of gingiva.  
J Periodontol. 1993;**64**(8):739-741.

**46. EISEN D.**

Disorders of pigmentation in the oral cavity.  
Clin Dermatol. 2000;**18**(5):579-587.

**47. FRICAIN JC, SIBAUD V, CAMPANA F, LEPREUX S et coll.**

Mucosal pigmentation after oral lichen planus. Treatment with topical tacrolimus.  
Dermatology 2005;**210**:229-232.

**48. FUSADE T.**

Lasers pigmentaires.

Encycl Méd Chir (Paris), Cosmétologie et dermatologie esthétique, 50-370-G-12, 2000.

**49. GBANE M, ASSOUMOU M et ABOUATTIER-MANSILLA E.**

Etude clinique de la gencive tatouée.

Odonto-Stomatologie Tropicale (Côte d'Ivoire) 1998.

<http://www.santetropicale.com/resume/18105.pdf>

**50. GAETA GM, GIOVANNI M, ROCCO A, SATRIANO RA et coll.**

Oral pigmentation lesions.

Clin dermatol 2002; **20**(3):286-288.

**51. GARHAMMER P, SCHMALZ G, HILLER KA et REITINGER T.**

Metal content of biopsies adjacent to dental cast alloys.

Clin Oral Invest 2003;**7**:92–97.

**52. GARZINO DEMO P, FASOLIS M, BERRONE S, PAGANO M et coll.**

Oral mucosal melanoma: a series of case reports.

Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery 2004;**32**:251-257.

**53. GAZI MI.**

Unusual pigmentation of the gingiva. Report of two different types.

Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1986;**62**(6):646-649.

**54. GIANSAANTI JS, TILLERY DE et OLANSKY S.**

Oral mucosal pigmentation resulting from antimalarial therapy.

Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1971;**31**(1):66-69.

**55. GOODALL J, MARTINOZZI S, DEXTER TJ, CHAMPEVAL D et coll.**

Brn-2 expression controls melanoma proliferation and is directly regulated by beta-catenin.

Mol. cell. biol 2004;**24**(7):2915–2922.



**56. GOODALL J, WELLBROCK C, DEXTER TJ, ROBERTS K, et coll.**

The Brn-2 Transcription Factor Links Activated BRAF to Melanoma Proliferation.  
Mol. cell. biol 2004;**24**(7):2923-2931.

**57. GORLIN RJ, COHEN MN et LEVIN LS.**

Syndromes of the head and neck. 3<sup>e</sup> éd.  
New York : Oxford University Press,1990.

**58. GORSKY M, BUCHNER A, FUNDOIANU-DAYAN D et AVIV I.**

Physiologic pigmentation of the gingiva in Israeli Jews of different ethnic origin.  
Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1984;**58**(4):5065-509.

**59. GREEN KJ et JONES JC.**

Desmosomes and hemidesmosomes: structure and function of molecular components.  
FASEB J 1996;**10**(8):871-881.

**60. GRINSPAN D, ABULAFIA J, DIAZ J et BERDICHESKY R.**

Melanoma of the oral mucosa. A case of infiltrating melanoma originating in Hutchinson's malignant lentigo or precancerous melanosis of Dubreuilh.  
Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1969;**28**(1):1-16.

**61. GUYONNEAU L, MURISIER F, ROSSIER A, MOULIN A et coll.**

Melanocytes and pigmentation are affected in dopachrome tautomerase knockout mice.  
MCB 2004;**24**(8) :3396–3403.

**62. GUYONNET JJ, GRÉGOIRE G, JONIOT-CHAMPION S et SADEGHI J.**

Electrogalvanisme buccal et sa pathologie.  
Encycl Med Chir (Paris), odontologie, 23-063-D-10, 1993.

**63. HARA M, YAAR M, BYERS HR, GOUKASSIAN D, FINE RE et coll.**

Kinesin participates in melanosomal movement along melanocyte dendrites.  
J Invest Dermatol 2000;**114**:438-443.

**64. HATCH CL.**

Pigmented lesions of the oral cavity.

Dent Clin North Am. 2005;**49**(1):185-201.

**65. HATCH CL, TEREZHALMY GT et KROLLS SO.**

Amalgam tattoos of the oral soft tissue.

Ear Nose Throat J. 1984;**63**(9):416-422.

**66. HEARING VJ.**

Biogenesis of pigment granules: a sensitive way to regulate melanocyte function.

Journal of Dermatological Science 2005;**37**:3-14.

**67. HICKS MJ et FLAITSZ CM.**

Oral mucosal melanoma: epidemiology and pathobiology.

Oral Oncology 2000;**36**:152-169.

**68. IDE F, OBARA K, ENATSU K, MISHIMA K et coll.**

Balloon cell nevus of the soft palate: An immunohistochemical and ultrastructural study.

Pathol Int. 2004;**54**(11):872-876.

**69. KAHN MA, WEATHERS DR et HOFFMAN JG.**

Transformation of a benign oral pigmentation to primary oral melanoma.

Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2005;**100**:454-459.

**70. KAUZMAN A, PAVONE M, BLANAS, N et BRADLEY G.**

Pigmented lesions of the oral cavity : Review, differential diagnosis, and case presentations.

J Can Dent Assoc 2004;**70**(10):682-683.

**71. KLEINEGGER CL, HAMMOND H et FINKELSLEIN MW.**

Oral mucosal hyperpigmentation secondary to antimalarial drug therapy.

Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2000;**90**(2):189-194.

**72. KOBAYASHI T, URABE K, WINDER A, JIMENEZ-CERVANTES C et coll.**

Tyrosinase related protein 1 (TRP1) functions as a DHICA oxidase in melanin biosynthesis.  
Embo J 1994;**13**:5818-5825.

**73. KWON BS.**

Pigmentation genes: the tyrosinase gene family and the pmel 17 gene family.  
J Invest Dermatol 1993;**100**:134-140.

**74. LANGFORD A, POHLE HD, GELDERBLOM H, ZHANG X et. coll.**

Oral hyperpigmentation in HIV-infected patients.  
Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1989;**67**(3):301-307.

**75. LAPORTA VN, NIKITAKIS GN, SINDLER AJ et REYNOLDS MA.**

Minocycline-associated intra-oral soft-tissue pigmentation: clinicopathologic correlations and review.  
Clin Periodontol 2005; **32**:119–122.

**76. LASKARIS G.**

Atlas des maladies buccales Laskaris. 2<sup>e</sup> éd.  
Stuttgart : Thieme Med Pub, 1994.

**77. LASKARIS G.**

Color atlas of oral diseases in children and adolescents.  
Stuttgart : Thieme Med Pub, 1999.

**78. LAVEAU F, PICOT MC, O. DEREURE O, GUILHOU JJ et coll.**

Metastatic melanoma of unknown primary site.  
Ann Dermatol Venereol 2001;**128**:893–898.

**79. LEITE CM, BOTELHO AS, OLIVEIRA JR, CARDOSO SV et coll.**

Immunolocalization of HLA-DR and metallothionein on amalgam tattoos.  
Braz Dent J 2004;**15**(2):99-103.

**80. LENANE P et POWELL FC.**

Oral pigmentation.

J Euro Acad Dermatol Venerol 2000;14:4888-4865.

**81. LIPSKER D et GROSSHANS E.**

Hyperpigmentations.

Encyclopédie Médico-Chirurgicale 98-580-A-10.

**82. LONG RG, HLOUSEK L et DOYLE JL.**

Oral manifestations of systemic diseases.

Mt Sinai J Med. 1998;65(5-6):309-315.

**83. LOPEZ-GRANIEL CM, OCHOA-CARRILLO FJ et MENESES-GARCIA M.**

Malignant melanoma of the oral cavity : diagnosis and treatment. Experience in a Mexican population.

Oral Oncology 1999;35:425-430.

**84. MANOLIDIS S et DONALD PJ.**

Malignant mucosal melanoma of the head and neck.

Cancer 1997;80(8):1373-1386.

**85. MANTOUX F et ORTONNE JP.**

Physiologie du système pigmentaire.

Encycl Méd Chir (Paris), dermatologie, 98-015-A-10, 2003.

**86. MARTIN TJM et SHARP I.**

Oral mucosal pigmentation secondary to treatment with mepacrine, with sparing of the denture bearing area.

British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery 2004;42:351-353.

**87. MERCHANT HW, HAYES LE et ELLISON LT.**

Soft-palate pigmentation in lung disease, including cancer.

Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1976;41(6):726-733.

**88. MEYER J, SQUIER CA et GERSON SJ.**

The structure and function of the oral mucosa.

Oxford : Pergamon Press, 1984.

**89. MEYERSON MA, COHEN PR et HYMES SR.**

Lingual hyperpigmentation associated with minocycline therapy.

Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 1995;**79**(2):180-184.

**90. MEYNADIER J, GUILHOU JJ et MICHEL B.**

Toxidermies.

Encycl Méd Chir (paris), dermatologie, 12930-A-10, 1984.

**91. MIRBOD SM et AHING SI.**

Tobacco-associated lesions of the oral cavity

J Can Dent Assoc 2000;**66**:252-256.

**92. MONESTIER S et RICHARD MA.**

Dermatoses paranéoplasiques.

Encycl Méd Chir (Paris), dermatologie, 98-665-A-10, 2002.

**93. NORDLUND JJ, BOISSY RE, HEARING VJ, KING RA et coll.**

The pigmentary system: physiology and pathophysiology.

New York : Oxford University Press, 1998.

**94. ODELL EV, HODGSON RP ET HASKELL R.**

Oral presentation of minocycline-induced black bone disease.

Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 1995;**79**(4):459-461.

**95. ORTONNE JP, PASSERON T et BALLOTTI R.**

Mélanogenèse.

Encycl Méd Chir (Paris), Cosmétologie et dermatologie esthétique , 50-020-C-10, 2005.

**96. PAGE LR, CORIO RL, CRAWFORD BE, GIANSAANTI JS et coll.**

The oral melanotic macule.

Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1977;**44**(2):219-226.

**97. PANDEY M, MATHEW A, ABRAHAM EK, AHAMED IM et coll.**

Primary malignant melanoma of the mucous membranes.

Europ Jour of Surg Onco 1998;**24**:303-307.

**98. PATSAKAS A, DEMETRIOU N et ANGELOPOULOS A.**

Melanin pigmentation and inflammation in human gingiva.

J Periodontol. 1981;**52**(11):701-704.

**99. PERLMUTTER S et TAL H.**

Repigmentation of the gingiva following surgical injury.

J Periodontol. 1986;**57**(1):48-50

**100. PINDBORG JJ.**

Atlas des maladies de la muqueuse buccale.

Paris, Milan, Barcelone : Masson 1994.

**101. PIETTE E et REYCHLER H.**

Traité de pathologie buccale et maxillo-faciale.

Bruxelles : De Boeck Université, 1991.

**102. PORTER SR, FLINT SR et SCULLY C.**

Oral Diseases. 2<sup>e</sup> éd.

London : Martin Dunitz, 1996.

**103. RAMER M et BURAKOFF RP.**

Smoker's melanosis. Report of a case.

N Y State Dent J. 1997;**63**(8):20-21.

**104.RAPOSO G, TENZA D, MURPHY DM, BERSON JF et coll.**

Distinct protein sorting and localization to premelanosomes, melanosomes, and lysosomes in pigmented melanocytic cells. J Cell Biol. 2001;**152**:809-824.

**105.REGEZI JA ET SCIUBBA JJ.**

Oral pathology clinical pathologic corrections. 3<sup>e</sup> éd.  
London : W.B. Saunders Company, 1999.

**106.REVOL P, DEVOIZE L, DESCHAUMES C et BARTHELEMY I.**

Stomatologie gériatrique.  
Encycl Méd Chir (Paris), Odontologie, 22-052-A-10, 2006.

**107.SAURAT JH.**

Dermatologie et infections sexuellement transmissibles. 4<sup>e</sup> éd.  
Paris : Masson, 2004.

**108.SCRIVENER Y.**

Dermatoses carentielles.  
Encycl Méd Chir (Paris), Dermatologie, 98-870-A-10, 2003.

**109.SCULLY C.**

Handbook of oral disease: diagnosis and management.  
New York : Thieme, 2002..

**110.SCULLY C et PORTER S.**

ABC of oral health: Swellings and red, white, and pigmented lesions.  
British Dental Journal 2000;**321**(7255):225-228.

**111.SCULLY C et FELIX DH**

Oral Medicine : Update for the dental practitioner - Red and pigmented lesions  
British Dental Journal 2005;**199**:639–645.

**112.SEIBERG M.**

Keratinocyte-melanocyte interactions during melanosome transfer.  
Pigment Cell Res. 2001;**14**:236-242.

**113.SEYMOUR RA.**

Oral and dental disorders. In: Davies DM, Ferner RE, DeGlanville H. eds., Davies's textbook of adverse drug reactions, 5<sup>e</sup> éd.  
London : Chapman & Hall Medical, 1998:234-250.

**114.SIMON E, BUCHNER A et BUBIS JJ.**

Asteroid bodies in foreign-body reaction to amalgam.  
Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1972;**33**(5):772-774

**115.SZPIRGLAS H ET BEN SLAMA L.**

Pathologie de la muqueuse buccale.  
Paris : EMC, Elsevier, 1999.

**116.STERN D.**

The influence of systemic cancer on the oral tissues.  
Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1970;**29**(2):229-236

**117.SYMVOULAKIS EK, KYRMIZAKIS DE, DRIVAS EI, BIZAKIS JG  
et coll.**

Oral mucosal melanoma: a malignant trap.  
Head & Face Medicine 2006, **2**:7.

**118.TANZI EL et HECKER MS.**

Mynocycline-induced hyperpigmentation of the tongue.  
Arch dermatol 2000;**136**:427-428.

**119.TEN CATE AR.**

Oral mucosa  
In: TEN CATE eds. Oral histology: Development, structure and function, 5<sup>e</sup> éd.  
St Louis : Mosby, 1998:345-385.



**120. TELES JC, CARDOSO AS et GONCALVES AR.**

Blue nevus of the oral mucosa. Review of the literature and report of two cases.  
Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1974;**38**(6):905-910.

**121. TESSIER MH, BEAUVILLAIN DE MONTREUIL C, BILLET J,  
MALARD O et coll.**

Pathologie de la muqueuse buccale.  
Encycl Méd Chir (Paris), ORL, 20-624-A-10, 1994.

**122. VAILLANT L, GOGA D, BEN SLAMA L, GIUMELLI B et coll.**

Dermatologie buccale.  
Paris, Doin : Europe Media Duplication (Dermatologie pratique) 1992.

**123. WEATHERS DR, CORIO RL, CRAWFORD BE, GIANSAANTI JS  
et coll.**

The labial melanotic macule.  
Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1976;**42**(2):196-205.

**124. WRIGHT JM.**

Oral manifestations of drug reactions.  
Dent Clin North Am. 1984;**28**(3):529-543.

**125. ZAMBRUNOG, MARCHISIO PC, MELCHIORI A, BONDANZAS  
et coll.**

Expression of integrin receptors and their role in adhesion, spreading and migration of normal human melanocytes.  
J Cell Sci. 1993;**105**(Pt 1):179-190.

**126. ZHANG X, LANGFORD A, GELDERBLOM H et REICHART P.**

Ultrastructural findings in oral hyperpigmentation of HIV-infected patients.  
J Oral Pathol Med 1989;**18**:471-474.

JENSEN (Matthieu)- Les lésions pigmentées de la muqueuse buccale. ?f., ill., 126 ref., 30cm.- (Thèse: Chir.Dent. Nantes; 2007)

Résumé: La pigmentation des muqueuses buccales repose essentiellement sur les mélanocytes de la couche basale de l'épithélium, seules cellules capables de synthétiser le pigment endogène qu'est la mélanine responsable des colorations brunes et noires des muqueuses. Les mélanocytes sont des cellules dendritiques qui comportent un organite spécifique, le mélanosome. La mélanogenèse est une succession d'étapes aboutissant à la synthèse de la mélanine, ce processus est fonction du déterminisme génétique mais il existe également un contrôle enzymatique et hormonal et une action de facteurs extérieurs.

Les lésions pigmentées des muqueuses buccales sont de nature endogène ou exogène, certaines sont sans conséquences, d'autres au contraire très graves. Elle peuvent aussi être témoins d'une maladie générale.

Dans ce travail, un rappel détaillé sur la mélanogenèse est fait, puis des lésions pigmentées d'origine intrinsèque et extrinsèque sont décrites. Une attention particulière a été portée au sujet du mélanome muqueux oral. Cette lésion très rare n'en a pas moins une importance capitale de par sa gravité.

Le chirurgien dentiste se trouve en première ligne pour diagnostiquer les différentes lésions de la muqueuse buccale. Un examen systématique de la cavité buccale doit être réalisé lors de la première consultation, ceci pourra améliorer le diagnostic et la prévention des lésions de la muqueuse.

Rubrique de classement: PATHOLOGIE BUCCALE

Domaine Bibliodent: PATHOLOGIE BUCCALE

Mots clés: PIGMENTATION, MELANOME, MELANINE, MUQUEUSE BUCCALE

MeSH: PIGMENTATION, MELANOMA, MELANIN, ORAL MUCOSA

Mots clés Bibliodent: PIGMENTATION, MELANOME, MUQUEUSE BUCCALE

Jury: Président: M. le Professeur GIUMELLI B.

Assesseurs: M. le Professeur DANIEL A.  
M. le Docteur SOUEIDAN A.  
M. le Docteur LAGARDE A.  
Mme. le Docteur TESSIER MH.

Adresse de l'auteur: matthieujensen@hotmail.com