

UNIVERSITE TOULOUSE III – PAUL SABATIER
FACULTE DE CHIRURGIE DENTAIRE

ANNEE 2021

2021 TOU3 3061

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE

Présentée et soutenue publiquement

Par

Julie GANTE

Le 08 Octobre 2021

**LEUCOPLASIE VERRUQUEUSE PROLIFERATIVE :
MISE AU POINT**

Directrice de thèse : Professeur Sarah COUSTY

JURY

Président :	Professeur Sarah COUSTY
1 ^{er} assesseur :	Docteur Sara LAURENCIN DALICIEUX
2 ^{ème} assesseur :	Docteur Alexia VINEL
3 ^{ème} assesseur :	Docteur Clément CAMBRONNE



UNIVERSITE TOULOUSE III – PAUL SABATIER
FACULTE DE CHIRURGIE DENTAIRE

ANNEE 2021

2021 TOU3 3061

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE

Présentée et soutenue publiquement

Par

Julie GANTE

Le 08 Octobre 2021

**LEUCOPLASIE VERRUQUEUSE PROLIFERATIVE :
MISE AU POINT**

Directrice de thèse : Pr Sarah COUSTY

JURY

Président :	Professeur Sarah COUSTY
1 ^{er} assesseur :	Docteur Sara LAURENCIN DALICIEUX
2 ^{ème} assesseur :	Docteur Alexia VINEL
3 ^{ème} assesseur :	Docteur Clément CAMBRONNE



Faculté de Chirurgie Dentaire

➔ DIRECTION

DOYEN

M. Philippe POMAR

ASSESEUR DU DOYEN

Mme Sabine JONIOT
Mme Sara DALICIEUX-LAURENCIN

DIRECTRICE ADMINISTRATIVE

Mme Muriel VERDAGUER

PRÉSIDENTE DU COMITÉ SCIENTIFIQUE

Mme Cathy NABET

➔ HONORARIAT

DOYENS HONORAIRES

M. Jean LAGARRIGUE +
M. Jean-Philippe LODTER +
M. Gérard PALOUDIER
M. Michel SIXOU
M. Henri SOULET

CHARGÉS DE MISSION

M. Karim NASR (*Innovation Pédagogique*)
M. Olivier HAMEL (*Maillage Territorial*)
M. Franck DIEMER (*Formation Continue*)
M. Philippe KEMOUN (*Stratégie Immobilière*)
M. Paul MONSARRAT (*Intelligence Artificielle*)

➔ PERSONNEL ENSEIGNANT

Section CNU 56 : Développement, Croissance et Prévention

56.01 ODONTOLOGIE PEDIATRIQUE et ORTHOPEDIE DENTO-FACIALE (Mme Isabelle BAILLEUL-FORESTIER)

ODONTOLOGIE PEDIATRIQUE

Professeurs d'Université : Mme Isabelle BAILLEUL-FORESTIER, M. Frédéric VAYSSE
Maîtres de Conférences : Mme Emmanuelle NOIRRI-ESCLASSAN, Mme Marie- Cécile VALERA, M. Mathieu MARTY
Assistants : Mme Marion GUY-VERGER, Mme Alice BROUTIN (*associée*)
Adjoints d'Enseignement : M. Sébastien DOMINE, M. Robin BENETAH, M. Mathieu TESTE,

ORTHOPEDIE DENTO-FACIALE

Maîtres de Conférences : M. Pascal BARON, Mme Christiane LODTER, M. Maxime ROTENBERG
Assistants : Mme Isabelle ARAGON, Mme Anaïs DIVOL,

56.02 PRÉVENTION, ÉPIDÉMIOLOGIE, ÉCONOMIE DE LA SANTÉ, ODONTOLOGIE LÉGALE (Mme NABET Catherine)

Professeurs d'Université : M. Michel SIXOU, Mme Catherine NABET, M. Olivier HAMEL, M. Jean-Noël VERGNES
Assistant : M. Julien ROSENZWEIG
Adjoints d'Enseignement : M. Alain DURAND, Mlle. Sacha BARON, M. Romain LAGARD, Mme Géromine FOURNIER
M. Fabien BERLIOZ, M. Jean-Philippe GATIGNOL, Mme Carole KANJ

Section CNU 57 : Chirurgie Orale, Parodontologie, Biologie Orale

57.01 CHIRURGIE ORALE, PARODONTOLOGIE, BIOLOGIE ORALE (M. Philippe KEMOUN)

PARODONTOLOGIE

Maîtres de Conférences : Mme Sara DALICIEUX-LAURENCIN, Mme Alexia VINEL
Assistants : Mme. Charlotte THOMAS, M. Joffrey DURAN
Adjoints d'Enseignement : M. Loïc CALVO, M. Christophe LAFFORGUE, M. Antoine SANCIER, M. Ronan BARRE,
Mme Myriam KADDECH, M. Matthieu RIMBERT,

CHIRURGIE ORALE

Professeur d'Université : Mme Sarah COUSTY
Maîtres de Conférences : M. Philippe CAMPAN, M. Bruno COURTOIS
Assistants : Mme Léonore COSTA-MENDES, M. Clément CAMBRONNE
Adjoints d'Enseignement : M. Gabriel FAUXPOINT, M. Arnaud L'HOMME, Mme Marie-Pierre LABADIE, M. Luc RAYNALDY,
M. Jérôme SALEFRANQUE,

BIOLOGIE ORALE

Professeur d'Université : M. Philippe KEMOUN
Maîtres de Conférences : M. Pierre-Pascal POULET, M. Vincent BLASCO-BAQUE
Assistants : Mme Inessa TIMOFEEVA, M. Matthieu MINTY, Mme Chiara CECCHIN-ALBERTONI
Adjoints d'Enseignement : M. Mathieu FRANC, M. Hugo BARRAGUE, M. Maxime LUIS

Section CNU 58 : Réhabilitation Orale

58.01 DENTISTERIE RESTAURATRICE, ENDODONTIE, PROTHESES, FONCTIONS-DYSFONCTIONS, IMAGERIE, BIOMATERIAUX (M. Franck DIEMER)

DENTISTERIE RESTAURATRICE, ENDODONTIE

Professeur d'Université : M. Franck DIEMER
Maîtres de Conférences : M. Philippe GUIGNES, Mme Marie GURGEL-GEORGELIN, Mme Delphine MARET-COMTESSE
Assistants : M. Jérôme FISSE, M. Sylvain GAILLAC, Mme Sophie BARRERE, Mme. Manon SAUCOURT
M. Ludovic PELLETIER, M. Nicolas ALAUX
Adjoints d'Enseignement : M. Eric BALGUERIE, M. Jean- Philippe MALLET, M. Rami HAMDAN, M. Romain DUCASSE

PROTHÈSES

Professeurs d'Université : M. Philippe POMAR
Maîtres de Conférences : M. Jean CHAMPION, M. Rémi ESCLASSAN, M. Florent DESTRUHAUT, M. Antoine GALIBOURG,
M. Antonin HENNEQUIN, M. Bertrand CHAMPION, Mme Caroline DE BATAILLE, Mme Margaux BROUTIN, Mme Coralie BATAILLE
Adjoints d'Enseignement : M. Christophe GHRENASSIA, Mme Marie-Hélène LACOSTE-FERRE, M. Olivier LE GAC, M. Louis Philippe GAYRARD, M. Jean-Claude COMBADAZOU, M. Bertrand ARCAUTE,
M. Eric SOLYOM, M. Michel KNAFO, M. Alexandre HEGO DEVEZA, M. Victor EMONET-DENAND
M. Thierry DENIS

FONCTIONS-DYSFONCTIONS, IMAGERIE, BIOMATERIAUX

Maîtres de Conférences : Mme Sabine JONJOT, M. Karim NASR, M. Paul MONSARRAT, M. Thibault CANCEILL
Assistants : M. Julien DELRIEU, M. Paul PAGES
Adjoints d'Enseignement : Mme Sylvie MAGNE, M. Thierry VERGÉ, Mme Josiane BOUSQUET, M. Damien OSTROWSKI

Mise à jour pour le 01septembre 2021

À notre Maître, Directrice de thèse et Présidente du Jury,

Madame la Professeure Sarah COUSTY,

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier d'Odontologie,
Diplôme d'Etudes Supérieures de Chirurgie Buccale (D.E.S.C.B.),
Docteur de l'Université Paul Sabatier,
Habilitation à Diriger des Recherches (H.D.R.),
Ancienne Interne des Hôpitaux de Toulouse,
Lauréate de l'Université Paul Sabatier,
Spécialiste qualifiée en chirurgie orale.

Nous vous remercions sincèrement pour la confiance que vous nous avez témoignée en acceptant de diriger cette thèse.

Vous nous faites l'honneur de présider ce jury.

J'apprécie vivement vos qualités chirurgicales, votre détermination, votre pédagogie et votre soutien indéfectible auprès de vos internes.

Votre passion pour notre discipline et tout particulièrement pour la pathologie de la muqueuse buccale est exemplaire, votre expertise dans ce domaine est reconnue de tous et c'est un honneur de pouvoir en profiter.

Vous êtes un modèle de réussite pour notre spécialité et avant tout, pour moi.

Ce fût un réel plaisir de composer ce travail à vos côtés et je vous remercie infiniment pour votre disponibilité à chaque étape.

Ce travail est le témoin de l'immense respect et de la profonde admiration que j'ai pour vous.

À notre Maître et Juge,

Madame le Docteur Sara LAURENCIN-DALICIEUX,

Maître de Conférences des Universités, Praticien Hospitalier d'Odontologie,

Docteur en Chirurgie Dentaire,

Docteur de l'Université Paul Sabatier,

Diplôme Universitaire de Parodontologie,

Lauréate de l'université Paul Sabatier,

Diplôme Universitaire d'Injection d'Acide Hyaluronique en Odontologie,

Diplôme Universitaire Approches Innovantes en Recherche Biomédicale et en Méta-recherche,

Habilitation à Diriger des Recherches (H.D.R.).

Nous vous remercions d'avoir accepté de prendre part à ce jury.

Vos enseignements en parodontologie et en pathologie de la muqueuse buccale nous ont été précieux tout au long de notre externat et de notre internat et nous espérons pouvoir continuer à bénéficier de votre expertise et vos conseils à l'avenir.

Nous apprécions votre sens chirurgical, votre sérénité de travail et votre disponibilité.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de notre profonde reconnaissance.

A notre Maître et Juge,

Madame le Docteur Alexia VINEL,

Maître de Conférences des Universités, Praticien Hospitalier d'Odontologie,

Docteur en Chirurgie Dentaire,

Diplôme d'Université de Recherche Clinique en Odontologie,

Diplôme d'Université de Parodontologie,

Lauréate de l'Université Paul Sabatier,

Docteur en sciences,

Diplôme d'Université de Pédagogie en Sciences de la Santé.

Nous vous remercions d'avoir accepté de siéger dans ce jury.

Nous avons pu apprécier la qualité de votre enseignement tant pratique que théorique, votre disponibilité et votre rigueur de travail tout au long de nos études.

Nous vous remercions tout particulièrement pour votre implication sans faille à la préparation du concours de l'internat.

Veillez croire en l'expression de notre respectueuse considération.

A notre Maître, Juge et Ami,

Monsieur le Docteur Clément CAMBRONNE,

Assistant Hospitalo-Universitaire,

Docteur en Chirurgie Dentaire,

Diplôme d'Etudes Spécialisées en Chirurgie Orale (D.E.S.C.O.).

Je te remercie d'avoir tout de suite accepté de siéger dans ce jury.

4 petits mois de stage seulement passés à tes côtés et j'ai pourtant tellement appris.

Tu es une référence en anatomie comme en chirurgie et une source inépuisable de connaissances.

Opérer à tes côtés est apaisant et pousse au dépassement tant chacun de tes enseignements est juste.

Merci pour toutes ces petites astuces que je n'oublierai pas qui facilitent (ou pas...) notre installation au bloc opératoire.

Sois assuré de mon profond respect et de l'admiration que j'ai pour toi.

Abréviations

LVP : Leucoplasie verruqueuse proliférative
POF : Papillomatose orale floride
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
AAOMP : American Academy of Oral and Maxillofacial Pathology
NASHNP : North American Society of Head and Neck Pathologists
VADS : Voies aéro digestives supérieures
HV : Hyperplasie verruqueuse
HVEO : Hyperplasie verruqueuse exophytique orale
CV : Carcinome verruqueux
CE : Carcinome épidermoïde
LPO : Lichen plan oral
LLO : Lésion lichénoïde orale
LLOI : Lésion lichénoïde orale induite
HPV : Papillomavirus humain
Rb : Rétinoblastome
EBV : Epstein barr virus
P53 : Protéine 53
IL-6 : Interleukine 6
Mcm : Complexe protéique de maintenance mini chromosomique
TGF- α : Transforming Growth Factor alpha
RCP : Réunion de concertation pluridisciplinaire
HAS : Haute Autorité de Santé

Table des matières

<u>Introduction</u>	13
1. Matériels et Méthodes	16
1.1 Stratégie de recherche	16
1.2 Liste de questions	17
1.2.1 Thématique 1 : Caractéristiques épidémiologiques de la LVP	17
1.2.2 Thématique 2 : Caractéristiques cliniques, histologiques et immunohistochimiques de dépistage de la LVP	17
1.2.3 Thématique 3 : Diagnostics positif et différentiels d'une LVP	17
1.2.4 Thématique 4 : Prise en charge thérapeutique d'une LVP	17
1.2.5 Thématique 5 : Suivi d'une LVP	17
2. Résultats	18
2.1 Thématique 1 : Caractéristiques épidémiologiques de la LVP	18
2.2 Thématique 2 : Caractéristiques cliniques, histologiques et immunohistochimiques de dépistage de la LVP	20
2.3 Thématique 3 : Diagnostics positif et différentiels d'une LVP	21
2.4 Thématique 4 : Prise en charge thérapeutique d'une LVP	22
2.5 Thématique 5 : Suivi d'une LVP	24
3. Analyse	25
3.1 Thématique 1 : Caractéristiques épidémiologiques de la LVP	25
3.1.1 Quel est le profil des patients atteints de LVP (sexe, âge) ?	25
3.1.2 Quelle est la distribution clinique des lésions ?	26
3.1.3 Quels sont les facteurs de risques éventuels (tabac, alcool, HPV, EBV) ?	28
3.2 Thématique 2 : Caractéristiques cliniques, histologiques et immunohistochimiques de dépistage de la LVP	32
3.2.1 Quelles sont les caractéristiques cliniques d'une LVP ?	32
3.2.2 Quelles sont les caractéristiques histologiques d'une LVP ?	37
3.2.3 Quelles sont les caractéristiques immunohistochimiques d'une LVP ?	44
3.3 Thématique 3 : Diagnostics positif et différentiels d'une LVP	49
3.3.1 Existe-t-il des critères diagnostiques ?	49
3.3.2 Quels sont les principaux diagnostics différentiels ?	53
3.4 Thématique 4 : Prise en charge thérapeutique d'une LVP	55

3.4.1	Quelles sont les thérapeutiques chirurgicales ?.....	56
3.4.2	Quelles sont les thérapeutiques non chirurgicales ?.....	59
3.5	Thématique 5 : Suivi d'une LVP	61
3.5.1	Quels sont les taux de transformation maligne et de récurrence ?.....	61
3.5.2	Quelle est la temporalité du suivi et quels sont les critères d'évaluation au cours du suivi ?...	62
4.	Discussion	64
	<u>Conclusion</u>	71

Introduction

Le terme « leucoplasie » regroupe un ensemble de lésions cliniques hétérogènes, pouvant varier d'une tache blanche plane et homogène, à celui d'un placard hyperkératosique, verruqueux et inhomogène. L'histologie de ces lésions n'est pas spécifique, elle peut se traduire par une ortho ou parakérose, acanthose pour certaines, dysplasie plus ou moins sévère pouvant aller jusqu'au carcinome infiltrant pour d'autres.

Les leucoplasies de la muqueuse buccale font partie des lésions potentiellement malignes de la cavité orale (1).

Parmi les leucoplasies orales, il existe une entité pathologique distincte décrite pour la première fois par Hansen et al. en 1985 (2). C'est la Leucoplasie Verruqueuse Proliférative (LVP) ou Proliférative Verrucous Leukoplakia (PVL), autrefois appelée Papillomatose Orale Floride (POF).

En 1960, Rock et Fisher (3) décrivent une entité clinico-pathologique inhabituelle du papillome à cellules squameuses de la cavité buccale et du larynx qu'ils nomment Papillomatose Orale Floride. Ils décrivent une pathologie récurrente, d'aspect papillomateux, dont les caractéristiques macroscopiques et histologiques peuvent mimer celles d'un processus malin. Le caractère bénin ou malin de cette entité est discuté en l'absence de critères morphologiques absolus de malignité.

Sa définition est restée imprécise et certains auteurs (4) l'ont plus tard décrite comme un type de carcinome verruqueux avec un potentiel malin atténué puisque de croissance lente, avec un faible taux de propagation métastatique et une durée de survie allongée.

En 1985, Hansen et al. (2) introduisent le terme de Leucoplasie Verruqueuse Proliférative afin de décrire cette pathologie comme un processus pathologique continu. Pour eux, la LVP est certainement étroitement liée à la POF « récurrente » et ne peut être distinguée que par l'histoire, les résultats cliniques et les biopsies multiples.

Les lésions sont à croissance lente, persistantes, irréversibles avec une tendance à la multifocalité et à la prolifération quasi inéluctable.

Outre l'absence de critères diagnostiques histopathologiques spécifiques, la grande diversité de la terminologie morphologique utilisée pour décrire les résultats microscopiques est sujette à des interprétations différentes, rendant son diagnostic difficile.

Le diagnostic, rétrospectif, dépend de la capacité du clinicien à reconnaître ses stades clinico-pathologiques progressifs, imaginés comme un continuum de maladies allant d'une simple leucoplasie orale au carcinome épidermoïde après plusieurs années. Bien que cette

pathologie soit rare, son taux de transformation maligne est le plus élevé de toutes les lésions potentiellement malignes (5).

Une analyse de la littérature médicale scientifique montre l'absence de consensus quant à la prise en charge et au suivi de cette pathologie. Plusieurs thérapeutiques sont décrites : de la simple surveillance au traitement chirurgical invasif en passant par l'excision laser ou les traitements non chirurgicaux (médicamenteux, chimiothérapie, photothérapie, radiothérapie) mais il n'y a pas de gold standard quant à leur efficacité.

Le rationnel de ce travail repose sur l'absence de recommandations nationales ou internationales argumentées des sociétés savantes de dermatologie, chirurgie orale ou chirurgie maxillo-faciale sur la prise en charge de la Leucoplasie Verruqueuse Proliférative. En 2007, le groupe d'experts de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) propose des recommandations sur les lésions pré-cancéreuses (WorkShop du WHO Collaborating Center for Oral Cancer in the UK de 2005 publié en 2007, (1)). A cette occasion, les experts proposent de remplacer les termes précédemment utilisés : « pré cancer », « précurseur », « pré malin », « néoplasie intra-épithéliale » et « potentiellement malin » par « lésion ou affection potentiellement maligne de la bouche ».

Cela signifie que tous les patients diagnostiqués avec l'une de ces anomalies de la muqueuse buccale ne développeront pas forcément un cancer, mais que le cancer peut apparaître à n'importe quel endroit de la cavité buccale et pas seulement spécifiquement sur le site de la lésion observée.

Le Workshop de 2020 (6) organisé par l'OMS met à jour cette classification des lésions potentiellement malignes mais toujours en se fondant quasi exclusivement sur leurs caractéristiques cliniques. Malgré l'imperfection du terme LVP, le groupe de travail a recommandé de le maintenir compte tenu de sa large utilisation.

En 2021, un nouveau groupe d'experts (issus de l'American Academy of Oral and Maxillofacial Pathology (AAOMP) et de la North American Society of Head and Neck Pathologists (NASHNP)) recommande l'utilisation de critères histopathologiques standardisés et d'une terminologie descriptive adéquate (7). Néanmoins, ces critères n'ont pas encore fait l'objet d'une large évaluation, en particulier clinique.

Il existe des revues systématiques et méta-analyses sur la LVP notamment sur les biomarqueurs, la récurrence après traitement ou le taux de transformation maligne mais aucune n'a abouti un protocole de diagnostic, de prise en charge et de suivi de cette pathologie.

L'objectif de ce travail est donc de réaliser une synthèse concernant la LVP, autour de cinq thématiques :

- Caractéristiques épidémiologiques
- Caractéristiques cliniques, histologiques et immunohistochimiques de dépistage
- Diagnostics positif et différentiels
- Prise en charge thérapeutique
- Suivi

Cette synthèse est établie à partir d'une analyse de la littérature scientifique médicale internationale.

1. Matériels et Méthodes

1.1 Stratégie de recherche

La recherche documentaire a été effectuée par interrogation de la base de données MEDLINE (Pubmed) et du moteur de recherche Google Scholar. La dernière recherche a été effectuée le 30 juillet 2021. Les limites communes à l'ensemble des investigations ont été les suivantes :

- Seuls les articles complets et rédigés en anglais et en français ont été sélectionnés,
- L'année de publication des articles s'étendait de Septembre 1985 à Juin 2021,
- Seuls les essais cliniques, les revues systématiques avec méta-analyses, les revues systématiques, les études rétrospectives, les études de cohortes, les études cas-témoins, les études épidémiologiques descriptives, séries de cas et rapports de cas traitant exclusivement de la thérapeutique mise en œuvre ont été analysés,
- Les rapports et séries de cas ne traitant pas exclusivement de la thérapeutique mise en œuvre, les articles traitant des lésions potentiellement malignes sans mentionner de données séparées sur la LVP, les lettres à l'éditeur, les thèses, mises à jour ou « mini revues » de la littérature et les citations ont été exclus.

Les mots clés formulés en anglais étaient les suivants : proliférative, verrucous, multifocal, leukoplakia et leucoplakia.

Deux équations de recherche ont été formulées en utilisant les opérateurs booléens OR/AND :

- (((proliférative[Title/Abstract]) OR (multifocal[Title/Abstract])) AND (verrucous[Title/Abstract]) AND (leukoplakia[Title/Abstract]))
- (((proliférative[Title/Abstract]) AND (verrucous[Title/Abstract])) OR (multifocal[Title/Abstract])) AND (((leukoplakia[Title/Abstract]) OR (leucoplakia[Title/Abstract])))

Les articles ont été sélectionnés sur la lecture du titre et du résumé dans un premier temps puis sur la disponibilité et lecture du texte intégral. Une recherche manuelle supplémentaire à partir des références des articles sélectionnés a été réalisée.

1.2 Liste de questions

Plusieurs questions ont été rédigées et réparties en 5 thématiques.

1.2.1 Thématique 1 : Caractéristiques épidémiologiques de la LVP

Question 1 : Quel est le profil des patients atteints de LVP (sexe, âge) ?

Question 2 : Quelle est la distribution clinique des lésions ?

Question 3 : Quels sont les facteurs de risques éventuels (tabac, alcool, EBV, HPV) ?

1.2.2 Thématique 2 : Caractéristiques cliniques, histologiques et immunohistochimiques de dépistage de la LVP

Question 4 : Quelles sont les caractéristiques cliniques d'une LVP ?

Question 5 : Quelles sont les caractéristiques histologiques d'une LVP ?

Question 6 : Quelles sont les caractéristiques immunohistochimiques d'une LVP ?

1.2.3 Thématique 3 : Diagnostics positif et différentiels d'une LVP

Question 7 : Existe-t-il des critères diagnostiques ?

Question 8 : Quels sont les principaux diagnostics différentiels ?

1.2.4 Thématique 4 : Prise en charge thérapeutique d'une LVP

Question 9 : Quelles sont les thérapeutiques chirurgicales ?

Question 10 : Quelles sont les thérapeutiques non chirurgicales ?

1.2.5 Thématique 5 : Suivi d'une LVP

Question 11 : Quels sont les taux de transformation maligne et de récurrence ?

Question 12 : Quelle est la temporalité du suivi et quels sont les critères d'évaluation au cours du suivi ?

2. Résultats

La stratégie de recherche a réalisé la sélection de 451 titres et résumés d'articles puis 334 après suppression des doublons. A l'issue de cette procédure, 85 articles ont été retenus pour analyse. Le diagramme de Flux établi selon les recommandations PRISMA 2009 est présenté en Annexe 1.

Après lecture de chaque texte intégral, les articles ont été gradés selon leur niveau de preuve et répartis dans les différentes thématiques afin de répondre aux questions posées.

2.1 Thématique 1 : Caractéristiques épidémiologiques de la LVP

A la question 1 : Quel est le profil des patients atteints de LVP (sexe, âge) ?

8 articles ont été retenus pour répondre dont :

- 2 revues systématiques et méta analyses :
 - Proano et al., 2021 (12 études, n=397 patients) Grade B
 - Ramos-Garcia et al., 2021 (17 études) Grade B
- 3 revues systématiques :
 - Abadie et al., 2015 (25 études, n=329 patients) Grade C, Niveau 3
 - Pentenero et al., 2014 (20 études, n=450 patients) Grade C, Niveau 3
 - Torrejon-Moya et al., 2020 (6 études, n=219 patients) Grade C, Niveau 3
- 1 étude prospective :
 - Silverman et al., 1997 (n=54 patients) Grade B
- 2 études rétrospectives :
 - Hansen et al., 1985 (n=30 patients) Grade C, Niveau 4
 - Borgna et al., 2017 (n=48 patients) Grade C, Niveau 4

A la question 2 : Quelle est la distribution clinique des lésions ?

12 articles ont été retenus pour répondre dont :

- 2 revues systématiques et méta analyses :
 - Proano et al., 2021 (12 études, n=397 patients) Grade B
 - Ramos-Garcia et al., 2021 (17 études) Grade B
- 3 revues systématiques :
 - Abadie et al., 2015 (25 études, n=329 patients) Grade C, Niveau 3
 - Pentenero et al., 2014 (20 études, n=450 patients) Grade C, Niveau 3
 - Torrejon-Moya et al., 2020 (6 études, n=219 patients) Grade C, Niveau 3

- 1 étude prospective :
 - Silverman et al., 1997 (n=54 patients) Grade B
- 8 études rétrospectives :
 - Akrish et al., 2015 (n=11 patients) Grade C, Niveau 4
 - Bagan et al., 2004 (n=30 patients) Grade C, Niveau 4
 - Bagan et al., 2019 (n=63 patients) Grade C, Niveau 4
 - Hansen et al., 1985 (n=30 patients) Grade C, Niveau 4
 - Fettig et al., 2000 (n=10 patients) Grade C, Niveau 4
 - Gandolfo et al., 2009 (n=47 patients) Grade C, Niveau 4
 - Garcia-Chias et al., 2014 (n=116 patients) Grade C, Niveau 4
 - Upadhyaya et al., 2020 (n=30 patients) Grade C, Niveau 4
 - Zakrzewska et al., 1996 (n=10 patients) Grade C, Niveau 4

A la question 3 : Quels sont les facteurs de risques éventuels (tabac, alcool, HPV, EBV) ?

15 articles ont été retenus pour répondre dont :

- 3 revues systématiques et méta analyses :
 - De la Cour et al., 2020 (52 études, n=2677) Grade B
 - Proano et al., 2021 (12 études, n=397 patients) Grade B
 - Ramos-Garcia et al., 2021 (17 études) Grade B
- 3 revues systématiques :
 - Abadie et al., 2015 (25 études, n=329 patients) Grade C, Niveau 3
 - Pentenero et al., 2014 (20 études, n=450 patients) Grade C, Niveau 3
 - Torrejon-Moya et al., 2020 (6 études, n=219 patients) Grade C, Niveau 3
- 6 études rétrospectives :
 - Bagan et al., 2007 (n=13 patients) Grade C, Niveau 4
 - Bagan et al., 2008 (n=20 patients) Grade C, Niveau 4
 - Gopalakrishnan et al., 1997 (n=10 patients) Grade C, Niveau 4
 - Palefsky et al., 1995 (n=83 biopsies) Grade C, Niveau 4
 - Upadhyaya et al., 2018 (n=20 patients) Grade C, Niveau 4
- 2 études cas-témoins :
 - Bagan et al., 2003 (n=30 patients) Grade C, Niveau 3
 - Campisi et al., 2004 (n=58 patients LVP et 90 patients LO) Grade C, Niveau 3
 - Garcia Lopez et al., 2014 (n=40 patients) Grade C, Niveau 3

- 1 revue :
 - Gupta et al., 2015 (50 études) Grade C, Niveau 4

2.2 Thématique 2 : Caractéristiques cliniques, histologiques et immunohistochimiques de dépistage de la LVP

A la question 4 : Quelles sont les caractéristiques cliniques d'une LVP ?

4 articles ont été retenus pour répondre dont :

- 1 revue systématique :
 - Abadie et al., 2015 (25 études, n=329 patients) Grade B
- 1 étude rétrospective :
 - Hansen et al., 1985 (n=30 patients) Grade C, Niveau 4
- 1 revue :
 - Staines et al., 2017 Grade C, Niveau 4

A la question 5 : Quelles sont les caractéristiques histologiques d'une LVP ?

8 articles ont été retenus pour répondre dont :

- 1 revue systématique :
 - Abadie et al., 2015 (25 études, n=329 patients) Grade B
- 3 études rétrospectives :
 - Hansen et al., 1985 (n=30 patients) Grade C, Niveau 4
 - Mehrotra et al., 2012 (n=15 patients) Grade C, Niveau 4
 - Upadhyaya et al., 2019 (n=24 patients) Grade C, Niveau 4
- 3 revues :
 - Akrish et al., 2019 (57 études, n=383 lésions) Grade C, Niveau 4
 - Batsakis et al., 1999, Grade C, Niveau 4
 - Cabay et al., 2007 (5 études, n=137 patients) Grade C, Niveau 4
- 1 analyse de décision issue d'un WorkShop :
 - Warnakulasuriya et al., 2007, Grade C, Niveau 4

A la question 6 : Quelles sont les caractéristiques immunohistochimiques d'une LVP ?

17 articles ont été retenus pour répondre dont :

- 1 revue systématique et méta analyse :
 - Rintala et al., 2018 (19 études, n=22 marqueurs) Grade B

- 2 revues systématiques :
 - Celentano et al., 2020 (54 études, n=2762 patients / 2713 LO et 49 LVP)
 - Okoturo et al., 2018 (19 études) Grade C, Niveau 3
- 9 études rétrospectives :
 - Fettig et al., 2000 (n=10 patients) Grade C, Niveau 4
 - Gouvea et al., 2010 (n=12 patients) Grade C, Niveau 4
 - Gouvea et al., 2013 (n=21 patients) Grade C, Niveau 4
 - Gopalakrishnan et al., 1997 (n=10 patients) Grade C, Niveau 4
 - Kannan et al., 1996 (n=30 patients) Grade C, Niveau 4
 - Klanrit et al., 2007 (n=6 patients) Grade C, Niveau 4
 - Koh et al., 2019 (n=10 patients) Grade C, Niveau 4
 - Kresty et al., 2008 (n=20 patients) Grade C, Niveau 4
 - Thennavan et al., 2015 (n=7 patients) Grade C, Niveau 4
- 4 études cas-témoins :
 - Flores et al., 2016 (n=30 patients) Grade C, Niveau 3
 - Llorens et al., 2020 (n=15 patients) Grade C, Niveau 3
 - Herreros-Pomares et al., 2021 (n=15 patients) Grade C, Niveau 3
 - Herreros-Pomares et al., 2021 (n=15 patients) Grade C, Niveau 3
- 1 revue :
 - Farah, 2020, Grade C, Niveau 4
- 1 série de cas :
 - Kahn et al., 1994 (n=4 patients) Grade C, Niveau 4

2.3 Thématique 3 : Diagnostics positif et différentiels d'une LVP

A la question 7 : Existe-t-il des critères diagnostiques ?

8 articles ont été retenus pour répondre dont :

- 5 études rétrospectives :
 - Gandolfo et al., 2009 (n= 47 patients) Grade C, Niveau 4
 - Garcia Chias et al., 2014 (n=116 patients) Grade C, Niveau 4
 - Ghazali et al., 2003 (n=9 patients) Grade C, Niveau 4
 - Ghosh et al., 2021 (n=205 cas) Grade C, Niveau 4
 - Villa et al., 2018 (n=42 patients) Grade C, Niveau 4

- 2 revues :
 - Carrard et al., 2013, Grade C, Niveau 4
 - Cerero-Lapiedra et al., 2010 (n=8 études) Grade C, Niveau 4
- 1 étude épidémiologique descriptive :
 - Garcia Pola et al., 2016, Grade C, Niveau 4
- 1 « scoping review »:
 - Gonzalez-Moles et al., (n=24 études) Grade C, Niveau 4
- 1 consensus d'experts :
 - Thompson et al., 2021 (n=299 biopsies de 84 patients) Grade B

A la question 8 : Quels sont les principaux diagnostics différentiels ?

7 articles ont été retenus pour répondre dont :

- 3 études rétrospectives :
 - Davidova et al., 2019 (n=126 patients) Grade C, Niveau 4
 - Mc Parland et al., 2021 (n=51 patients) Grade C, Niveau 4
 - Thomson et al., 2018 (n=198 patients / 188 LLO et 80 LVP) Grade C, Niveau 4
- 1 série de cas :
 - Morton et al., 2007 (n=3 patients) Grade C, Niveau 4
- 2 revues :
 - Gilligan et al., 2021, Grade C, Niveau 4
 - Muller et al., 2018, Grade C, Niveau 4
- 1 analyse de décision issue d'un WorkShop :
 - Warnakulasuriya et al., 2020, Grade C, Niveau 4

2.4 Thématique 4 : Prise en charge thérapeutique d'une LVP

A la question 9 : Quelles sont les thérapeutiques chirurgicales ?

20 articles ont été retenus pour répondre dont :

- 8 études rétrospectives :
 - Borgna et al., 2017 (n=48 patients) Grade C, Niveau 4
 - Favia et al., 2020 (n=48 patients) Grade C, Niveau 4
 - Fettig et al., 2000 (n=10 patients) Grade C, Niveau 4
 - Ghazali et al., 2003 (n=9 patients) Grade C, Niveau 4

- Hansen et al., 1985 (n=30 patients) Grade C, Niveau 4
- Klanrit et al., 2007 (n=6 patients) Grade C, Niveau 4
- Saibene et al., 2019 (n=92 procédures laser) Grade C, Niveau 4
- Upadhyaya et al., 2020 (n=40 biopsies) Grade C, Niveau 4
- Zakrzewska et al., 1996 (n=10 patients) Grade C, Niveau 4
- 2 études prospectives :
 - Silverman et al., 1997 (n=54 patients) Grade B
 - Schoelch et al., 1999 (n=70 patients) Grade B
- 2 études cas-témoins :
 - Bagan et al., 2003 (n=30 patients) Grade C, Niveau 3
 - Bagan et al., 2011 (n=55 patients) Grade C, Niveau 3
- 1 série de cas :
 - Kahn et al., 1994 (n=4 patients) Grade C, Niveau 4
- 4 rapports de cas :
 - Bombeccari et al., 2018, Grade C, Niveau 4
 - Chainani et al., 2013, Grade C, Niveau 4
 - Giri et al., 2016, Grade C, Niveau 4
 - Leuke et al., 2019, Grade C, Niveau 4
- 1 revue :
 - Capella et al., 2017, Grade C, Niveau 4
- 1 étude de cohorte :
 - Thomson et al., 2017 (n=590 lésions) Grade B
- 1 essai clinique :
 - Femiano et al., 2001 (n=50 patients) Grade B

A la question 10 : Quelles sont les thérapeutiques non chirurgicales ?

5 articles ont été retenus pour répondre dont :

- 1 revue systématique et méta analyse : Grade B
 - Proano et al., 2021 (12 études, n=397 patients)
- 1 étude rétrospective :
 - Zakrzewska et al., 1996 (n=10 patients) Grade C, Niveau 4
- 1 étude prospective :
 - Poveda-Roda et al., 2009 (n=17 patients) Grade B
- 1 étude épidémiologique descriptive :

- Garcia-Pola et al., 2016 (n=14 patients) Grade C, Niveau 4
- 2 rapports de cas :
 - Mohiuddin et al., 2021, Grade C, Niveau 4
 - Romeo et al., 2014, Grade C, Niveau 4

2.5 Thématique 5 : Suivi d'une LVP

A la question 11 : Quels sont les taux de transformation maligne et de récurrence ?

6 articles ont été retenus pour répondre dont :

- 3 revues systématiques et méta analyses :
 - Iocca et al., 2019 (92 études) Grade B
 - Proano et al., 2021 (12 études, n=397 patients) Grade B
 - Ramos-Garcia et al., 2021 (17 études) Grade B
- 3 revues systématiques :
 - Abadie et al., 2015 (25 études, n=329 patients) Grade C, Niveau 3
 - Pentenero et al., 2014 (20 études, n=450 patients) Grade C, Niveau 3
 - Torrejon-Moya et al., 2020 (6 études, n=219 patients) Grade C, Niveau 3

A la question 12 : Quelle est la temporalité du suivi et quels sont les critères d'évaluation au cours du suivi ?

3 articles ont été retenus pour répondre dont :

- 1 revue systématique et méta analyse :
 - Proano et al., 2021 (12 études, n=397 patients) Grade B
- 2 études rétrospectives :
 - Favia et al., 2020 (n=48 patients) Grade C, Niveau 4
 - Villa et al., 2018 (n=42 patients) Grade C, Niveau 4
- 1 revue :
 - Ottavioli et al., 2016 (n=39 études) Grade C, Niveau 4

3. Analyse

3.1 Thématique 1 : Caractéristiques épidémiologiques de la LVP

3.1.1 Quel est le profil des patients atteints de LVP (sexe, âge) ?

La 1^{ère} cohorte de patients présentant une leucoplasie verruqueuse proliférative a été décrite par Hansen et al. en 1985 (2). Elle comprend 30 patients suivis sur une période moyenne de 6,1 ans dans la clinique de Médecine Orale de San Francisco (Californie). La majorité des patients sont des femmes (80%). L'âge moyen est 49 ans pour les hommes (27-74 ans) contre 70 ans chez les femmes (36-90) dont 87,5 % ont plus de 60 ans. L'âge moyen de la population est de 59,5 ans.

On retrouve des informations similaires dans la majorité des études. Les patients atteints de LVP sont âgés de plus de 60 ans avec une moyenne de 63,2 ans selon les données extraites ci-dessous. L'âge moyen au moment du diagnostic, plus précisément à la 1^{ère} biopsie, est rarement décrit, mais s'étendrait de 40,3 +/- 7,6 ans à 80,7 +/- 4,9 ans pour Ramos Garcia et al. (8).

Cependant, la LVP peut affecter des patients jeunes, par exemple deux patients de Hansen et al. sont âgés de 27 et 35 ans, un patient de Silverman et al. (9) est âgé de 22 ans et de 24 ans pour Ghazali et al. (10).

Il existe une prédominance féminine avec en moyenne 65,9 % de femmes atteintes d'après les revues systématiques mentionnées ci-dessous.

Le ratio femme/homme est estimé à 4 femmes atteintes pour 1 homme. En revanche, Zakrzewska et al. (11) et Borgna et al. (12) rapportent un nombre identique d'hommes et de femmes.

Ramos-Garcia et Abadie (8), (13) ne montrent pas d'association significative entre l'âge, le sexe des patients et le taux de transformation maligne des lésions.

Aucune des revues systématiques mentionnées ci-dessous n'a étudié l'âge et le sexe des patients au moment du diagnostic en fonction du bassin de population d'où la cohorte a été extraite.

<i>Auteur</i>	<i>Année</i>	<i>Nombre d'études analysées</i>	<i>Nombre de patients</i>	<i>Age (années)</i>	<i>Age au moment du 1^{er} diagnostic</i>	<i>Sexe F (%)</i>
Abadie (13)	2015	25	329	63,9	X	66,9
Pentenero (14)	2014	20	318	62	X	69,1
Proano (15)	2021	12	397	62,34	X	62,5
Ramos Garcia (8)	2021	17	474	33-88	40.3 ± 7.6 - 80.7 ± 4.9	64,02
Torrejon-Moya (16)	2020	6	219	67,4	X	67,1
Moyenne				63,2		65,9

Table 1 : Synthèse des données épidémiologiques des revues systématiques portant sur la LVP (X = donnée indisponible).

Source : auteur

3.1.2 Quelle est la distribution clinique des lésions ?

Pour Hansen (2), le site le plus commun de la LVP est la muqueuse jugale, suivie par la muqueuse palatine, la muqueuse alvéolaire (vestibule), la langue, le plancher buccal, la gencive et enfin les lèvres.

La littérature rapporte une localisation préférentielle pour la gencive et la muqueuse alvéolaire, suivie par la muqueuse jugale, la langue, la muqueuse palatine, le plancher buccal et enfin les lèvres. Paradoxalement, la LVP n'est pas fréquente au niveau du plancher buccal, siège fréquent de lésions à haut risque de transformation carcinomateuse. Inversement, la gencive et la muqueuse palatine, moins touchées par les carcinomes épidermoïdes, sont des localisations plus fréquentes dans les LVP.

Cependant, les localisations rapportées dans les différentes études rétrospectives et prospectives ne sont pas toujours comparables entre elles puisque les données complètes sur chaque localisation sont rarement disponibles. Par ailleurs, il existe un flou dans la dénomination des zones anatomiques décrites : ainsi, Les termes « muqueuse jugale » ou « muqueuse buccale » sont utilisés indifféremment et le terme générique « gencive » est fréquemment utilisé sans distinction entre muqueuse alvéolaire, vestibule ou muqueuse kératinisée.

Par exemple, Pentenero et al. (14) distinguent la gencive de la muqueuse alvéolaire tandis que les autres auteurs ci-dessous les rassemblent. Gandolfo et al. (17) divisent la muqueuse

buccale recouvrant une crête alvéolaire en trois parties : muqueuse kératinisée (muqueuse coronaire à la ligne de jonction muco-gingivale dans une zone édentée), gencive (muqueuse coronaire à la ligne de jonction muco-gingivale dans une zone dentée) et muqueuse alvéolaire (muqueuse apicale à la ligne de jonction muco-gingivale). Ils distinguent ainsi les lésions présentes sur la muqueuse masticatoire (muqueuse kératinisée, gencive et palais dur) et celles sur la muqueuse non-masticatoire et constatent que la prévalence de carcinome épidermoïde est plus importante sur les LVP présentes sur les muqueuses masticatoires, particulièrement le palais et la gencive. Pour eux, la muqueuse alvéolaire est le siège de prédilection, suivie par la muqueuse jugale, gingivale puis palatine.

Fettig et al. (18) considèrent la LVP gingivale (LVPG) comme un sous type de LVP se produisant dans les zones dentées, particulièrement fréquente au niveau antérieur.

Upadhyaya et al. (19) décrivent des lésions blanches nettement limitées à la gencive marginale, se présentant sous la forme d'un « anneau autour du collet dentaire » et affectant à la fois la gencive vestibulaire et linguale/palatine. Ils l'observent dans 26,7% des cas. Pour ces auteurs, la gencive mandibulaire serait plus atteinte que la gencive maxillaire (66,7 % des cas contre 33,7 %).

Enfin, Silverman et Pentenero (9),(14) constatent une prédominance de localisation linguale chez l'homme. Cependant, le petit nombre de patients masculins rapportés dans ces études rend difficilement extrapolables ces résultats (11 et 19 respectivement).

La littérature montre un aspect multifocal des lésions chez la quasi-totalité des patients. Le nombre de lésions par patient est hétérogène dans les études rétrospectives : 8,2 pour Zakrzewska (11), 4,4 pour Garcia-Chias (20) et 2,6 pour Silverman (9). Ce nombre de lésions est difficile à définir notamment pour les lésions impliquant la gencive marginale de plusieurs dents adjacentes. Upadhyaya et al. (19) proposent que ces lésions soient considérées comme des sites non contigus.

La revue systématique de Ramos Garcia et al. (8) rapporte de 1 à 17 lésions leucoplasiques par patient.

Bagan et al. (21), (22), (23) comparent des lésions type LVP ayant évolué en carcinome épidermoïde et des carcinomes épidermoïdes « conventionnels » (sans antécédent de LVP) et concluent que les patients atteints de LVP développent plus facilement des carcinomes gingivaux (en comparaison aux carcinomes « conventionnels », plus volontiers localisés sur la langue).

Gandolofo et al. (17) rejoignent cette idée, la localisation des carcinomes issus d'une LVP ne suit pas les localisations traditionnelles trouvées chez les patients témoins. Les carcinomes issus d'une LVP sont plus susceptibles d'être localisés sur la muqueuse

masticatoire, en particulier au niveau gingival (principalement pour les carcinomes épidermoïdes) et au niveau du palais dur (principalement pour les carcinomes verruqueux) avec une prévalence plus faible sur la langue (en particulier le bord latéral de langue).

Akrish et al. (24) concluent la même chose dans leur étude comparant le carcinome épidermoïde associé à une LVP au carcinome épidermoïde « conventionnel » (38 cas versus 49 cas). Les sites anatomiques à haut risque de transformation maligne sont la langue et le plancher de la bouche d'une manière générale alors que pour la LVP, ce sont plutôt la gencive et la muqueuse jugale.

<i>Auteurs</i>	<i>Localisation des lésions (%)</i>					
	<i>Gencive/Muqueuse alvéolaire</i>	<i>Muqueuse jugale</i>	<i>Langue</i>	<i>Palais</i>	<i>Plancher</i>	<i>Lèvres</i>
Abadie (13)	52	50,6	X	X	X	X
Pentenero (14)	61,7/11,2	56,9	47,3	36,7	26,6	12,8
Proano (15)	51,2	19,5	7,3	2,43	9,8	9,8
Ramos-Garcia (8)	39,6	21,6	X	X	X	X
Torrejon-Moya (16)	50,9	44,9	40,6	Mou : 18,2	25,4	13,3

Table 2 : Synthèse des localisations préférentielles des lésions des revues systématiques portant sur la LVP (X = donnée indisponible). En rouge, figure le site prédominant de chaque étude.

Source : auteur

3.1.3 Quels sont les facteurs de risques éventuels (tabac, alcool, HPV, EBV) ?

Le tabac :

La toxicité du tabac et le risque accru de survenue de cancer des Voies Aéro Digestives Supérieures (VADS) chez les fumeurs sont largement démontrés dans la littérature. Le tabac est cancérigène sous toutes ses formes, fumé (cigarette, cigare, pipe) ou non (« chiqué », mélange de feuilles de bétel, noix d'arec, chaux éteinte, très répandu en Asie du Sud-Est), avec un risque qui augmente selon une relation « dose-effet ».

Les substances cancérigènes sont pour le tabac fumé : les nitrosamines volatiles, les arylamines et les hydrocarbures aromatiques polycycliques (3,4-benzo(alpha)pyrène) et celles pour le tabac chiqué : le benzopyrène, le polonium 210 radioactif et les nitrosamines. Une partie de ces substances est dissoute dans la salive. La plupart d'entre elles sont des procarcinogènes inactifs rendus actifs grâce à l'action des cytochromes P450.

La plupart des auteurs mentionnent les habitudes tabagiques (tabac fumé) de leur cohorte mais semblent exclure le tabac des facteurs de risque de survenue d'une LVP. Les données de la table 3 ci-dessous montrent une moyenne de 34,4 % de patients fumeurs recensés dans les 5 revues systématiques disponibles renseignant les données épidémiologiques.

Le tabac ne serait pas non plus impliqué dans l'évolution vers la malignité de la LVP. Pour Bagan et al. (21), les patients présentant un carcinome épidermoïde faisant suite à une LVP sont préférentiellement non-fumeurs (21,1 % de fumeurs), à l'inverse de ceux ayant présenté un carcinome épidermoïde directement (70,9 % de fumeurs). Ces mêmes auteurs rapportent que les patients non-fumeurs développant une transformation maligne de lésions type LVP sont plus nombreux que ceux atteints de LVP seule. Abadie et al. (13) rapportent une consommation de tabac similaire entre les LVP transformées et les non transformées.

L'alcool :

L'alcool joue un rôle majeur dans la cancérogénèse de la muqueuse buccale avec, comme pour le tabac, une relation « dose-effet ». La consommation d'alcool associée au tabagisme potentialise le risque de survenue d'un cancer notamment en favorisant le passage de substances pro-carcinogènes au travers de la muqueuse ou par l'activation des cytochromes P450.

Le peu d'études rapportant la consommation alcoolique de leurs patients s'accordent pour l'exclure des facteurs étiologiques de survenue d'une LVP.

Papillomavirus (HPV) :

Les papillomavirus sont des virus à ADN circulaire double brin strictement humains appartenant à la famille des Papillomaviridae. Leurs modes de contaminations les plus fréquents sont sexuels, par auto-inoculation ou materno-fœtale. Leur pénétration se fait à travers le revêtement cutanéomuqueux exclusivement.

Ils comportent de nombreux génotypes et sont classés en 3 catégories : HPV à bas risque oncogène (par exemple 6 et 11), à risque oncogène intermédiaire et à haut risque oncogène (par exemple 16 et 18).

Le caractère cancérogène de ce virus a été mis en évidence par sa capacité à s'intégrer au génome de la cellule hôte (noyau des cellules épithéliales) en utilisant sa machinerie cellulaire. Il se caractérise par un tropisme particulier pour les cellules épithéliales squameuses appelés kératinocytes. La synthèse de l'ADN viral et l'expression des gènes viraux sont liées au niveau de différenciation des kératinocytes (25).

Les trois protéines impliquées dans la transformation cellulaire par les HPV oncogènes sont E5, E6, E7. E6 et E7 inactivent deux principales protéines suppressives de tumeurs : p53 et la protéine du rétinoblastome (Rb) respectivement.

La protéine E6 est capable de se lier à la protéine p53 qui bloque normalement la cellule en phase G1 (phase de croissance cellulaire) et empêche son entrée en phase S (phase de réplication) en cas d'anomalies. Cependant, cette liaison altère son fonctionnement et donc son rôle anti-oncogène faisant entrer la cellule directement en phase S, lui permettant de répliquer son ADN et de poursuivre son cycle. La différence majeure entre les HPV à bas risque et à haut risque est leur différence d'affinité avec p53.

E7 via son interaction avec Rb (notamment sous sa forme non phosphorylée) induit la libération du facteur de transcription E2F activant les gènes permettant la transition G1/S. P16INK4a, qui empêche la phosphorylation des membres de la famille Rb, est surexprimée lorsque Rb est inactivé par E7. Ainsi, la surexpression de p16INK4a est suggérée comme un biomarqueur utile pour évaluer l'activité pathogène du HPV.

De plus, via leur coopération, E6 et E7, immortalisent les kératinocytes.

Ainsi, E6 et E7 ont la capacité de cibler les régulateurs de la prolifération, de l'apoptose, de la stabilité génomique et de l'immortalisation.

E5, elle, agit sur des éléments de régulation positifs de la croissance cellulaire via des facteurs de croissance.

Palefsky (26) est le premier auteur à s'intéresser à la présence du HPV dans les LVP par technique d'amplification et de polymérisation en chaîne (PCR). 89% de leurs coupes histologiques sont positives à HPV dont 77% à HPV 16 (9 échantillons biopsiques issus de 7 patients). En comparant la prévalence de l'infection par HPV dans les dysplasies épithéliales associées à la LVP et au carcinome épidermoïde à celles des dysplasies non associées à ces précédentes pathologies, HPV a été trouvé dans une proportion significativement plus élevée de dysplasies associées à la LVP.

Gopalakrishnan (27) relève la présence des HPV 16 et 18 dans 2 échantillons sur 8 échantillons de LVP positifs à p53.

En revanche, Campisi (28), à travers une étude multicentrique contrôlée, observe HPV dans 24 % de lésions type LVP mais ne montre pas de différence statistiquement significative

avec la leucoplasie orale (groupe témoin). Bagan (29) ne met pas non plus en évidence d'association significative entre HPV et LVP.

Upadhyaya et al. (30) comparent la présence du HPV dans les cas de LVP avec et sans transformation maligne et n'observent pas de différence statistiquement significative.

Dans sa revue systématique étudiant 60 cas de LVP, De la Cour (31) met en évidence une prévalence de 24,7 % de HPV dans les lésions LVP versus 20,2 % dans les lésions leucoplasiques simples.

Garcia Lopez et al. (32) ne détectent aucun papillomavirus dans leurs échantillons.

Ainsi, la plupart des auteurs ne décrivent pas HPV comme facteur étiologique d'apparition d'une LVP. Cependant, les conclusions sont difficiles à tirer en raison des méthodes de détection qui ne sont pas toujours les mêmes, de sensibilité différente et de l'absence de groupes contrôle. Des études complémentaires qui se conforment à des méthodes de détection standardisées sont nécessaires (Van Zante and Jordan, 2020).

Auteur	Tabac (%)	Alcool (%)	HPV (%)
Abadie (13)	34,8	X	X
Pentenero (14)	35,3	21	X
Proano (15)	29,7	6,8	14,6
Ramos Garcia (8)	0-70	9,8-56	X
Torrejon-Moya (16)	37	31,4	X
Moyenne	34,4		

Table 3 : Synthèse des prévalences : tabac, alcool, HPV des revues systématiques portant sur la LVP (X = donnée indisponible).

Source : auteur

Epstein Barr Virus (EBV) :

Une étude menée par Bagan (33) cherche à mettre en évidence la présence éventuelle de EBV dans des échantillons de lésions type LVP et dans les carcinomes épidermoïdes. Le virus a été retrouvé dans 6 des 10 cas de LVP (60%) et 2 des 5 cas de carcinome épidermoïde (50%). Ce dernier n'est pas retrouvé dans les échantillons de muqueuse saine. Cependant malgré la détection de l'EBV dans les échantillons de LVP et dans un pourcentage plus élevé par rapport aux cas de carcinome épidermoïde sans LVP, il n'est pas possible de conclure à

son rôle direct dans l'étiologie car il pourrait s'agir d'une infection associée à un épithélium présentant des altérations sévères sur une longue période.

3.2 Thématique 2 : Caractéristiques cliniques, histologiques et immunohistochimiques de dépistage de la LVP

3.2.1 Quelles sont les caractéristiques cliniques d'une LVP ?

La particularité de cette lésion est sa variabilité macroscopique en fonction de son stade clinique et sa localisation. Les différents stades d'évolution de cette pathologie peuvent s'observer en même temps sur un même patient, à des localisations différentes.

Les lésions tendent à suivre 4 grandes phases cliniques.

Aux stades initiaux, elle peut prendre l'aspect d'une leucoplasie orale isolée, homogène de couleur blanche prédominante ou inhomogène cerclée éventuellement d'un halo érythémateux, mince ou épaisse, de surface lisse, sans relief, souple à la palpation ou verruqueuse et souvent asymptomatique. Elle ne disparaît pas après élimination de causes traumatiques apparentes, elle est persistante et ne se détache pas au grattage.



Figure 1 : Leucoplasie homogène.

Source : Gouvêa et al. « Clinicopathological features and immunohistochemical expression of p53, Ki-67, Mcm-2 and Mcm-5 in Proliferative Verrucous Leukoplakia », 2010

Progressivement, les lésions se multiplient et deviennent épaisses, exophytiques, papillomateuses et/ou verruqueuses, dures à la palpation (34), (13).

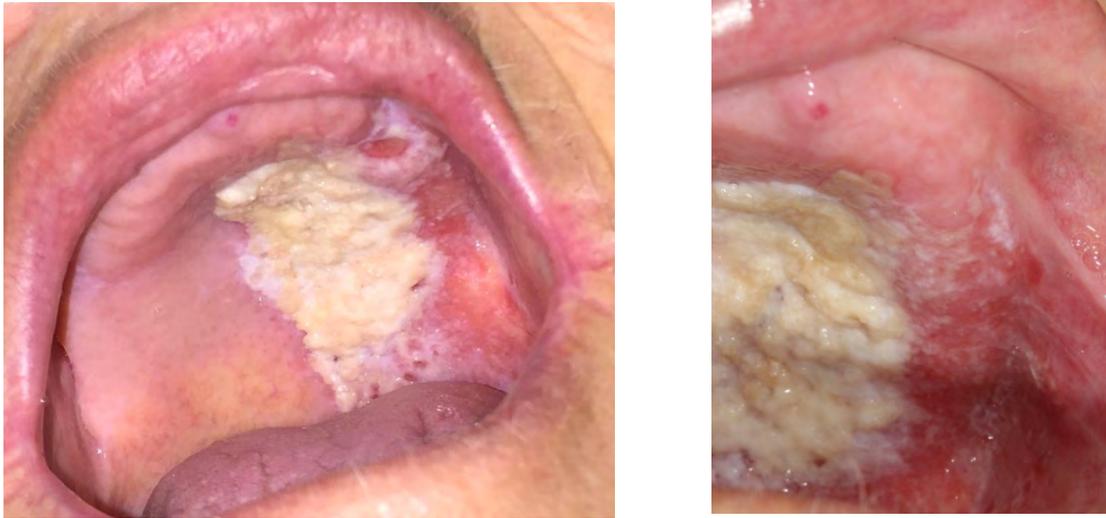


Figure 2 : LVP palatine gauche au stade initial.

Source : Consultation de Dermatologie de la Muqueuse Buccale, CHU Toulouse, 2019

Hansen et al. décrivent la LVP comme un continuum de maladies allant d'une simple hyperkératose au carcinome épidermoïde. La lésion d'un patient peut initialement être classée à n'importe quel point du continuum, y rester pendant une période indéfinie ou évoluer rapidement ou lentement vers un carcinome.

Ces mêmes auteurs considèrent l'hyperplasie verruqueuse (HV) comme un des stades intermédiaires de la maladie. Elle est décrite pour la première fois par Shear et Pindborg (35) qui écartent le terme de « papillomatose orale floride ».

Elles sont classées en deux variétés cliniques :

- Une variété « acérée » ou « pointue » : elle contient des processus verruqueux longs, étroits et fortement kératinisés.
- Une variété « émoussée » : elle contient des processus verruqueux larges, plats et non fortement kératinisés.

Les deux présentent une plaque blanche épaisse et étendue ou un aspect verruqueux exophytique.

Cependant, les terminologies « leucoplasie verruqueuse proliférative » et « hyperplasie verruqueuse proliférative » ne sont ni cliniquement ni histologiquement interchangeables.

La LVP devrait être considérée comme un diagnostic clinique tandis que l'HV comme un diagnostic histologique.



Figure 3 : LVP de la face dorsale de la langue au stade d'hyperplasie verruqueuse (lésion entourée en rouge).

Source : Consultation de Dermatologie de la Muqueuse Buccale, CHU Toulouse, 2021

Le caractère bourgeonnant s'accroît et la lésion est indistinguable, cliniquement d'un carcinome verruqueux (CV).

Le carcinome verruqueux est défini pour la première fois par Ackermann en 1948.

Il décrit des lésions papillaires formées d'un empilement de plis entre lesquels se trouvent des fentes profondes. Le carcinome verruqueux débute par une fine plaque blanche kératosique bien délimitée qui va par la suite s'épaissir et développer une surface papillomateuse avec des extrémités arrondies ou une surface verruqueuse avec des extrémités pointues. La couleur de la lésion est blanche grisâtre plus ou moins teintée par un halo érythémateux. Ce type de cancer se présente toujours sous forme sessile.

Le carcinome verruqueux est considéré comme une tumeur de bas grade, à croissance lente et bien différenciée, avec un potentiel métastatique extrêmement faible. L'HV et le CV peuvent partager des caractéristiques histologiques et cliniques qui se chevauchent et sont souvent indiscernables.



Figure 4 : LVP de la crête gingivale mandibulaire antérieure s'étendant jusqu'à la crête mandibulaire gauche au stade de carcinome verruqueux.

Source : Consultation de Dermatologie de la Muqueuse Buccale, CHU Toulouse, 2019

Avec le temps, de nouvelles tumeurs apparaissent avec souvent, au stade ultime un carcinome épidermoïde. La prolifération exophytique du carcinome verruqueux devient endophytique et la palpation indurée.

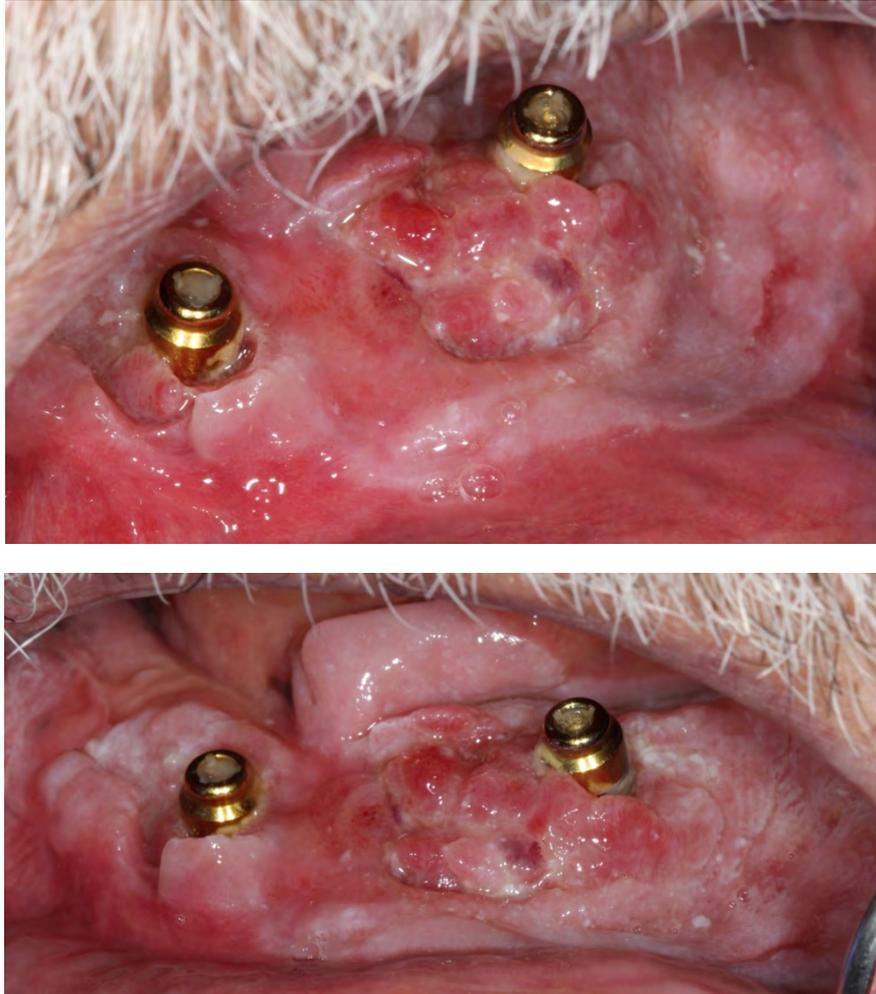


Figure 5 : LVP de la crête gingivale mandibulaire antérieure au stade de carcinome épidermoïde.

Source : Consultation de Dermatologie de la Muqueuse Buccale, CHU Toulouse, 2019

La définition clinique même de cette lésion est retrouvée dans sa terminologie :

- Leucoplasie : en référence à ses plaques kératosiques blanches,
- Verruqueuse : en référence à son développement inévitable de lésions verruqueuses et exophytiques,
- Proliférative : en référence à son caractère persistant, progressif, multifocal et irréversible.

3.2.2 Quelles sont les caractéristiques histologiques d'une LVP ?

Les changements épithéliaux progressifs associés à la LVP rendent difficile le diagnostic microscopique de cette lésion. Très souvent, un diagnostic histologique d'atypies cellulaires bénignes ou de dysplasie légère est posé alors que le comportement clinique agressif de la lésion laisse supposer une pathologie maligne (36).

Il n'y a pas de diagnostic histologique précis pour cette lésion.

La particulière tendance à la récurrence laisse penser que la LVP est associée à des changements microscopiques diffus au sein de la muqueuse orale, décrits comme « champ de cancérisation » (field cancerization, Slaughter et al., 1953). Le cancer peut surgir de près ou de loin d'une zone susceptible d'être altérée.

Bien qu'il ne soit pas possible de prédire l'évolution clinique sur la base des résultats histopathologiques, les patients atteints de LVP doivent bénéficier de stratégies biopsiques cartographiques visant à suivre les modifications histopathologiques au cours de l'évolution de la maladie.

L'évolution histopathologique de la LVP :

Hansen et al. ont proposé une classification microscopique des LVP sur une échelle de 0 à 10 à partir de 427 échantillons de biopsies :

- Le grade 0 représente la muqueuse normale.
- Le grade 2 représente une simple hyperkératose avec peu ou pas de dysplasie.
- Le grade 4 montre une prolifération papillaire exophytique de l'épithélium. Il n'y a aucun signe d'invasion et l'épithélium hyperkératosique montre peu ou pas de dysplasie. Cette catégorie n'est pas distinguable, histologiquement, de l'hyperplasie verruqueuse.
- Le grade 6 est également une prolifération exophytique de l'épithélium, habituellement avec une hyperkératose et peu ou pas de dysplasie. Cependant, il y a aussi, une croissance en profondeur d'un épithélium bien différencié créant de larges cryptes et des crêtes émoussées. Il y a une invasion de la lamina propria. Cette catégorie n'est pas distinguable, histologiquement, d'un carcinome verruqueux.
- Le grade 8 est caractérisé par une croissance exophytique et envahissante d'un épithélium bien différencié avec la formation de kératine et d'une dysplasie mineure. Cependant, les crêtes épithéliales, plus étroites, ont une membrane basale moins distincte que dans le grade 6. Histologiquement la croissance ressemble au carcinome épidermoïde papillaire.

- Le grade 10 est caractérisé par la perte de cohésion des cellules tumorales modérément ou mal différenciées. Il y a une dysplasie modérée ou sévère. La formation de kératine est minimale ou absente. Les cellules tumorales sont infiltrantes. Les lésions sont identiques à un carcinome épidermoïde peu différencié avec des stades intermédiaires.
- Les spécimens de biopsie inclassables dans les grades désignés par les chiffres pairs selon les critères ci-dessus sont assignés dans une catégorie intermédiaire, indiquée par un chiffre impair de 1 à 9.

On comprend bien ici l'idée de continuum histologique, les lésions passent lentement au grade supérieur alors que les régressions au stade inférieur sont exceptionnelles.

La maladie peut présenter n'importe lequel de ces stades histologiques, ainsi que des intermédiaires au cours de son évolution clinique progressive.

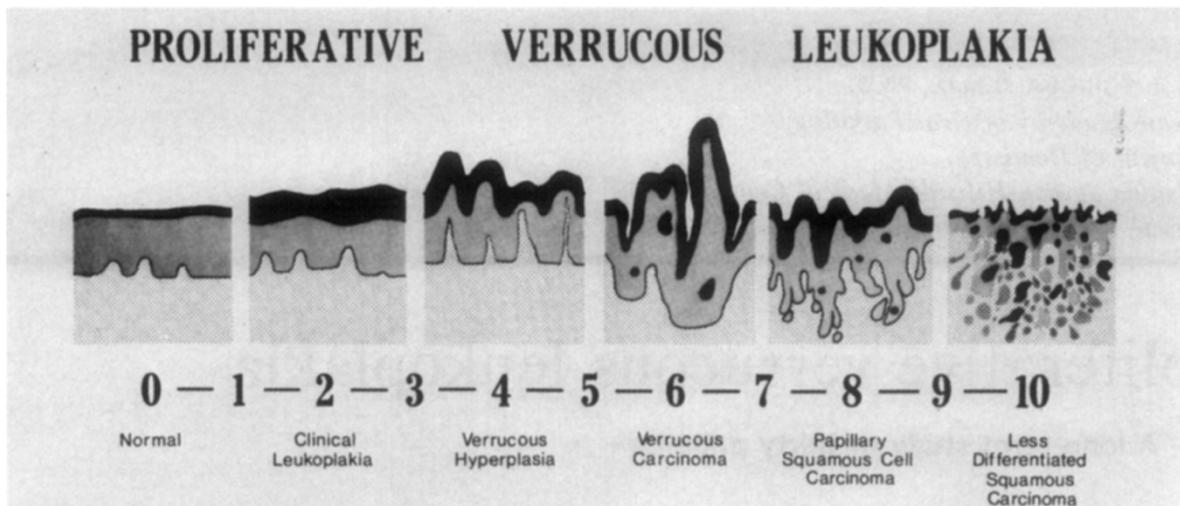


Figure 6 : Critères histologiques utilisés pour classer les LVP sur une échelle de 1 à 10.

Source : Hansen et al., « Proliférative verrucous leukoplakia », 1985

En 1999, Batsakis et al. (37) ont simplifié cette classification en 4 stades histologiques avec des intermédiaires :

- Leucoplasie simple sans dysplasie,
- Hyperplasie verruqueuse,
- Carcinome verruqueux,
- Carcinome épidermoïde.

Les auteurs écartent volontairement le carcinome épidermoïde papillaire qu'ils considèrent comme une lésion de l'oropharynx et non de la cavité orale.

Les différentes phases histologiques de la LVP d'après Batsakis (37) :

- La phase de leucoplasie simple

Histologiquement, la leucoplasie se traduit par une hyperkératose ortho ou parakératosique donnant l'aspect blanchâtre à la lésion (1). La parakératose se définit par des cellules très aplaties conservant leur noyau mais à l'état pyctonique accolé aux parois. Le cytoplasme est envahi par les fibres de kératine qui occupent la quasi-totalité du volume cellulaire. Les cellules desquament en groupe par rupture des desmosomes. L'orthokératose est un trouble qui se définit également par des cellules aplaties mais dont les noyaux dégénèrent. Les tonofilaments occupent la quasi-totalité du volume cellulaire.

La couche épineuse est souvent épaissie qu'il y ait hyperparakératose ou hyperorthokératose. On parle d'hyperacanthose. Une prolifération papillaire exophytique de l'épithélium peut être observée. C'est l'hyperpapillomatose.

En profondeur, l'épithélium croît et crée de larges cryptes et des crêtes émoussées.

Un infiltrat lymphohistiocytaire adjacent aux cellules basales et aux cellules dyskératosiques peut être présent. Ces caractéristiques lichénoïdes peuvent être diagnostiquées à tort comme un lichen plan.

A cette phase de début, la membrane basale est toujours préservée mais parfois mal visualisée par l'intensité de l'infiltrat lymphocytaire, sans envahissement du conjonctif sous-jacent.

Si les lésions continuent à se développer horizontalement et verticalement, on observe des changements histologiques concomitants d'hyperkératose croissante avec augmentation du plissement de surface, de papillomatose verruqueuse, d'acanthose et d'hyperplasie avec ou sans dysplasie. Ce n'est que si ces derniers changements sont observés et/ou s'il y a récurrence d'une lésion précédemment retirée qu'une lésion blanche peut être considérée cliniquement comme compatible avec un stade de LVP (36).

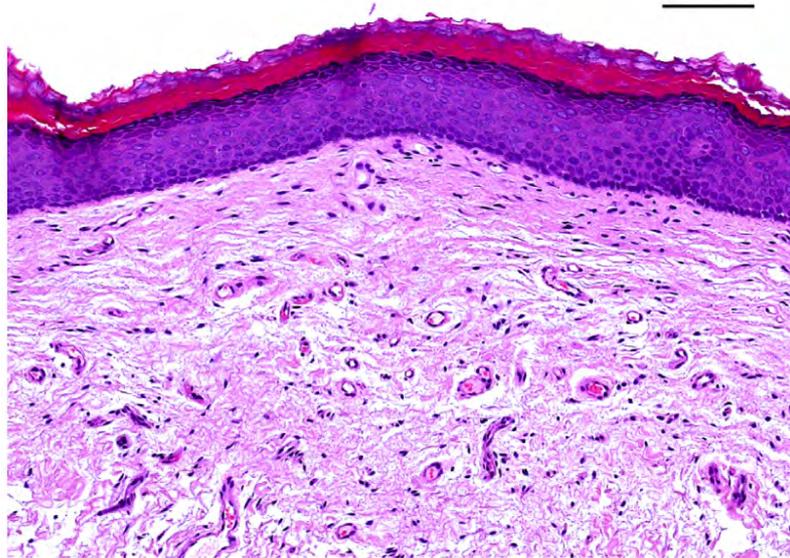


Figure 7 : Coupe histologique d'une LVP localisée à la muqueuse vestibulaire, hyperkératose bénigne.

Source : Barrett, « The histopathology of proliferative verrucous leukoplakia », 2021

- La phase d'hyperplasie verruqueuse

L'hyperplasie verruqueuse se traduit par une augmentation de l'hyperkératose, de l'acanthose et de la papillomatose (6), (38). On observe les deux variétés de crêtes papillaires vues précédemment, pointues ou acérées (plus fortement kératinisées) ou émoussées (moins kératinisées). La croissance est exophytique avec des projections verruqueuses en surface, et non invasive, avec des possibles altérations dysplasiques de bas grade.

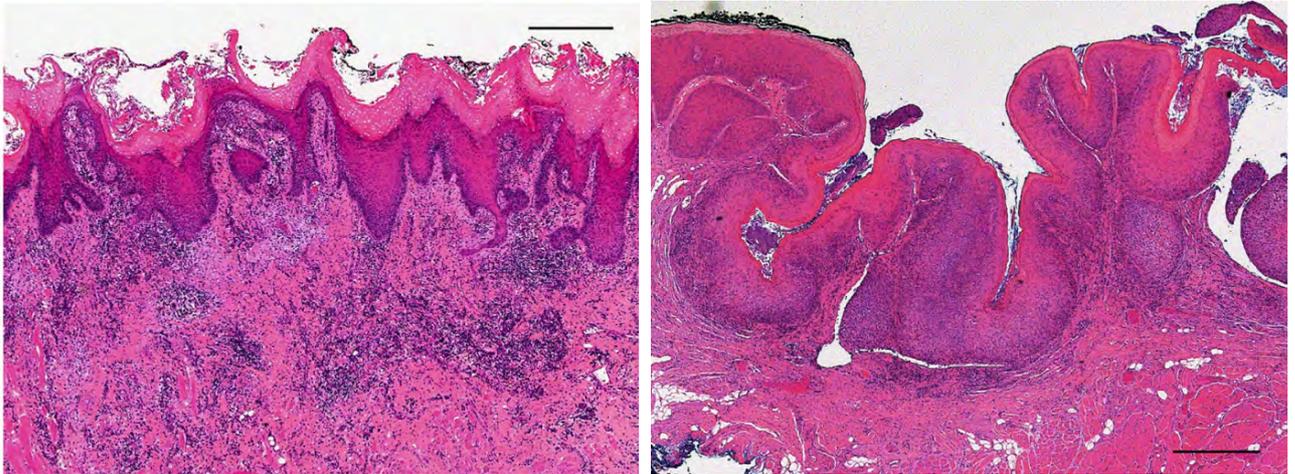


Figure 8 : Coupes histologiques d'une LVP au stade d'hyperplasie verruqueuse, sous sa forme « pointue » à gauche et émoussée à droite : hyperkératose prédominante avec projections verruqueuses.

Source : Barrett, « The histopathology of proliferative verrucous leukoplakia », 2021

- La phase de carcinome verruqueux

Le carcinome verruqueux débute par une accumulation de kératine en surface et une croissance de massifs épithéliaux vers le chorion. Progressivement, ces projections d'épithélium hyperplasique créent des cryptes de kératine entraînant la formation de micro-abcès. La membrane basale reste intacte et le chorion est le siège d'un infiltrat lymphoplasmocytaire important. Ces massifs épithéliaux endophytiques s'alternent avec des projections papillaires exophytiques. En surface, un aspect hyperpapillomateux « en clocher d'église » réalise des sommets pointus. Les atypies cellulaires et les mitoses sont rares et limitées aux couches basales. La différenciation entre HV et CV n'est pas aisée d'un point de vue histologique et le diagnostic histologique peut être erroné en cas de biopsie trop superficielle. La controverse existe quant à savoir si l'HV est un précurseur du CV ou une variante morphologique (38), (39).

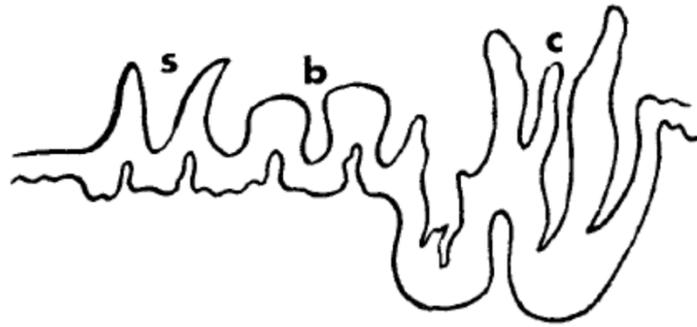


Figure 9 : Distinction histologique entre carcinome verruqueux et hyperplasie verruqueuse ; s: hyperplasie verruqueuse de type pointue (« sharp »), b: hyperplasie verruqueuse de type émoussée (« blunt »), c: carcinome verruqueux.

Source : Shear and Pindborg, « Verrucous Hyperplasia of the oral mucosa », 1980

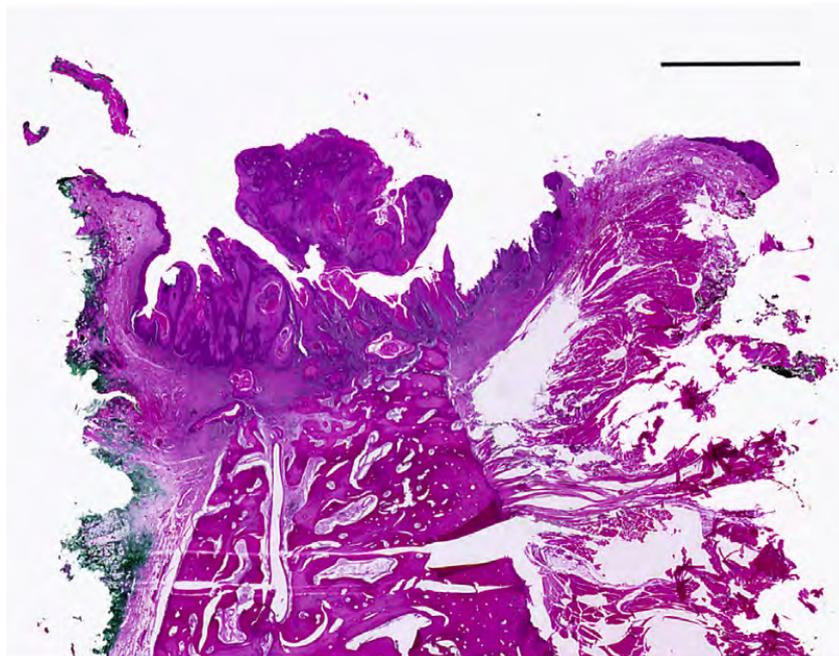


Figure 10 : Coupe histologique d'une LVP mandibulaire au stade de carcinome verruqueux.

Source : Barrett, « The histopathology of proliferative verrucous leukoplakia », 2021

- La phase de carcinome épidermoïde

Le carcinome épidermoïde se traduit par l'apparition d'atypies nucléo-cytoplasmiques, d'importantes mitoses anormales, la perte de cohésion des cellules épithéliales et par l'invasion du tissu conjonctif par rupture de la membrane basale.



Figure 11 : Coupe histologique d'une LVP au stade de carcinome épidermoïde du bord latéral droit de langue.

Source : Barrett, « The histopathology of proliferative verrucous leukoplakia », 2021

Pour Upadhyaya (40), l'absence de critères diagnostiques histopathologiques spécifiques, ajoutée à la diversité de la terminologie histologique, rendent le diagnostic des lésions LVP difficile et ouvert à différentes interprétations. Ils ont classé 15 termes histologiques les plus couramment utilisés pour lésions du spectre de la LVP en 5 sous classes et ont interrogé des chirurgiens maxillo-faciaux et oraux sur les options thérapeutiques basées sur cette terminologie ainsi que sur la clarté de celle-ci. La concordance inter-observateur entre les pathologistes sur le diagnostic des lésions de PVL était faible tandis qu'elle était élevée lors du diagnostic de lésions franchement malignes. Les plus faibles concordances concernaient les diagnostics de : l'hyperplasie verruqueuse avec/sans dysplasie, la prolifération épithéliale atypique et le carcinome verruqueux.

3.2.3 Quelles sont les caractéristiques immunohistochimiques d'une LVP ?

L'étude des marqueurs immunologiques dans les lésions potentiellement malignes telles que la LVP pourrait aider à discerner les lésions susceptibles de subir une transformation maligne lorsque l'histologie n'est pas contributive.

Marqueurs de croissance et de prolifération tumorale :

- Protéine 53 (P53) :

P53 est l'un des régulateurs du cycle cellulaire les plus étudiés. Rintala et al. (41) étudient ce gène suppresseur de tumeur et observent une prévalence de 27 % dans 49 échantillons diagnostiqués LVP à travers leur méta analyse.

Gopalakrishnan (27) s'est intéressé à la mutation et à la surexpression de p53 dans les cas de LVP. En utilisant la technique d'amplification par PCR, ils ont pu comparer des génotypes de cellules provenant de LVP, carcinomes épidermoïdes ou tissus sains. 8 échantillons de LVP sur 10 et 7 échantillons issus de carcinomes épidermoïdes sur 10 étaient positifs à p53. Aucune expression de p53 n'a été détectée dans les échantillons de tissus sains. A la différence des carcinomes épidermoïdes la surexpression de p53 dans la LVP ne se limiterait pas aux couches basales. Malgré cette surexpression de p53 dans les échantillons LVP positifs, aucune mutation de ce gène n'est observée contrairement aux échantillons de carcinome épidermoïde où on observe une mutation dans 4 cas sur 10.

La transformation d'une LVP en carcinome épidermoïde ne serait pas liée à p53.

Plus tard, Fettig (18), Gouvêa (42) et Kresty (43) soutiendront cette conclusion.

Malgré la forte expression de p53 retrouvée dans les échantillons de LVP et comparés aux échantillons de carcinome épidermoïde, il n'y a aucune preuve de mutation de p53. Il n'y a pas d'association spécifique entre p53 et la LVP ni de progression vers la transformation maligne (44).

- Antigène Ki67 :

Ki67 est une protéine exprimée dans le noyau pendant les phases G1, S, G2 et M du cycle cellulaire. Son expression varie tout au long du cycle et atteint son niveau maximal pendant la mitose. L'expression de Ki67, détectée par immunohistochimie, est rapportée sous la forme d'un index Ki67 (rapport entre le nombre de cellules tumorales marquées par Ki67 et le nombre total de cellules tumorales).

Rintala et al. (41) observent une prévalence de positivité de Ki67 de 14% à travers leur méta analyse.

Fettig et al. (18) rapportent un index Ki67 plus élevé pour les cas de LVP par rapport à une muqueuse saine. Thennavan et al. (45) observent un index Ki67 similaire dans certains cas de LVP et de carcinome épidermoïde. A l'inverse, Gouvêa et al. (42) ne notent pas de corrélation entre l'index Ki67 et l'augmentation du grade de dysplasie épithéliale de la LVP.

- Complexe protéique de maintenance mini chromosomique (Mcm) :

Mcm est une hélicase de l'ADN essentielle à la réplication de l'ADN génomique. Il se compose de 6 protéines : Mcm2 à Mcm7 qui forment un hétérohexamère. Les protéines Mcm sont essentielles à la réplication de l'ADN et à l'initiation du cycle cellulaire. Elles sont exprimées tout au long du cycle cellulaire y compris dans les cellules en phase G0 (à l'inverse de Ki67). La dérégulation de ce complexe, liée à l'instabilité génomique, est observée dans de nombreux carcinomes.

Gouvêa (42), (46) s'est particulièrement intéressé aux protéines Mcm2 et Mcm5 dans les cas de LVP. Il émet l'hypothèse qu'une immunoexpression élevée de ces deux protéines dans les LVP dysplasiques légères et modérées pourrait prédire leur transformation maligne. Les niveaux d'expression de Mcm2 montrent une corrélation positive avec des changements épithéliaux de plus en plus sévères.

- Altérations génomiques :

La ploïdie est le nombre d'exemplaires de jeux complets de chromosomes du génome d'une cellule. Une cellule est dite haploïde si elle contient un jeu complet soit n chromosomes, diploïde si elle contient 2 jeux complets soit $2n$ chromosomes (organisés en n paires) et aneuploïde si elle contient un nombre anormal de jeux de chromosomes, marqueur d'instabilité chromosomique qui peut être dû à des altérations génétiques ou épigénétiques. Rintala et al. (41) observent une prévalence de l'aneuploïdie de 92 % à travers leur méta analyse. La ploïdie de l'ADN semble être un marqueur potentiel de la LVP d'après les trois auteurs suivants. Kahn (47), Klanrit (48) et Gouvêa (46) ont étudié la ploïdie de l'ADN dans des échantillons de LVP ou de carcinome épidermoïde oral en utilisant la cytométrie de flux. La ploïdie de l'ADN a été évaluée par le pourcentage de cellules diploïdes et aneuploïdes et la population de noyaux dans le cycle cellulaire.

Kahn et al. (47) rapportent une aneuploïdie sur 20 des 24 échantillons analysés chez les 4 patients atteints de LVP (au moins un résultat aneuploïde par patient). Klanrit et al. (48) observent une aneuploïdie chez 4 des 6 patients analysés. Gouvêa et al. (46) constatent que

19 patients sur les 20 analysés atteints de LVP présentent une aneuploïdie de l'ADN. L'agressivité de la LVP n'a pas pu être corrélée avec les grades de ploïdie mais la transformation maligne a été prédite par l'aneuploïdie dans 5 cas de carcinome épidermoïde oral sur 9.

Pour Llorens et al. (49), les profils d'expression génomique des patients sains et atteints de LVP différaient pour 140 gènes dont la dérégulation a un impact sur le fonctionnement normal du système immunitaire. Ce profil d'expression immunitaire fournirait une hypothèse plausible pour expliquer la transformation maligne des LVP.

De la même manière, Herreros Pomares et al. (50) ont étudié le potentiel des altérations épigénétiques et de la méthylation aberrante de certains gènes dans la LVP. L'analyse a révélé que 8 gènes (ARTN, CD8A, GATA3, HOXD10, MYO7A, OSR2, PLCB1 et SPOCK2) sont significativement régulés à la hausse dans la LVP par rapport au contrôle sain et 5 gènes (ANKRD6, DLG2, GPX3, PITX2 et ZNF736) significativement régulés à la baisse.

Autres marqueurs :

- InterLeukine (IL-6) :

Bagan (51) est le seul auteur à s'être intéressé au taux d'IL-6 dans le plasma et la salive des patients atteints de LVP.

L'IL-6 est une cytokine multifonctionnelle produite par les macrophages, polynucléaires neutrophiles, fibroblastes, kératinocytes et les cellules endothéliales, elle participe à la réponse immunitaire et à l'inflammation et stimule la croissance des cellules malignes. Dans les lésions potentiellement malignes et malignes les taux d'IL-6 ont été décrits comme augmentés par rapport aux groupes contrôles. L'IL-6 joue un rôle dans la différenciation des kératinocytes via l'activation de certaines métalloprotéases. L'IL-6 inactiverait également p53. Bagan et al. (51) ont constaté que 20 patients atteints de LPV présentaient des taux d'IL-6 significativement plus élevés que les témoins sains, tandis que les témoins atteints de carcinome épidermoïde présentaient les taux d'IL-6 les plus élevés. Ils ont également trouvé que chez les patients LVP, plus la zone est verruqueuse, plus le taux d'IL-6 est élevé.

Ainsi, ils suggèrent que la mesure du taux d'IL-6 pourrait être un outil important dans le diagnostic des LVP mais aussi dans leur suivi. Si les taux salivaire et plasmatique d'IL6 sont plus élevés dans les zones verruqueuses étendues, on peut penser que ces taux seront également plus élevés dans les récurrences (via l'apparition de nouvelles zones verruqueuses). Cependant, une étude prospective avec un large échantillonnage dans laquelle les taux d'IL-

6 sont évalués avant traitement et au cours du suivi est souhaitable pour confirmer cette hypothèse.

- Transforming Growth Factor alpha (TGF- α) :

Kannan (52) est aussi le seul auteur à avoir examiné l'expression du TGF- α dans la LVP. Il démontre que l'immunoréactivité de ce facteur de croissance impliqué dans la prolifération et la différenciation cellulaire était plus important dans les échantillons de LVP et de carcinome épidermoïde buccal que ceux de muqueuses saines.

De manière identique, de nombreux biomarqueurs ont été étudiés dans d'autres études de manière isolée.

Les protéines salivaires AGT et DPP1 pourraient être des biomarqueurs étiologiques potentiels de la LVP car sous exprimées dans la salive des patients LVP en comparaison à des contrôles sains pour Flores et al. (53).

Thennavan et al. (45) signalent une expression variable de plusieurs biomarqueurs impliqués dans la carcinogenèse chez 7 patients atteints de LVP, mais n'ont pas établi de corrélation entre les résultats de p16, CD34, Bcl-2, COX-2 et les témoins.

Dans une étude de Kresty et al. (43), les mutations des gènes régulateurs du cycle cellulaire p16INK4a et p14ARF sont fréquentes chez 20 patients LVP, et une différence notable existe entre le mode d'activation de ces 2 protéines dans la LVP par rapport aux autres lésions orales potentiellement malignes. Ces altérations moléculaires (perte d'hétérozygotie par délétion des exons 1 α et 1 β) contribueraient au caractère particulièrement agressif des LVP. Koh et al. (54) ont examiné l'expression du Toll-Like Receptor 2 (TLR-2), intervenant dans la reconnaissance bactérienne, dans les échantillons de LVP. Ce récepteur est régulé à la hausse dans certaines lésions potentiellement malignes et malignes et peut activer des voies oncogènes. Ils constatent que, à l'instar des échantillons de dysplasie épithéliale et de carcinome épidermoïde, les kératinocytes des LVP expriment TLR-2 dans toute l'épaisseur de l'épithélium, y compris au stade précoce de la maladie. Inversement, les échantillons de muqueuse buccale en l'absence d'hyperorthokératose ou de dysplasie, expriment TLR-2 principalement dans les couches basales et parabasales.

Akrish et al. (55) ont comparé la présence de « fibroblastes associés au cancer » (CAF) sur des échantillons de carcinome épidermoïde avec antécédent de LVP et sans antécédent de LVP. Les CAF, impliqués dans diverses fonctions participant au développement d'un cancer (notamment par induction de l'angiogénèse, l'invasivité locale et les métastases) peuvent

être identifiés par l'expression de l'alpha-Smooth Muscle Actin (alpha SMA). La présence des CAF était moins fréquente dans le groupe carcinome épidermoïde avec antécédent de LVP versus sans antécédent, ce qui pourrait contribuer à leur mode de croissance plus lent et moins invasif. Mais, les tumeurs de la gencive et de la muqueuse buccale seraient moins susceptibles que les tumeurs de la langue d'héberger des CAF.

Herreros-Pomares et al. (56) sont les premiers à explorer le microbiote oral des patients atteints de LVP qu'ils comparent à des individus sains en analysant la séquence de la région V3-V4 du gène 16S rRNA (10 patients LVP et 5 individus sains).

La composition et la diversité microbienne orale sont significativement différentes entre les patients malades et les contrôles sains.

Le nombre moyen d'unités taxonomiques opérationnelles (OTUs) observées était plus élevé chez les contrôles sains que chez les patients malades. Certaines OTUs ont été retrouvées en abondance.

Parmi celles qui étaient significativement fréquentes chez les patients LVP, des pathogènes procancérigènes potentiels comme *Oribacterium* sp. oral taxon 108, *Campylobacter jejuni*, *Eubacterium* sp., *Tannerella*, et *Porphyromonas* ont été identifiés. Ils en concluent qu'une dysbiose du microbiote oral est retrouvée chez les patients souffrant de LVP.

Il n'est, à l'heure actuelle, pas possible de dire si ces altérations microbiennes observées sont la cause ou la conséquence de la maladie.

D'après ces quelques études isolées, il est difficile de savoir quelles investigations doivent être poursuivies pouvant fournir des informations quant au diagnostic et au traitement des LVP. Néanmoins, il paraît logique de penser qu'en déterminant les bases moléculaires de la pathologie et en identifiant les biomarqueurs précoces de malignité, de nouvelles stratégies diagnostiques mais aussi thérapeutiques (génétiques ou microbiennes) pourront émerger.

Le principal problème dans les études rapportées est l'échantillonnage souvent trop restreint pour conclure (rarement supérieur à 20 lésions ou patients LVP). L'absence de groupe contrôle approprié est un autre problème. Certaines études n'ont pas de groupe contrôle, d'autres utilisent la muqueuse saine, la leucoplasie orale, l'hyperplasie verruqueuse ou le carcinome épidermoïde oral. Des groupes contrôles standardisés tels que la muqueuse saine ou le carcinome épidermoïde oral devraient être utilisés.

Aucun biomarqueur à l'heure actuelle, n'a atteint les critères de référence permettant de détecter une transformation maligne des leucoplasies orales et des LVP (57).

Il existe un ensemble émergent de preuves caractérisant la signature génomique et transcriptomique de la LVP mais elles nécessitent des recherches plus approfondies et doivent être explorées dans le cadre d'une proposition de consensus d'experts (58).

3.3 Thématique 3 : Diagnostics positif et différentiels d'une LVP

3.3.1 Existe-t-il des critères diagnostiques ?

Deux premiers auteurs, Ghazali (10) et Gandolfo (17) ont tenté d'élaborer une série de critères diagnostiques, pour leurs cas respectifs, bien que ceux-ci ne soient qu'une transcription de la définition de Hansen :

- La LVP débute par une leucoplasie homogène sans dysplasie à l'examen histologique lors de la première présentation clinique.
- Distinction de zones verruqueuses au sein de la leucoplasie homogène d'origine.
- Développement de lésions multiples, discrètes ou confluentes, sur un seul site ou sur plusieurs sites buccaux.
- Progression histologique d'un score plus faible à un score plus élevé au fil du temps.
- Développement d'une ou de plusieurs nouvelles lésions après le traitement : récurrence.
- Période de suivi des patients d'au moins 1 an.

Cette définition est néanmoins ancienne, peu précise et amène à s'interroger sur la fiabilité du diagnostic clinique et/ou histologique des cas de LVP rapportés.

Par exemple, Ghazali et al. (10) considèrent que tous ces précédents points doivent être remplis sans exclusion. Pourtant, dans leur série (9 patients inclus), aucun des cas étudiés ne répond strictement à ces critères puisqu'aucun n'avait un diagnostic documenté de leucoplasie simple, homogène et sans dysplasie à l'examen histologique lors de la première présentation.

En 2010, Cerero-Lapiedra et al. (59) considèrent ces critères insuffisants car s'appuyant sur une seule définition de 1985. Ils examinent les études (revues de la littérature et séries d'au moins 7 cas) publiées entre 1985 et 2009 sur la LVP et proposent des critères diagnostiques actualisés. Ils les séparent en 5 majeurs et 4 mineurs :

Critères majeurs	Critères mineurs
<p>A. Lésion avec au moins 2 localisations différentes dans la cavité buccale</p> <p>B. Existence d'une zone verruqueuse</p> <p>C. Évolution de la taille des lésions au cours du développement de la maladie</p> <p>D. Récidive dans une zone déjà traitée</p> <p>E. Sur le plan histopathologique, il peut s'agir d'une simple hyperkératose épithéliale, d'une hyperplasie verruqueuse, d'un carcinome verruqueux ou d'un carcinome épidermoïde, in situ ou infiltrant.</p>	<p>a. Une lésion de leucoplasie orale occupant au moins 3 cm² en additionnant toutes les zones affectées</p> <p>b. Patient de sexe féminin</p> <p>c. Patient (homme ou femme) non-fumeur</p> <p>d. Évolution de la maladie supérieure à 5 ans</p>

Le diagnostic de LVP est clairement établi quand :

- 3 critères majeurs sont réunis (incluant le critère E).
- Ou 2 critères majeurs (incluant le critère E) et 2 critères mineurs sont réunis.

En 2013, Carrard et al. (60) proposent une modification de ces critères et oublient la distinction majeur/mineur :

- Leucoplasie montrant la présence de zones verruqueuses, impliquant plus de deux sous-sites buccaux parmi les suivants : face dorsale de la langue, bord latéral de langue, muqueuse jugale, muqueuse alvéolaire ou gencive maxillaire, muqueuse alvéolaire ou gencive mandibulaire, palais dur et palais mou, plancher buccal, lèvre supérieure et lèvre inférieure.
- En additionnant tous les sites concernés, la taille de la lésion doit être supérieure ou égale à 3 cm.
- Un suivi régulier de l'évolution de la maladie sur au moins 5 ans, se caractérisant par une propagation et un agrandissement des lésions et l'apparition d'une ou plusieurs récurrences dans une zone précédemment traitée.
- La documentation d'au moins une biopsie excluant la présence d'un carcinome verruqueux ou d'un carcinome épidermoïde.

Les précédents critères doivent être tous réunis pour poser le diagnostic de LVP.

En 2014, Garcia-Chias et al. (20) appliquent les critères de Cerero-Lapiedra à un ensemble de patients (n=116) présentant une leucoplasie orale et évaluent leurs capacités à poser un diagnostic précoce correct de LVP. Les critères diagnostiques décrits par Cerero-Lapiedra et al. leur permettent de faire un diagnostic précoce de la LVP, de sorte que 60% des patients répondant aux critères finissent par développer la maladie. Les critères les plus communs lors du premier diagnostic sont les critères majeurs A et E et les critères mineurs b et c.

En 2021, Ghosh et al. (61) mettront également en application ces critères afin d'identifier rétrospectivement une éventuelle LVP sous diagnostiquée parmi des cas de leucoplasies orales et de lésions du spectre de la LVP (dysplasie, hyperplasie verruqueuse, carcinome verruqueux et épidermoïde). Ils constatent que les critères majeurs les plus fréquents sont A et E et a et b comme critères mineurs. Bien qu'un grand nombre de leurs patients ait satisfait à des critères spécifiques isolés, seules 11 lésions sur 205 incluses ont répondu à des combinaisons permettant un diagnostic de LVP. Cependant, leur étude manque de données sur le suivi pour confirmer la maladie.

En 2016, Garcia Pola et al. (62) proposent des critères diagnostiques pour une forme particulière de Lichen Plan Oral (LPO) appelée « Lichen Plan Oral Prolifératif Multifocal », très proche de la LVP à tel point qu'ils se demandent si les entités pourraient être les mêmes :

- Prédominance de la forme en plaque du LPO avec épaissement de la lésion à un moment donné de la progression.
- Au moins trois zones topographiques affectées, étant donné que deux d'entre elles en symétrie seraient déjà incluses dans le diagnostic du LPO, en soulignant la localisation en muqueuse attachée (gencives et palais).
- Résistante au traitement médical et chirurgical.
- Persistance pendant au moins 5 ans de suivi.
- Modifications histologiques de la couche épithéliale en hyperkératose, hyperplasie verruqueuse, carcinome verruqueux ou carcinome épidermoïde.

En 2018, Villa et al. (63) suggèrent des nouveaux critères de diagnostic, issus d'une synthèse de ceux de Cerero-Lapiedra et de Hansen :

- Lésions blanches/kératosiques pouvant être lisses, fissurées, verruqueuses ou érythémateuses avec ou sans ulcérations.

- Lésions multifocales non contiguës ou une seule grande lésion supérieure à 4 cm impliquant un site ou une seule grande lésion supérieure à 3 cm impliquant des sites contigus.
- Lésions qui progressent, s'agrandissent et/ou deviennent multifocales au fil du temps.
- Histopathologie qui, si elle n'indique pas clairement une dysplasie ou un carcinome, montre une hyperkératose, parakératose, atrophie ou acanthose avec ou sans atypies cytologiques minimales, avec ou sans infiltrat lymphocytaire ou une hyperplasie verruqueuse ; ces caractéristiques ne doivent pas permettre de diagnostiquer des kératoses frictionnelles ou réactionnelles.

Les précédents critères doivent être tous réunis pour poser le diagnostic.

Les auteurs préfèrent le terme de leucoplasie proliférative (LP), plus approprié pour décrire certaines formes de la maladie notamment fissuraires ou érythémateuses.

On remarque que, comme pour les critères de Carrard et al, ni le sexe ni les antécédents de tabac ne sont mentionnés.

En 2021, Thompson et al. (7) publient un consensus d'experts (groupe de travail composé d'experts en pathologie buccale et maxillo-faciale et en pathologie de la tête et du cou) dont l'objectif est de proposer un rapport standardisé pour l'utilisation de critères histopathologiques et d'une terminologie descriptive adaptée aux lésions type LVP. Ils distinguent trois catégories de lésions histologiques :

- 1^{ère} catégorie : lésion ortho(para)hyperkératosique ondulée, non réactionnelle.
- 2^{ème} catégorie : prolifération épithéliale hyperkératosique volumineuse, non réactionnelle.
- 3^{ème} catégorie : suspicion pour un carcinome épidermoïde.
- (4^{ème} catégorie : ne correspond à aucune des catégories ci-dessus).

Ces trois catégories nécessitent d'être évaluées via des études rétrospectives ou prospectives. Ces auteurs espèrent que la familiarisation avec ces termes et leur utilisation quotidienne permettront d'améliorer la précision du diagnostic et ainsi standardiser la prise en charge de la maladie.

Enfin, récemment, Gonzalez-Moles et al. (64) publient une revue critique des aspects cliniques et histologiques considérés comme les critères diagnostiques de la LVP recommandés dans les quatre propositions publiées à ce jour. Ils proposent des niveaux de certitude diagnostique :

- Niveau maximal : lésion persistante, présente depuis un certain temps avant que le diagnostic ne soit posé, progressive et multifocale. L'atteinte gingivale ou palatine, la résistance au traitement, l'âge des patients autour de 60 ans et l'absence d'intoxication tabagique ne sont pas des critères déterminants mais des aides diagnostiques. La dysplasie épithéliale serait un diagnostic histologique plutôt rare.
- Niveau intermédiaire : lésions blanches pas trop étendues chez des patients à partir de la 5^{ème} décennie chez lesquels la récurrence après traitement et le caractère expansif de leurs évolutions ont été démontrés.
- Niveau faible : lésions blanches chez des patients à partir de la 5^{ème} décennie touchant essentiellement une zone limitée de la muqueuse buccale avec apparition de nouvelles lésions dans d'autres localisations éloignées.

3.3.2 Quels sont les principaux diagnostics différentiels ?

Leucoplasie Orale (LO) :

On distingue les LO homogènes et inhomogènes.

Les leucoplasies homogènes sont généralement asymptomatiques et bien délimitées. Elles se présentent sous la forme d'une plaque ou d'une tache blanche uniformément mince, leur surface est lisse et leur topographie souvent constante.

Les LO inhomogènes peuvent se présenter sous diverses formes cliniques, notamment érythémateuses (appelées érythroleucoplasies), nodulaires ou verruqueuses. Elles présentent un risque d'apparition de dysplasies et/ou de transformation maligne plus élevé que les LO homogènes.

La leucoplasie orale est un diagnostic clinique provisoire établi par exclusion d'autres lésions blanches. Une biopsie est indiquée pour confirmer ou modifier ce diagnostic clinique. Un ou plusieurs diagnostics histopathologiques sous-jacents, allant d'une simple hyperplasie épithéliale avec hyper(para)kératose ou hyper(ortho)kératose, à une sévérité variable de dysplasie épithéliale, sont compatibles avec une leucoplasie orale. Warnakulasuriya et al. (6) recommandent que la conclusion de l'analyse histopathologique mentionne : « kératose avec absence de dysplasie ou dysplasie légère, modérée ou sévère, compatible avec une leucoplasie orale ».

Lichen Plan Oral (LPO) et Lésions Lichénoïdes Orales (LLO) :

Certaines formes de LVP peuvent imiter un lichen plan oral (LPO) ou des lésions lichénoïdes orales (LLO) (65), (66), (67), (68), (69), (70).

Le LPO est une maladie inflammatoire chronique qui se traduit par des lésions bilatérales et symétriques, réticulaires blanches ou grisâtres légèrement surélevées accompagnées ou non de zones atrophiques, érosives, bulleuses ou en plaques. Toute lésion ressemblant à un LPO qui ne remplit pas strictement les critères cliniques et histologiques du LPO est classée comme LLO. Elle est dite « induite » (LLOI) si elle s'améliore ou disparaît après élimination du facteur inducteur (contact, médicamenteux, systémique).

La présence de stries et de foyers érythroplasiques dans le contexte de lésions blanches multifocales peut initialement dérouter le clinicien qui doit poser un diagnostic de LVP et/ou de LPO/LLO. Des réponses restent controversées sur la question de savoir si un sous-ensemble de LVP peut être présenté comme l'évolution d'un LPO ou d'une LLO, ou le continuum d'une même lésion potentiellement maligne dans un scénario de cancérisation de terrain (69).

Sur le plan démographique, la LVP et la LPO touchent fréquemment des populations similaires, plus particulièrement des femmes d'âge moyen ou plus âgées.

Les localisations cliniques les plus fréquemment touchées dans les deux pathologies sont la gencive et la muqueuse buccale. Le stress est décrit comme facteur de risque d'apparition d'un LPO.

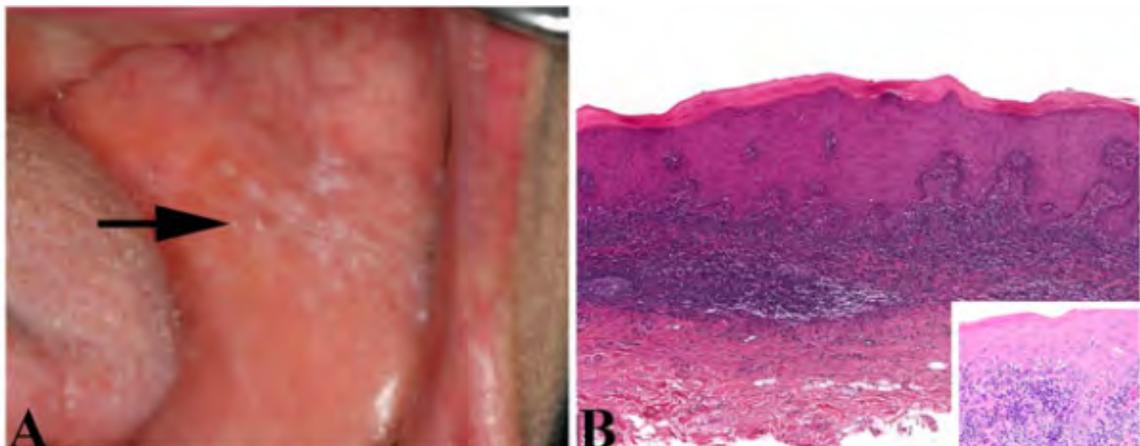


Figure 12 : Lichen Plan Oral de la face interne de la joue, photographie clinique en A : réticulations, coupe histologique en B : infiltrat lymphocytaire dense en forme de bande, acanthose et hyperkératose, dans l'encadré visualisation d'une dégénérescence vacuolaire des kératinocytes.

Source : Thompson et al. « Proliferative Verrucous Leukoplakia : an expert consensus guideline for standardized assessment and reporting », 2021

Le Carcinome Verruqueux Oral :

Le CV débute par une fine plaque blanche kératosique bien délimitée, qui va progressivement s'épaissir et développer une surface papillomateuse ou verruqueuse.

Les sites les plus fréquemment atteints sont la muqueuse jugale, la gencive et la langue.

Sa croissance est lente mais il peut s'étendre de façon importante. La muqueuse attenante est souvent le lieu d'une kératose tabagique chez les patients consommant du tabac à chiquer.

Une ulcération de surface ou un aspect hémorragique peut évoquer la présence d'un foyer de carcinome épidermoïde au sein de la lésion. Ces formes de CV sont qualifiées « hybrides ».

L'Hyperplasie Verruqueuse Orale :

Le terme d'Hyperplasie Verruqueuse Exophytique Orale (HVEO) est recommandé par Warnakulasuriya et al. (71).

Elle peut être confondue cliniquement et histologiquement avec le CV. Il peut se développer à partir de l'HV.

Elle se manifeste par une ou plusieurs plages mal délimitées de muqueuse épaissie ou papillomateuse d'une teinte rougeâtre à blanchâtre selon le degré respectif d'inflammation et de kératinisation. Elle se distingue en revanche du CV, par un caractère plus homogène, une épaisseur moindre et régulière et une transition progressive vers l'aspect plus ou moins normal de la muqueuse adjacente. Ces lésions peuvent présenter en leur sein des altérations dysplasiques de bas grade le plus souvent.

Enfin, l'HV et le CV peuvent aussi correspondre à un des stades intermédiaires d'une LVP comme mentionné précédemment.

3.4 Thématique 4 : Prise en charge thérapeutique d'une LVP

A ce jour, la LVP ne présente aucun traitement de référence. Les thérapeutiques disponibles permettent essentiellement de limiter la progression de la maladie, sans la guérir, puisque les récurrences même après traitement sont fréquentes. On distingue l'exérèse chirurgicale à la lame froide (seule ou associée à d'autres thérapeutiques), l'exérèse chirurgicale au laser, l'application locale ou systémique d'agents médicamenteux : rétinoïdes, corticostéroïdes, méthisoprinol, la photothérapie, la chimiothérapie et enfin la radiothérapie.

3.4.1 Quelles sont les thérapeutiques chirurgicales ?

Bien que la chirurgie ait été le traitement de choix pour un certain nombre d'auteurs (2), (9), (72), (21), (40), (73), (74), (47), (10), (11), (48) aucun essai clinique randomisé n'a comparé ces résultats à ceux d'une autre prise en charge ou d'un placebo.

Les patients de l'étude première (2) ont été traités le plus souvent par radiothérapie et chirurgie, mais quel que soit le type de traitement, la maladie n'a pas pu être complètement éliminée.

Exérèse chirurgicale à la lame froide :

Elle consiste en l'ablation de la ou des lésions. L'ablation totale est rarement possible compte tenu de la multifocalité des lésions et de la perte tissulaire qu'elle génère. Certains patients peuvent être suivis pendant des années sans que leurs lésions n'évoluent de façon significative. Il est primordial de réaliser des biopsies multiples et fréquentes à la manière d'une cartographie pour détecter les zones où se développeraient des lésions de haut grade. En cas de biopsie simple, le choix de la zone à prélever est délicat. Lorsque la lésion est étendue il est difficile de savoir si nous effectuons le prélèvement dans une zone suffisamment représentative du stade d'évolution de la maladie. Le volume prélevé doit être suffisant et s'étendre au-delà de la lésion, en marges saines.

Favial et al. (75) proposent que les grandes lésions muqueuses présentant une dysplasie légère à modérée, soient traitées chirurgicalement. Cela peut souvent nécessiter des traitements supplémentaires, tels que l'excision/vaporisation au laser, des thérapies chirurgicales avancées avec des lambeaux de tissus ou des greffes de peau qui ne garantiraient pas l'éradication ni la stabilisation de la maladie mais qui permettraient au moins une surveillance histologique.

Femiano et al. (76) comparent, dans un essai ouvert, le traitement chirurgical versus une thérapie combinant chirurgie et méthisoprinol (par voie orale) dans le traitement des LVP HPV positives. Ils constatent de manière significative une moindre récurrence des patients traités par chirurgie + méthisoprinol versus chirurgie seule à 6 mois (2 récurrences versus 18) et à 18 mois post opératoires (4 récurrences versus 18).

Le méthisoprinol (isoprinosine ou inosine pranobex) est un antiviral aux propriétés immunomodulatrices notamment par stimulation des réactions à médiation cellulaire antivirales. Il stimule les macrophages, l'action des lymphocytes B et T et potentialise l'action de certaines lymphokines.

Des études randomisées et contrôlées sur l'utilisation du méthisoprinol dans le traitement de la LVP sont nécessaires.

Exérèse chirurgicale au laser :

L'ablation au laser devrait être indiquée pour les lésions pour lesquelles la chirurgie serait contre-indiquée par la taille de la lésion ou par la difficulté d'accès (77).

Plusieurs types de laser ont été utilisés dans le traitement de la LVP :

- Diode (78), (79)
- CO2 (80), (72), (21), (74), (73), (81)
- Nd :YAG (74)

Les techniques par excision (plutôt sur un épithélium peu ou pas kératinisé) ou par vaporisation sont décrites.

L'utilisation des lasers présente plusieurs avantages : potentiel hémostatique, faible rétraction tissulaire des tissus environnants, possibilité de traiter des lésions de grande étendue, dénaturation des protéines virales et réduction de la quantité de tissu infecté par effet photo-thermique (effet s'étendant au-delà des marges de la lésion par la chaleur), confort post opératoire, absence de sutures.

Il présente néanmoins quelques inconvénients : difficulté de contrôle de la profondeur d'exérèse de la lésion, cicatrisation parfois longue, confirmation histopathologique de la nature de la lésion indispensable avant le geste.

Saibene et al. (82) ont évalué les résultats de la chirurgie au laser sur un large éventail de lésions potentiellement malignes. Sur 92 procédures ils ont observé 4 échecs dont 3 étaient des LVP qui ont récidivé.

Schoelch et al. (74) avaient un taux de récurrence de 83 % après traitement des lésions au laser CO2 et/ou Nd :YAG, notamment pour les lésions verruqueuses.

Bagan et al. (21) ont observé un taux de récurrence de 86,7 % après traitement au laser CO2 et/ou exérèse chirurgicale à la lame froide.

Les exérèses chirurgicales à la lame ou au laser seraient inefficaces pour éliminer les LVP gingivales, bien qu'invasives, seules les résections en bloc comprenant l'os et les dents attenantes se sont avérées efficaces pour prévenir les récurrences selon Fettig et al. (18).

Borgna et al. (12) soulignent l'absence de preuves à l'appui de l'excision chirurgicale systématique des LVP à un stade non invasif dans le but de prévenir une future transformation maligne. Dans leur cohorte de patients dont la prise en charge est essentiellement conservatrice (surveillance et biopsies répétées, 92 % des cas), les taux de

transformation maligne et de décès liés à la maladie restent élevés (48 % et 12,5 % respectivement).

Pour Favia (75), toutes les lésions qui augmentent de taille, prennent un aspect inhomogène et/ou verruqueux, et celles qui présentent une absorption focale de bleu de toluidine et/ou un degré plus élevé de dysplasie épithéliale à la biopsie doivent faire l'objet d'une exérèse chirurgicale dès que possible. Les grandes leucoplasies, si elles ne peuvent pas être retirées, doivent bénéficier de plusieurs biopsies incisionnelles pour cartographier la lésion entière. La chirurgie, malgré des taux de récurrence élevés, reste inévitable pour classer histologiquement la maladie et détecter précocement sa transformation maligne (77) et la plus utilisée (Figure 13).

	Number of patients
Surgical excision alone	112
CO ₂ laser	129
Nd:YAG laser	7
Er:YAG laser	2
Surgical excision in combination with	
Laser ablation	11
Photodynamic therapy	2
Topical retinoid	5
Topical corticosteroid	5
Topical corticosteroid + Retinoids	1
Metisoprinol	25
Radiation therapy	24
Chemotherapy	3
Radiation therapy + chemotherapy	3
Laser in combination with	
Topical corticosteroid	6
Topical and systemic corticosteroid	1
Photodynamic therapy	2
Retinoid	1
Total	339

Figure 13 : Patients traités par excision chirurgicale (lame froide ou laser) seule ou en association avec d'autres traitements.

Source : Proano et al. « Recurrences following treatment of proliferative verrucous leukoplakia : a systematic review and meta-analysis », 2021

3.4.2 Quelles sont les thérapeutiques non chirurgicales ?

Médicamenteuse :

Poveda-Roda et al. (83) ont étudié l'efficacité des rétinoïdes administrés par voie topique (deux applications quotidiennes d'acide 13-cis-rétinoïque à 0,1% mélangé dans une base neutre adhérente à la muqueuse buccale pendant une moyenne de 6,17+/-3,13 mois) et/ou par voie systémique (25 mg/jour d'acitrétine pendant une moyenne de 5,41 +/-2,02 mois) sur la LVP. Ils constatent une amélioration des lésions chez 7 patients sur 17 et une aggravation des lésions chez 6 patients (2 patients ont développé un carcinome épidermoïde). D'autres études sont nécessaires pour indiquer ou contre-indiquer l'utilisation des rétinoïdes pour le traitement de la leucoplasie verruqueuse proliférative notamment en précisant des données de temporalité (non mentionnées dans l'étude précédente).

Garcia Pola et al. (62) ont étudié l'efficacité des corticostéroïdes chez des patients atteints de LVP et diagnostiqués initialement comme un LPO. La première option thérapeutique était un corticostéroïde topique (propionate de clobétasol mélangé dans une base neutre adhérente à la muqueuse buccale) puis systémique (prednisone). Pour les formes rétractiles et en plaques, un rétinoïde topique était utilisé (acide 13-cis-rétinoïque mélangé dans une base neutre adhérente à la muqueuse buccale). Enfin, la vaporisation au laser CO2 était proposée comme alternative aux lésions résistantes à la corticothérapie. Ils observent, sur 14 patients, 6 récurrences et 6 transformations malignes dont 2 décès. Ils proposent ainsi des critères de diagnostic (vus plus haut) pour cette entité appelée « Lichen Plan Oral Prolifératif Multifocal ».

Thérapie photodynamique :

Romeo et al. (84) ont rapporté un cas de LVP traité par thérapie photodynamique. Un autre effet du laser sur les tissus mous est un effet photochimique, appelé thérapie photodynamique reposant sur une réaction photochimique induite par la lumière du laser, strictement dirigée sur les cellules pathologiques, permettant une élimination sûre et complète de la lésion sans sacrifice des tissus sains adjacents. Elle fait intervenir trois composants : la lumière (laser diode), un photosensibilisateur (dans ce cas, l'acide 5-aminolévulinique ou 5-ALA) et l'oxygène. Le protocole consiste en l'application topique (à l'aide d'une micro-brossette) d'un gel à 20% de 5-ALA sur la lésion, en protégeant les orifices des glandes salivaires majeures par des rouleaux de coton, pendant 1h30 puis d'une exposition fractionnée de 5 irradiations de 3 minutes chacune et une de 100 secondes à un

laser diode de 635 nm pour un total de 1000 secondes. Le traitement a été effectué deux fois par semaine jusqu'à la résolution clinique de la lésion. La lésion a montré une réponse complète après quatre sessions de thérapie et aucune récurrence n'a été rapportée après 12 mois. En raison de la profondeur limitée de l'administration topique de 5-ALA et de la pénétration limitée de la lumière du laser de 635 nm, l'utilisation du 5-ALA est limitée aux lésions superficielles (1-2 mm) telles que la leucoplasie plate homogène, l'érythroleucoplasie et la leucoplasie verruqueuse (15).

Le mécanisme d'action n'est pas connu précisément, cela peut être par destruction des cellules tumorales, soit par la formation d'un thrombus vasculaire et l'ischémie de la tumeur ou par l'activation d'une réponse immunitaire.

Il est à noter que cette thérapeutique avait également été utilisée dans la cohorte de Zakrzewska et al. (11) sur 5 de leurs patients. Toutes les lésions ont récidivé sur le site initial ou ailleurs.

Cette alternative thérapeutique peut être intéressante pour les lésions étendues mais nécessite d'autres études pour conclure.

Radiothérapie et Chimiothérapie :

Elles doivent être réservées aux lésions avérées malignes.

Un auteur (85) a rapporté l'utilisation de la curiethérapie pour le traitement d'une LVP palatine. Une prothèse personnalisée de positionnement a permis d'épargner les surfaces indemnes de toute lésion. La patiente n'a manifesté aucune lésion supplémentaire jusqu'à 24 mois de suivi où une ulcération de la face dorsale de la langue a été traitée de manière topique.

Un essai clinique ouvert non contrôlé de phase II est en cours pour évaluer l'efficacité du Pembrolizumab dans le traitement des leucoplasies y compris l'érythroleucoplasie et la LVP en Californie (Etats-Unis) (Cohen, Nieva, Wong).

Il n'y a pas assez de preuves scientifiques pour conclure qu'une stratégie de traitement est capable de réduire la récurrence des LVP (15).

Malgré l'absence de consensus thérapeutique, tous les auteurs insistent sur l'importance de la cartographie par biopsies répétées et la surveillance rapprochée du patient dans le temps.

3.5 Thématique 5 : Suivi d'une LVP

3.5.1 Quels sont les taux de transformation maligne et de récurrence ?

La dernière revue systématique définissant le taux de transformation maligne de la LVP est celle de Ramos-Garcia et al (8). Il est estimé à 43,87 % (95 % IC 31,93-56,13) avec une variabilité de 14 % à 75 % (en excluant les valeurs extrêmes de 0 et 100%) selon les études incluses.

Les auteurs restent prudents quant à l'interprétation de ce chiffre qui est grandement influencé par la faible qualité méthodologique de certaines études incluses dans leur analyse. Les critères utilisés par les auteurs respectifs pour le diagnostic de LVP limitent largement cette qualité méthodologique. L'absence de critères diagnostiques basés sur des preuves serait à l'origine de la variabilité des taux de transformation maligne rapportés.

Iocca et al. (5) étudient les taux de transformation maligne des lésions potentiellement malignes dans leur revue systématique et méta-analyse. Ils observent un taux de transformation maligne de 49,5 % (99 % IC 26,7 %-72,4%) pour la LVP, le plus élevé parmi l'érythroleucoplasie (33,1 %), la leucoplasie orale (9,5%), la fibrose orale sous muqueuse (5,2 %), les lésions lichénoïdes orales (3,8 %) et le lichen plan oral (1,4 %). Le taux de transformation maligne annuel de la LVP s'élève, lui à 9,3 %, bien au-dessus des lésions potentiellement malignes précédemment citées.

Ces auteurs ont également montré une corrélation négative significative entre le taux de transformation des LVP et l'année de l'étude publiée (de 1985 à 2019) ; alors que pour le lichen plan oral, la leucoplasie orale et l'érythroleucoplasie, aucune corrélation n'a été retrouvée. On peut donc supposer que depuis, la définition initiale de 1985, une plus grande attention est portée à la pathologie et conduit à une meilleure prise en charge ayant permis un contrôle du taux de transformation maligne au fil des années.

La récurrence après traitement, étudiée par Proano (15), est estimée à 67,2 %. Si les sites à haut risque de récurrence sont bien connus, aucune corrélation n'a encore été montrée quant à la taille ou au type histologique de la lésion.

Sur les 17 études incluses par Ramos-Garcia et al. (8) le nombre total de tumeurs malignes varie de 1 à 14, et le nombre moyen de cancers par patient varie de 1,2 à 3,15. Les intervalles de temps jusqu'à la transformation fluctuent considérablement entre les études : de 1 à 210 mois en moyenne.

Bagan et al. (86) ont montré, sur 33 patients ayant développé au moins 2 CE issus d'une LVP, que le délai entre la récurrence d'une nouvelle lésion maligne diminuait entre chaque CE successifs (de 40,79 +/- 36,02 mois du premier au second cancer et de 16,67 +/-12,01 du 4^{ème} au 5^{ème} cancer).

Le carcinome épidermoïde issu d'une LVP pourrait représenter une entité distincte. Les carcinomes épidermoïdes issus d'une LVP présentent des tumeurs de taille plus petite et l'absence de métastases régionales ou à distance. La survie à court terme (4 ans) des patients atteints est meilleure. Les patients décédés après une longue histoire de récurrences tumorales ont connu une durée moyenne de la maladie de 70 mois comparés aux 7,75 mois de ceux décédés d'un carcinome épidermoïde conventionnel (24).

Pour Bagan (22), les carcinomes épidermoïdes issus d'une LVP semblent aussi moins agressifs puisque, sur 7 patients ayant présenté au moins 3 CE, un seul est décédé après 68,40 mois de suivi. Chez 10 de leurs patients, la taille moyenne au moment du diagnostic du premier CE était de 2,5 cm, donc de stade T2.

<i>Auteur</i>	<i>Année</i>	<i>Taux de transformation maligne (%)</i>	<i>Récidive (%)</i>	<i>Suivi (an)</i>
Abadie (13)	2015	63,9	71,2	7,4
Iocca (5)	2020	49,5	X	X
Pentenero (14)	2014	52	77,6	9,6
Proano (15)	2021	X	67,2	6,6
Ramos Garcia (8)	2021	43,9	X	2-14,5
Torrejon-Moya (16)	2020	X	50,3	X

Table 4 : Synthèse des données sur le taux de transformation maligne, récurrence et suivi des revues systématiques portant sur la LVP (X = donnée indisponible).

Source : auteur

3.5.2 Quelle est la temporalité du suivi et quels sont les critères d'évaluation au cours du suivi ?

Compte tenu de la forte propension à la récurrence et à la transformation maligne de la LVP, la majorité des auteurs recommande un suivi régulier tous les 6 mois (87).

Proano (15) recommande un bon suivi tous les 3 à 6 mois.

Ce suivi doit être à la fois clinique (examen clinique rigoureux, prise de photographies) et histologique (réalisation de cartographies biopsiques). Les photographies ainsi que les analyses histologiques doivent être comparées à chaque suivi afin de dépister toutes modifications macroscopiques et microscopiques des lésions.

Favia (75) recommande un suivi tous les 2 mois, surtout après l'apparition du premier carcinome car les éventuelles lésions ultérieures semblent se développer avec des périodes de latences plus courtes. Ils ajoutent la cartographie des lésions à l'aide de colorants vitaux tels que la solution de Lugol ou le bleu de Toluidine. Ils proposent le partage de photographies avec les anatomo-pathologistes qui pourrait aider à faire correspondre les caractéristiques histologiques avec les résultats cliniques, en particulier pour les lésions larges et multiples.

Villa et al. (63) ont proposé une stratégie de prise en charge pour ces patients et suggèrent :

- La prise de photographies à chaque visite, soumises à l'anatomo-pathologiste avec la biopsie.
- Un suivi de près tous les 3 à 6 mois (selon le diagnostic histopathologique) par des biopsies périodiques, en particulier lorsqu'il y a eu un changement dans le caractère de la lésion, comme le développement de zones érythémateuses, nodulaires ou verruqueuses, l'apparition d'une induration et l'implication d'autres sites.
- Les zones biopsiées qui ne montrent qu'une hyperkératose, parakératose, atrophie épithéliale ou une acanthose, avec ou sans inflammation, peuvent être suivies uniquement. Les leucoplasies devront être traitées au cas par cas car de nombreux autres facteurs influent sur le traitement, tels que l'âge, l'état de santé, le degré d'atteinte, la perte osseuse, la mobilité dentaire et le comportement de la lésion. Les zones biopsiées qui présentent une dysplasie légère à modérée doivent être réséquées chirurgicalement. Lorsque l'exérèse est contre-indiquée en raison de l'étendue ou de la localisation de la lésion, une surveillance clinique et histologique est mise en place.
- Les zones biopsiées qui présentent une dysplasie sévère ou un carcinome in situ doivent bénéficier d'une exérèse complète.
- Les rapports anatomo-pathologiques pour les biopsies doivent toujours faire état des marges.

Des critères d'évaluation au cours du suivi, objectifs comme un score spécifique de la maladie ou subjectifs comme un questionnaire sur la douleur et la qualité de vie sont à établir.

Une éducation du patient concernant l'auto-examen de ses lésions permettrait de réduire le délai à une consultation en cas de modification des lésions.

4. Discussion

La majorité des patients atteints de LVP sont des femmes âgées de plus de 60 ans. Les lésions sont multifocales et présentes préférentiellement sur la gencive et la muqueuse alvéolaire suivie par la muqueuse jugale, la langue, la muqueuse palatine, le plancher buccal et enfin les lèvres. La gencive et la muqueuse jugale sont des sites anatomiques à haut risque de transformation maligne.

L'étiopathogénie n'est toujours pas connue. L'intoxication alcoolique et/ou tabagique n'est pas un facteur étiologique certain. Bien que HPV, notamment 16 et 18, ou EBV aient été retrouvés dans certains échantillons de LVP ils ne sont, à ce jour, pas considérés comme des facteurs de risque d'apparition de la maladie.

Cliniquement, la lésion se présente initialement comme une lésion blanche kératosique banale, parfois solitaire. D'autres lésions apparaissent puis s'épaississent et deviennent papillomateuses et/ou verruqueuses. Les lésions deviennent irrégulières avec des stades de différenciation distincts d'un endroit à l'autre de la cavité orale.

Histologiquement, la maladie suit un continuum de 4 stades principaux avec des intermédiaires possibles : leucoplasie simple sans dysplasie, hyperplasie verruqueuse, carcinome verruqueux et enfin carcinome épidermoïde. Le diagnostic histologique est parfois rendu difficile par des prélèvements biopsiques trop superficiels, mal orientés ou en l'absence de marges saines.

L'étude des marqueurs immunologiques a montré des taux élevés de certains marqueurs de croissance et de prolifération tumorale, des aberrations dans les gènes régulateurs du cycle cellulaire avec des délétions, des pertes d'hétérozygotie et des mutations ou encore une diversité microbienne orale dans quelques échantillons de LVP. Ces marqueurs pourraient aider au diagnostic des lésions potentiellement malignes lorsque l'histologique n'est pas contributive néanmoins aucun marqueur ne permet aujourd'hui de détecter une transformation maligne d'une LVP.

Plusieurs critères diagnostiques ont été proposés par différents auteurs : Hansen, Gandolfo, Ghazali, Cerero-Lapiedra, Carrard, Garcia-Chias, Ghosh, Garcia Pola, Villa, Thompson et Gonzalez-Moles. Seuls les critères établis par Cerero-Lapiedra ont été évalués via des études rétrospectives (Garcia-Chias et Ghosh).

Il est nécessaire de réfléchir à la mesure dans laquelle le diagnostic de LVP devient primordial puisqu'il implique des protocoles de suivi et une information spécifique du patient.

La prise en charge peut être chirurgicale (excision chirurgicale à la lame ou au laser), médicamenteuse (rétinoïdes, corticostéroïdes, chimiothérapie), par thérapie photodynamique, ou radiothérapie. L'option chirurgicale est la plus référencée dans la littérature.

Hormis la cartographie des lésions par biopsies répétées afin de détecter un foyer d'évolution maligne il n'existe pas de thérapeutique recommandée permettant de guérir la maladie ni de retarder sa transformation maligne.

Bien que le taux de transformation maligne de la maladie ait régressé depuis 1985, il reste élevé (43,87 %). La récurrence après traitement, en moyenne de 67,2%, est considérable.

La surveillance rapprochée du patient, tous les 2 à 6 mois maximum est primordiale. La prise de photographies à chaque visite est recommandée. Les biopsies au cours du suivi sont indiquées en cas de changement morphologique ou d'apparition de nouvelles lésions.

La compréhension de cette entité est basée sur l'analyse d'études rétrospectives de faible niveau de preuve scientifique (Grade C). Les échantillons de patients des études analysées ci-dessus dépassent rarement les 50 patients atteints de LVP, la plus large cohorte est probablement celle de Bagan et al. (23) avec 63 patients.

Des études contrôlées randomisées, longitudinales et multicentriques avec des périodes de suivi plus longues et des échantillons de patients plus larges sont nécessaires. La notion de temporalité dans cette maladie est primordiale puisque le diagnostic est essentiellement rétrospectif et basé sur l'histoire clinique.

Il est important de souligner que la plupart des études publiées proviennent d'Europe et d'Amérique du Nord (Etats-Unis principalement) puis de Grande Bretagne et d'Asie (Chine principalement). Il existe un manque d'études concernant d'autres populations telles que l'Afrique ou l'Amérique du Sud.

Les auteurs sont le plus souvent dentistes et issus d'un service de médecine orale, d'oncologie orale ou de stomatologie et chirurgie maxillo-faciale.

En considérant le continuum histo-pathologique de Hansen (2), l'approche diagnostique et thérapeutique de la maladie est connue aux stades extrêmes de la maladie, c'est-à-dire aux stades 2 (leucoplasie orale), 8 (carcinome épidermoïde papillaire) et 10 (carcinome épidermoïde peu différencié).

La leucoplasie orale a fait l'objet de réflexions de groupe d'experts (1), de classification et « gradation » et de proposition de prise en charge sous la forme d'arbres thérapeutiques (Figure 14) (88), (89).

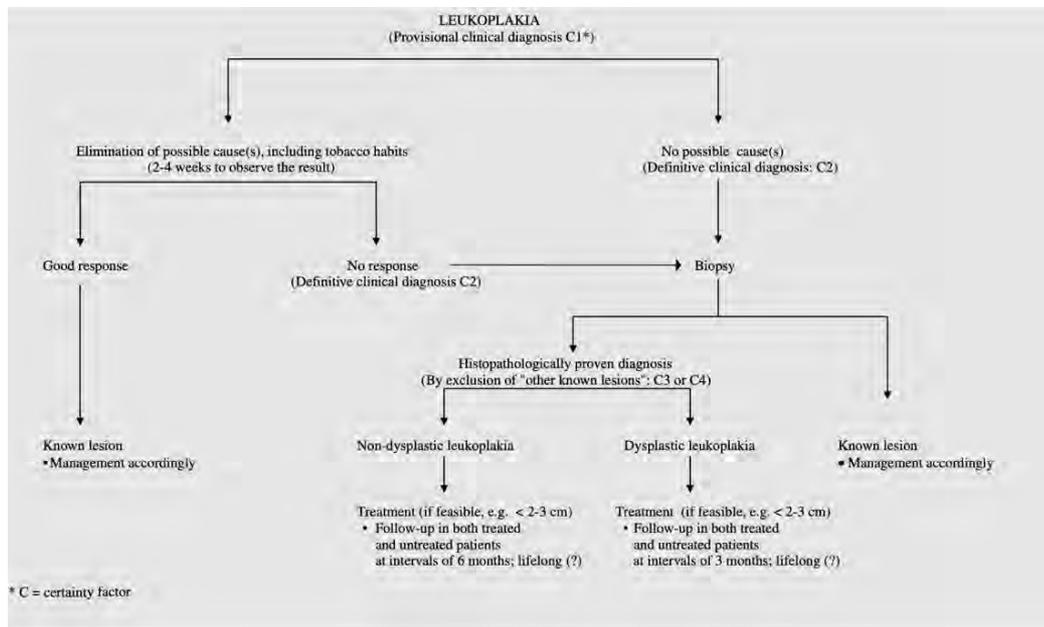


Figure 14 : Arbre décisionnel pour la prise en charge d'une leucoplasie orale.

Source : Van der Waal, « Potentially malignant disorders of the oral and oropharyngeal mucosa; terminology, classification and present concepts of management », 2009

Le carcinome épidermoïde oral fait l'objet d'un bilan pré-thérapeutique strict, d'une prise en charge référencée s'appuyant sur la classification TNM (Tumor, Node, Metastasis) et validée en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP).

Néanmoins, aux stades intermédiaires de la maladie, de 3 à 7 (grade 4 : hyperplasie verruqueuse, grade 6 : carcinome verruqueux), aucune approche ni diagnostique ni thérapeutique n'est sujette à consensus. La frontière entre CV comme stade intermédiaire d'une LVP et CV « premier » est difficile à établir mais il semble important de faire la distinction du fait de la différence de pronostic entre les 2 entités. Cette différence est-elle liée à une réelle différence histo-morphologique ou au caractère résistant à toute thérapeutique et récidivant et de la LVP ?

La thérapeutique chirurgicale est la plus décrite pour les CV, seule ou associée à la radiothérapie. Certains auteurs traitent les CV comme les CE (approche carcinologique). La radiothérapie première reste sujette à controverse. Même à un stade histologique inférieur du continuum, devrait-on traiter une LVP de la même manière qu'un CV « premier », c'est-à-dire à travers une exérèse chirurgicale conservatrice ou carcinologique avec exérèse large,

monobloc et marges macroscopiques à 10 mm ? Aucune donnée n'est disponible dans la littérature pour la LVP concernant l'importance de ces marges. Leur recherche systématique serait-elle un élément clé de la récurrence des lésions ?

Doit-on traiter de la même manière toutes les lésions, bien que de stade histologique différent ou au contraire adapter la thérapeutique en considérant chaque lésion de manière individuelle chez un même patient ?

Une autre problématique est le caractère multifocal d'un site anatomique à l'autre de la cavité orale des LVP. Dans ces cas, la sanction chirurgicale est lourde d'un point de vue tissulaire et pose des difficultés de reconstruction post-exérèse.

Ne devrait-on pas systématiquement envisager une thérapeutique en plusieurs étapes, médicamenteuse première puis chirurgicale ?

Par exemple, une des options possibles dans le traitement des larges lésions de CV est la chimiothérapie à base de méthotrexate. Dans une série de cas, De Keukeleire et al. (90) utilisent le méthotrexate comme néo-adjuvant avant une exérèse chirurgicale chez deux patients sur quatre diagnostiqués histologiquement comme une « hyperplasie pseudo épithéliomateuse ». Ils constatent une rémission complète après exérèse chirurgicale chez un d'entre eux. Ils l'utilisent également comme traitement curatif chez deux de leurs patients présentant des comorbidités ou refusant le geste chirurgical. Ils constatent une réponse complète pendant 3 ans sur un patient et une récurrence en carcinome épidermoïde après 28 cycles chez l'autre patient. La dose est de 60 mg/m² par semaine. L'hépatotoxicité est l'effet secondaire le plus couramment rencontré mais réversible après ajustage de la dose et des intervalles entre les cycles mais qui reste problématique pour les patients poly-pathologiques. Son efficacité reste controversée. Cette chimiothérapie peut avoir des effets bénéfiques en monothérapie ou dans le cadre de stratégies combinées, mais doit être mise en œuvre au cas par cas.

Strojan et al. (91) ont présenté une série de cas de 12 patients atteints de CV de la cavité orale et du larynx pour lesquels un traitement par radiochimiothérapie concomitante à base de Vinblastine, Méthotrexate et Bléomycine a été entrepris en première ligne thérapeutique. A l'issue du traitement, les auteurs font état d'une régression complète de la tumeur chez 11 de leurs patients sans signe de récurrence pendant le suivi, dont la médiane était de 3.6 ans. Aucun patient n'a eu d'effets secondaires après la fin du traitement. Pour les auteurs, l'association de la radiothérapie et de la chimiothérapie permet d'obtenir de meilleurs résultats que pour les traitements séparés.

En outre, aucune donnée n'est disponible dans la littérature quant à la réhabilitation prothétique notamment implantaire des patients atteints de LVP. Est-ce raisonnable de

proposer une réhabilitation implantaire à des patients après exérèse chirurgicale localisée de ces lésions souvent associée à des avulsions, lorsqu'on a conscience du potentiel de récurrence et de transformation maligne quasi-inéluctable ? Il convient de réfléchir aux délais appropriés de réhabilitation de ces patients face à des lésions stables, sans changement morphologique ni diagnostic histologique de carcinome verruqueux ou épidermoïde.

Il est certain que, face à la chronicité de telles lésions, le diagnostic, la première ligne thérapeutique et la fréquence de suivi doivent faire l'objet de réflexions en réunion pluridisciplinaire de cette pathologie dont l'évolution vers la transformation maligne est, actuellement, quasi inexorable.

Enfin, l'objectif de notre travail était de proposer une mise au point sur la littérature récente internationale s'appuyant sur une méthodologie de recommandations définies par la HAS permettant, peut-être dans un second temps de pouvoir réfléchir à des recommandations d'experts.

Nous proposons les figures de synthèse suivantes comme aide diagnostique et de suivi de cette maladie aux praticiens la prenant en charge comme les Chirurgiens Maxillo-Faciaux, Chirurgiens Oraux ou Chirurgiens-Dentistes (Figures 15 et 16).

Etiquette patient	<u>Fiche de suivi (bilan initial/réévaluation)</u>	Date
<u>Antécédents carcinologiques des VADS</u> <input type="checkbox"/>		
<u>Symptomatologie</u>		
<ul style="list-style-type: none"> ○ EVA ○ Qualité de vie ○ Découverte fortuite <input type="checkbox"/> 		
<u>Adénopathies</u> <input type="checkbox"/>		
<u>Lésion(s) blanche(s) et verruqueuse(s)</u>		
Unique <input type="checkbox"/>	Multiple (préciser le nombre) <input type="checkbox"/>	
Isolée(s) <input type="checkbox"/>	Confluente(s) <input type="checkbox"/>	
<u>Taille</u>		
≤ 3 cm de grand axe <input type="checkbox"/>	≥ 3 cm de grand axe <input type="checkbox"/>	
<u>Palpation</u>		
Souple <input type="checkbox"/>	Indurée <input type="checkbox"/>	
<u>Traitements antérieurs : date</u>		
Surveillance	Chirurgicaux (préciser)	Non chirurgicaux (préciser)
<u>Evolution</u>		
≤ 5 ans <input type="checkbox"/>	≥ 5 ans <input type="checkbox"/>	
<u>Evolution par rapport aux éventuels traitements antérieurs</u>		
Stabilité	Aggravation	Régression
<u>Photographies</u> : préciser date		
<u>Cartographie biopsique</u> : préciser date et compte rendu histologique		
<u>Situation de la maladie sur le continuum histo-pathologique de Hansen modifié selon la Figure 16</u> : (multiples lésions sur un même patient peuvent s'observer à des stades différents)		
<u>Autres examens éventuellement réalisés</u> :		
<ul style="list-style-type: none"> ○ Imagerie : préciser nature de l'examen, date, compte rendu ○ Bilan biologique : préciser 		

Figure 15 : Fiche de suivi (bilan initial/réévaluation) d'une LVP.

Source : auteur

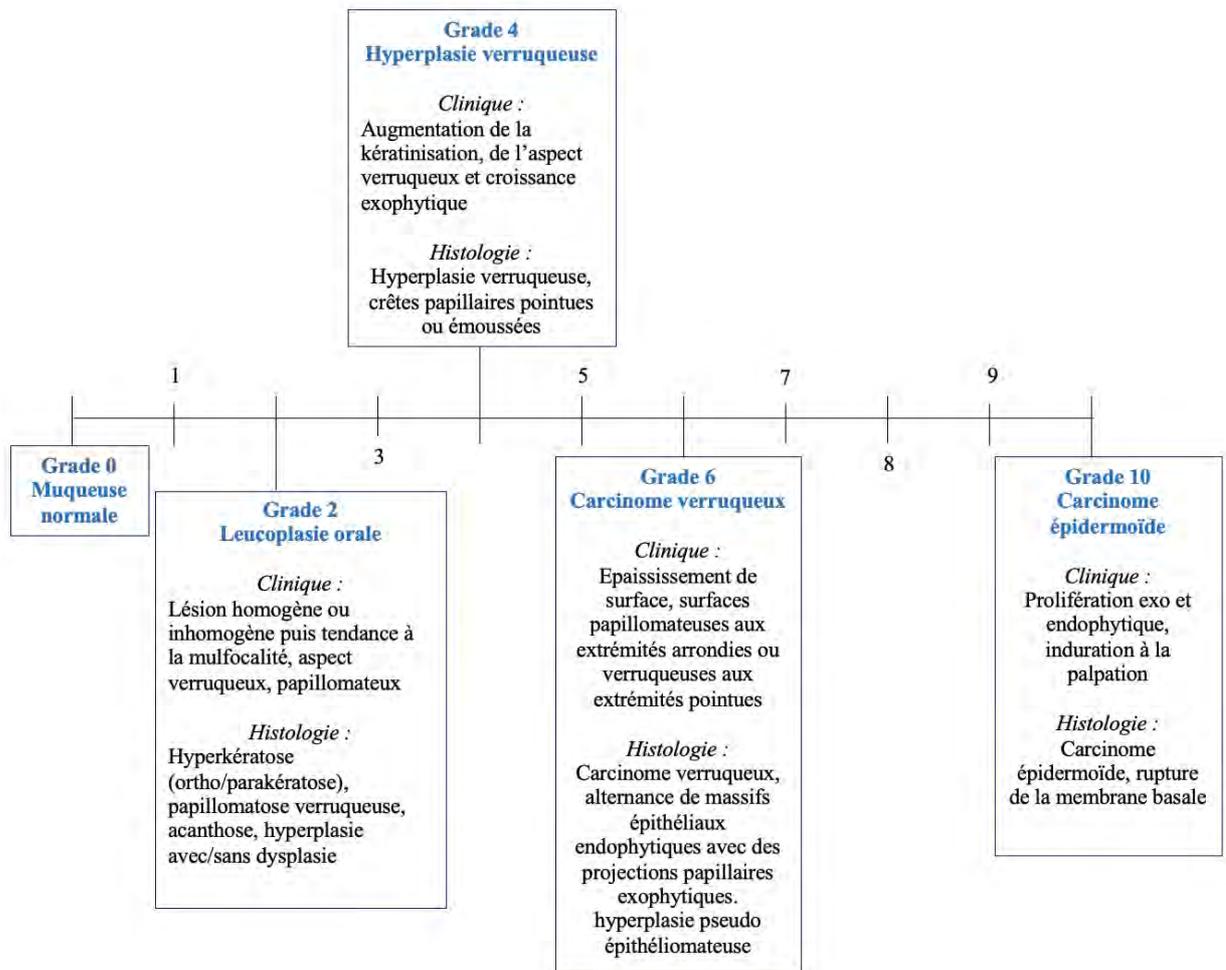


Figure 16 : Continuum histopathologique de la LVP adapté de Hansen et modifié.

Source : auteur

Conclusion :

La littérature concernant la Leucoplasie Verruqueuse Proliférative est principalement constituée d'études rétrospectives de faible niveau de preuve scientifique.

Bien que depuis, sa définition initiale, en 1985, cette pathologie soit mieux comprise, elle reste à l'heure actuelle la lésion ou affection potentiellement maligne de la cavité buccale présentant le plus haut risque de transformation maligne.

Les données actuelles de la littérature permettent de clarifier l'épidémiologie et de poser un diagnostic clinique et histologique, essentiellement rétrospectif, de cette pathologie. Néanmoins, en l'absence d'une terminologie histologique spécifique, beaucoup de lésions pouvant correspondre à une LVP sont, à l'heure actuelle, sous-diagnostiquées.

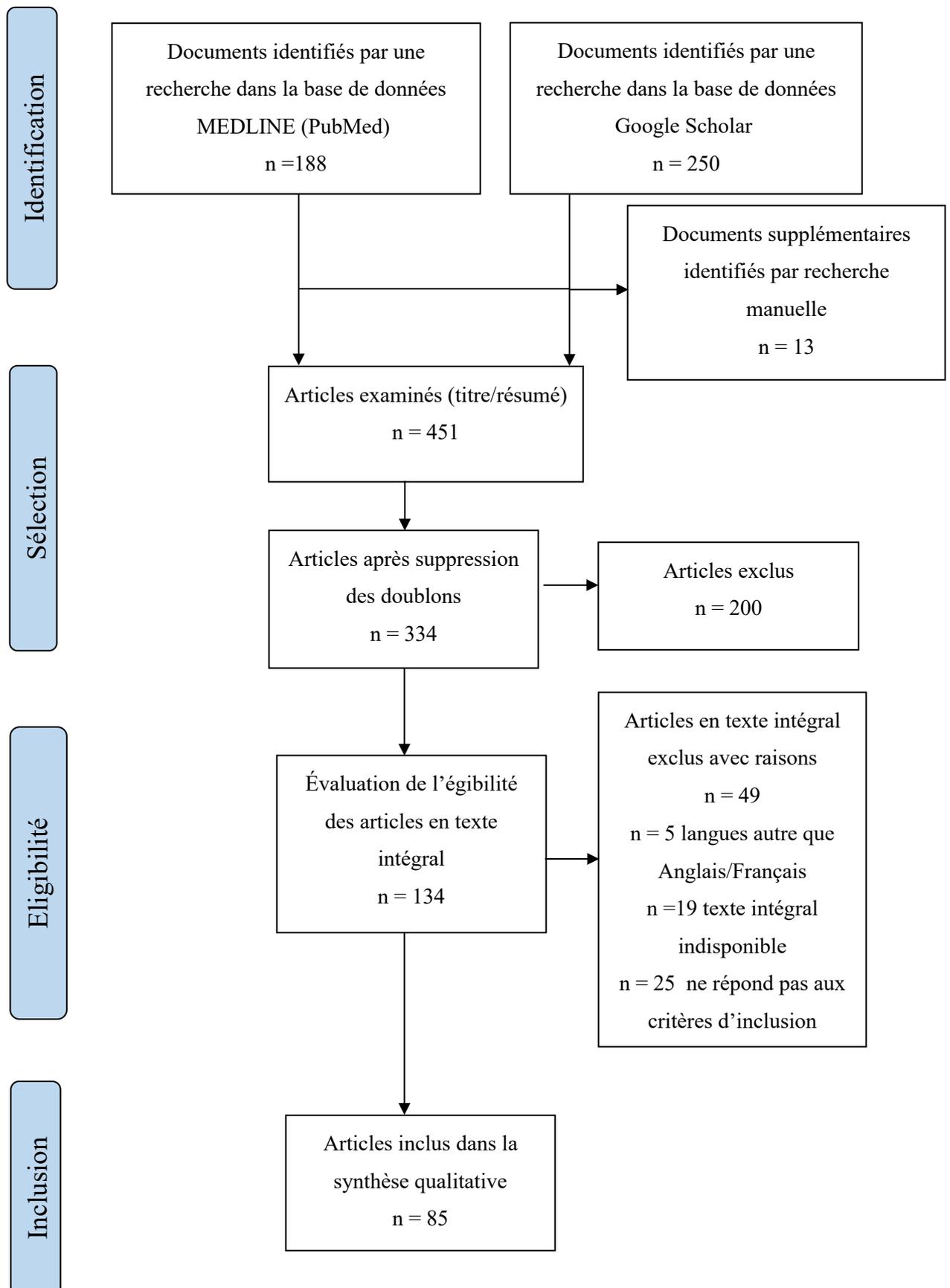
Des recherches approfondies sur son étiopathogénie et sur les marqueurs immuno-histochimiques pourront peut-être, un jour, permettre de détecter précocement des foyers de cancérisation ou d'anticiper un comportement agressif plus ou moins marqué des lésions.

En l'absence de proposition de recommandations de bonne pratique concernant son suivi et sa prise en charge, les taux de récurrence et de transformation maligne resteront difficilement maîtrisés. Or, c'est l'enjeu essentiel de cette pathologie, dont la frontière avec le carcinome verruqueux ou épidermoïde est particulièrement étroite.

vu la Directrice
de thèse
vu la Présidente
du jury
le 17/9/2021
S. Cousty

Annexe 1

PRISMA 2009 - Diagramme de flux



Annexe 2

Grade des recommandations (HAS)

Grade des recommandations	Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature
A Preuve scientifique établie	<i>Niveau 1</i> - Essais comparatifs randomisés de forte puissance - Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés - Analyse de décision fondée des études bien menées
B Présomption scientifique	<i>Niveau 2</i> - Essais comparatifs randomisés de faible puissance - Etudes comparatives non randomisées bien menées - Etudes de cohortes
C Faible niveau de preuve scientifique	<i>Niveau 3</i> Etudes cas témoins
	<i>Niveau 4</i> - Etudes comparatives comportant des biais importants - Etudes rétrospectives - Séries de cas - Etudes épidémiologiques descriptives (transversales, longitudinales)

Bibliographie :

1. Warnakulasuriya S, Johnson NW. Nomenclature and classification of potentially malignant disorders of the oral mucosa. *J Oral Pathol Med.* 2007;7.
2. Hansen LS, Olson JA, Silverman S. Proliferative verrucous leukoplakia. A long-term study of thirty patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* sept 1985;60(3):285-98.
3. Rock JA, Fisher ER. Florid Papillomatosis of the Oral Cavity and Larynx. *Arch Otolaryngol - Head Neck Surg.* nov 1960;72(5):593-8.
4. Grinspan D, Abulafia J. Oral Florid Papillomatosis (Verrucous Carcinoma). *Int J Dermatol.* oct 1979;18(8):608-22.
5. Iocca O, Sollecito TP, Alawi F, Weinstein GS, Newman JG, De Virgilio A, et al. Potentially malignant disorders of the oral cavity and oral dysplasia: A systematic review and meta-analysis of malignant transformation rate by subtype. *Head Neck.* oct 2019;42(3):539-55.
6. Warnakulasuriya S, Kujan O, Aguirre-Urizar JM, Bagan JV, González-Moles MÁ, Kerr AR, et al. Oral potentially malignant disorders: A consensus report from an international seminar on nomenclature and classification, convened by the WHO Collaborating Centre for Oral Cancer. *Oral Dis.* 31 oct 2020;
7. Thompson LDR, Fitzpatrick SG, Müller S, Eisenberg E, Upadhyaya JD, Lingen MW, et al. Proliferative Verrucous Leukoplakia: An Expert Consensus Guideline for Standardized Assessment and Reporting. *Head Neck Pathol.* juin 2021;15(2):572-87.
8. Ramos-García P, González-Moles MÁ, Mello FW, Bagan JV, Warnakulasuriya S. Malignant transformation of oral proliferative verrucous leukoplakia: A systematic review and meta-analysis. *Oral Dis.* 19 mai 2021;odi.13831.
9. Silverman S. Proliferative verrucous leukoplakia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology.* 1997;84(2):4.
10. Ghazali N, Bakri MM, Zain RB. Aggressive, multifocal oral verrucous leukoplakia: proliferative verrucous leukoplakia or not?: Aggressive multifocal oral verrucous leukoplakia. *J Oral Pathol Med.* août 2003;32(7):383-92.
11. Zakrzewska JM, Lopes V, Speight P, Hopper C. Proliferative verrucous leukoplakia: a report of ten cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* oct 1996;82(4):396-401.
12. Borgna SC, Clarke PT, Schache AG, Lowe D, Ho MW, McCarthy CE, et al. Management of proliferative verrucous leukoplakia: Justification for a conservative approach. *Head Neck.* oct 2017;39(10):1997-2003.
13. Abadie WM, Partington EJ, Fowler CB, Schmalbach CE. Optimal Management of

Proliferative Verrucous Leukoplakia: A Systematic Review of the Literature. *Otolaryngol Neck Surg.* oct 2015;153(4):504-11.

14. Pentenero M, Meleti M, Vescovi P, Gandolfo S. Oral proliferative verrucous leucoplakia: are there particular features for such an ambiguous entity? A systematic review. *Br J Dermatol.* mai 2014;170(5):1039-47.

15. Proaño-Haro A, Bagan L, Bagan JV. Recurrences following treatment of proliferative verrucous leukoplakia: A systematic review and meta-analysis. *J Oral Pathol Med.* 13 avr 2021;jop.13178.

16. Torrejon-Moya A, Jané-Salas E, López-López J. Clinical manifestations of oral proliferative verrucous leukoplakia: A systematic review. :5.

17. Gandolfo S, Castellani R, Pentenero M. Proliferative Verrucous Leukoplakia: A Potentially Malignant Disorder Involving Periodontal Sites. *J Periodontol.* févr 2009;80(2):274-81.

18. Fettig A, Pogrel MA, Silverman S, Bramanti TE, Da Costa M, Regezi JA. Proliferative verrucous leukoplakia of the gingiva. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology.* déc 2000;90(6):723-30.

19. Upadhyaya JD, Fitzpatrick SG, Islam MN, Bhattacharyya I, Narayana N, Cohen DM. Marginal linear gingival leukoplakia progressing to « ring around the collar »—An ominous sign of proliferative verrucous leukoplakia. *J Periodontol.* 28 juill 2020;

20. Garcia-Chias B, Casado-De La Cruz L, Esparza-Gomez Gc, Cerero-Lapiedra R. Diagnostic criteria in proliferative verrucous leukoplakia: Evaluation. *Med Oral Patol Oral Cirugia Bucal.* 2014;e335-9.

21. Bagan JV, Jimenez Y, Sanchis JM, Poveda R, Milian MA, Murillo J, et al. Proliferative verrucous leukoplakia: high incidence of gingival squamous cell carcinoma: Proliferative verrucous leukoplakia. *J Oral Pathol Med.* août 2003;32(7):379-82.

22. Bagán JV, Murillo J, Poveda R, Gavalda C, Jiménez Y, Scully C. Proliferative verrucous leukoplakia: unusual locations of oral squamous cell carcinomas, and field cancerization as shown by the appearance of multiple OSCCs. *Oral Oncol.* avr 2004;40(4):440-3.

23. Bagan J, Murillo-Cortes J, Leopoldo-Rodado M, Sanchis-Bielsa JM, Bagan L. Oral cancer on the gingiva in patients with proliferative leukoplakia: A study of 30 cases. *J Periodontol.* oct 2019;90(10):1142-8.

24. Akrish S, Ben-Izhak O, Sabo E, Rachmiel A. Oral squamous cell carcinoma associated with proliferative verrucous leukoplakia compared with conventional squamous cell carcinoma—a clinical, histologic and immunohistochemical study. *Oral Surg Oral*

Med Oral Pathol Oral Radiol. mars 2015;119(3):318-25.

25. Gupta RK, Rani N, Joshi B. Proliferative verrucous leukoplakia misdiagnosed as oral leukoplakia. *J Indian Soc Periodontol.* déc 2017;21(6):499-502.
26. Palefsky JM, Silverman S, Abdel-Salaam M, Daniels TE, Greenspan JS. Association between proliferative verrucous leukoplakia and infection with human papillomavirus type 16. *J Oral Pathol Med.* mai 1995;24(5):193-7.
27. Gopalakrishnan R, Weghorst CM, Lehman TA, Calvert RJ, Bijur G, Sabourin CL, et al. Mutated and wild-type p53 expression and HPV integration in proliferative verrucous leukoplakia and oral squamous cell carcinoma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* avr 1997;83(4):471-7.
28. Campisi G, Giovannelli L, Ammatuna P, Capra G, Colella G, Di Liberto C, et al. Proliferative verrucous vs conventional leukoplakia: no significantly increased risk of HPV infection. *Oral Oncol.* sept 2004;40(8):835-40.
29. Bagan JV, Jimenez Y, Murillo J, Gavaldá C, Poveda R, Scully C, et al. Lack of association between proliferative verrucous leukoplakia and human papillomavirus infection. *J Oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg.* janv 2007;65(1):46-9.
30. Upadhyaya JD, Fitzpatrick SG, Islam MN, Bhattacharyya I, Cohen DM. A Retrospective 20-Year Analysis of Proliferative Verrucous Leukoplakia and Its Progression to Malignancy and Association with High-risk Human Papillomavirus. *Head Neck Pathol.* déc 2018;12(4):500-10.
31. de la Cour CD, Sperling CD, Belmonte F, Syrjänen S, Kjaer SK. Human papillomavirus prevalence in oral potentially malignant disorders: systematic review and meta-analysis. *Oral Dis.* 6 mars 2020;odi.13322.
32. García-López R, Moya A, Bagan JV, Pérez-Brocal V. Retrospective case-control study of viral pathogen screening in proliferative verrucous leukoplakia lesions. *Clin Otolaryngol.* oct 2014;39(5):272-80.
33. Bagan JV, Jiménez Y, Murillo J, Poveda R, Diaz JM, Gavaldá C, et al. Epstein-Barr virus in oral proliferative verrucous leukoplakia and squamous cell carcinoma: A preliminary study. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2008;4.
34. Staines K, Rogers H. Oral leukoplakia and proliferative verrucous leukoplakia: a review for dental practitioners. *Br Dent J.* nov 2017;223(9):655-61.
35. Shear M, Pindborg JJ, Odont D. Verrucous hyperplasia of the oral mucosa. 1980;46:8.
36. Cabay RJ, Morton TH, Epstein JB. Proliferative verrucous leukoplakia and its

- progression to oral carcinoma: a review of the literature: Proliferative verrucous leukoplakia. *J Oral Pathol Med.* 18 avr 2007;36(5):255-61.
37. Batsakis JG, Suarez P, El-Naggar AK. Proliferative verrucous leukoplakia and its related lesions. *Oral Oncol.* juill 1999;35(4):354-9.
38. Akrish S, Eskander-Hashoul L, Rachmiel A, Ben-Izhak O. Clinicopathologic analysis of verrucous hyperplasia, verrucous carcinoma and squamous cell carcinoma as part of the clinicopathologic spectrum of oral proliferative verrucous leukoplakia: A literature review and analysis. *Pathol - Res Pract.* déc 2019;215(12):152670.
39. Mehrotra D, Goel M, Kumar S, Pandey R, Ram H. Oral verrucous lesions: Controversies in diagnosis and management. *J Oral Biol Craniofacial Res.* sept 2012;2(3):163-9.
40. Upadhyaya JD, Fitzpatrick SG, Cohen DM, Bilodeau EA, Bhattacharyya I, Lewis JS, et al. Inter-observer Variability in the Diagnosis of Proliferative Verrucous Leukoplakia: Clinical Implications for Oral and Maxillofacial Surgeon Understanding: A Collaborative Pilot Study. *Head Neck Pathol.* 2019;14(1):156-65.
41. Rintala M, Vahlberg T, Salo T, Rautava J. Proliferative verrucous leukoplakia and its tumor markers: Systematic review and meta-analysis. *Head Neck.* mai 2019;41(5):1499-507.
42. Gouvêa AF, Vargas PA, Coletta RD, Jorge J, Lopes MA. Clinicopathological features and immunohistochemical expression of p53, Ki-67, Mcm-2 and Mcm-5 in proliferative verrucous leukoplakia: PVL and p53, Ki-67, Mcm-2, Mcm-5. *J Oral Pathol Med.* 14 avr 2010;39(6):447-52.
43. Kresty LA, Mallery SR, Knobloch TJ, Li J, Lloyd M, Casto BC, et al. Frequent Alterations of p16INK4a and p14ARF in Oral Proliferative Verrucous Leukoplakia. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1 nov 2008;17(11):3179-87.
44. Okoturo EM, Risk JM, Schache AG, Shaw RJ, Boyd MT. Molecular pathogenesis of proliferative verrucous leukoplakia: a systematic review. *Br J Oral Maxillofac Surg.* nov 2018;56(9):780-5.
45. Thennavan A, Byatnal A, Solomon M, Radhakrishnan R. The role of Ki-67, p16, CD34, Bcl-2, cyclooxygenase-2 in the pathogenesis of proliferative verrucous leukoplakia. *Indian J Cancer.* 2015;52(4):498.
46. Gouvêa AF, Santos Silva AR, Speight PM, Hunter K, Carlos R, Vargas PA, et al. High incidence of DNA ploidy abnormalities and increased Mcm2 expression may predict malignant change in oral proliferative verrucous leukoplakia. *Histopathology.* mars 2013;62(4):551-62.

47. Kahn MA, Dockter ME, Hermann-Petrin JM. Proliferative verrucous leukoplakia. Four cases with flow cytometric analysis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* oct 1994;78(4):469-75.
48. Klanrit P, Sperandio M, Brown AL, Shirlaw PJ, Challacombe SJ, Morgan PR, et al. DNA ploidy in proliferative verrucous leukoplakia. *Oral Oncol.* mars 2007;43(3):310-6.
49. Llorens C, Soriano B, Trilla-Fuertes L, Bagan L, Ramos-Ruiz R, Gamez-Pozo A, et al. Immune expression profile identification in a group of proliferative verrucous leukoplakia patients: a pre-cancer niche for oral squamous cell carcinoma development. *Clin Oral Investig.* 11 sept 2020.
50. Herreros-Pomares A, Llorens C, Soriano B, Bagan L, Moreno A, Calabuig-Fariñas S, et al. Differentially methylated genes in proliferative verrucous leukoplakia reveal potential malignant biomarkers for oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncol.* mai 2021;116:105191.
51. Bagan L, Sáez GT, Tormos MC, Labaig-Rueda C, Murillo-Cortes J, Bagan JV. Salivary and serum interleukin-6 levels in proliferative verrucous leukoplakia. *Clin Oral Investig.* mai 2015;20(4):737-43.
52. Kannan R, Bijur GN, Mallery SR, Beck FM, Sabourin CLK, Jewell SD, et al. Transforming growth factor-alpha overexpression in proliferative verrucous leukoplakia and oral squamous cell carcinoma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology.* juill 1996;82(1):69-74.
53. Flores IL, Santos-Silva AR, Coletta RD, Leme AFP, Lopes MA. Low expression of angiotensinogen and dipeptidyl peptidase 1 in saliva of patients with proliferative verrucous leukoplakia. *World J Clin Cases.* 2016;4(11):356.
54. Koh J, Kurago ZB. Expanded Expression of Toll-Like Receptor 2 in Proliferative Verrucous Leukoplakia. *Head Neck Pathol.* déc 2019;13(4):635-42.
55. Akrish SJ, Rachmiel A, Sabo E, Vered M, Ben-Izhak O. Cancer-associated fibroblasts are an infrequent finding in the microenvironment of proliferative verrucous leukoplakia-associated squamous cell carcinoma. *J Oral Pathol Med.* mai 2017;46(5):353-8.
56. Herreros-Pomares A, Llorens C, Soriano B, Zhang F, Gallach S, Bagan L, et al. Oral microbiome in Proliferative Verrucous Leukoplakia exhibits loss of diversity and enrichment of pathogens. *Oral Oncol.* 2 juill 2021;120:105404.
57. Celentano A, Glurich I, Borgnakke WS, Farah CS. World Workshop on Oral Medicine VII: Prognostic biomarkers in oral leukoplakia and proliferative verrucous leukoplakia—A systematic review of retrospective studies. *Oral Dis.* 12 mai

2020;odi.13363.

58. Farah CS. Molecular, genomic and mutational landscape of oral leukoplakia. *Oral Dis.* mai 2021;27(4):803-12.
59. Cerero-Lapiedra R, Balade-Martinez D, Moreno-Lopez La, Esparza-Gomez G, Bagan Jv. Proliferative verrucous leukoplakia: A proposal for diagnostic criteria. *Med Oral Patol Oral Cirugia Bucal.* 2010;e839-45.
60. Carrard Vc, Brouns Erea, van der Waal I. Proliferative verrucous leukoplakia; a critical appraisal of the diagnostic criteria. *Med Oral Patol Oral Cirugia Bucal.* 2013;e411-3.
61. Ghosh S, Rao RS, Upadhyay MK, Kumari K, Sanketh DS, Raj AT, et al. Proliferative Verrucous Leukoplakia Revisited: A Retrospective Clinicopathological Study. *Clin Pract.* 1 juin 2021;11(2):337-46.
62. Garcia-Pola M-J, Llorente-Pendás S, González-Garcia M, García-Martín J-M. The development of proliferative verrucous leukoplakia in oral lichen planus. A preliminary study. *Med Oral Patol Oral Cirugia Bucal.* 1 mai 2016;21(3):e328-334.
63. Villa A, Menon R, Kerr A, De Abreu Alves F, Guollo A, Ojeda D, et al. Proliferative leukoplakia: Proposed new clinical diagnostic criteria. *Oral Dis.* juill 2018;24(5):749-60.
64. González-Moles MÁ, Ramos-García P, Warnakulasuriya S. A Scoping Review on Gaps in the Diagnostic Criteria for Proliferative Verrucous Leukoplakia: A Conceptual Proposal and Diagnostic Evidence-Based Criteria. *Cancers.* 21 juill 2021;13(15):3669.
65. Morton TH, Cabay RJ, Epstein JB. Proliferative verrucous leukoplakia and its progression to oral carcinoma: report of three cases. *J Oral Pathol Med Off Publ Int Assoc Oral Pathol Am Acad Oral Pathol.* mai 2007;36(5):315-8.
66. Müller S. Oral epithelial dysplasia, atypical verrucous lesions and oral potentially malignant disorders: focus on histopathology. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* juin 2018;125(6):591-602.
67. Davidova LA, Fitzpatrick SG, Bhattacharyya I, Cohen DM, Islam MN. Lichenoid Characteristics in Premalignant Verrucous Lesions and Verrucous Carcinoma of the Oral Cavity. *Head Neck Pathol.* déc 2019;13(4):573-9.
68. McParland H, Warnakulasuriya S. Lichenoid morphology could be an early feature of oral proliferative verrucous leukoplakia. *J Oral Pathol Med.* 8 janv 2021;jop.13129.
69. Gilligan G, Garola F, Piemonte E, Leonardi N, Panico R, Warnakulasuriya S. Lichenoid proliferative leukoplakia, lichenoid lesions with evolution to proliferative leukoplakia or a continuum of the same precancerous condition? A revised hypothesis. *J*

Oral Pathol Med Off Publ Int Assoc Oral Pathol Am Acad Oral Pathol. févr 2021;50(2):129-35.

70. Thomson PJ, Goodson ML, Smith DR. Potentially malignant disorders revisited- The lichenoid lesion/proliferative verrucous leukoplakia conundrum. *J Oral Pathol Med.* juill 2018;47(6):557-65.
71. Warnakulasuriya S, Kujan O, Aguirre-Urizar JM, Bagan JV, González-Moles MÁ, Kerr AR, et al. Oral potentially malignant disorders: A consensus report from an international seminar on nomenclature and classification, convened by the WHO Collaborating Centre for Oral Cancer. *Oral Dis.* 26 nov 2020;odi.13704.
72. Bagan JV, Jiménez-Soriano Y, Diaz-Fernandez JM, Murillo-Cortés J, Sanchis-Bielsa JM, Poveda-Roda R, et al. Malignant transformation of proliferative verrucous leukoplakia to oral squamous cell carcinoma: A series of 55 cases. *Oral Oncol.* août 2011;47(8):732-5.
73. Thomson PJ, Goodson ML, Cocks K, Turner JE. Interventional laser surgery for oral potentially malignant disorders: a longitudinal patient cohort study. *Int J Oral Maxillofac Surg.* mars 2017;46(3):337-42.
74. Schoelch ML, Sekandari N, Regezi JA, Silverman S. Laser management of oral leukoplakias: A follow-up study of 70 patients. *The Laryngoscope.* juin 1999;109(6):949-53.
75. Favia G, Capodiferro S, Limongelli L, Tempesta A, Maiorano E. Malignant transformation of oral proliferative verrucous leukoplakia: a series of 48 patients with suggestions for management. *Int J Oral Maxillofac Surg.* juin 2020.
76. Femiano F, Gombos F, Scully C. Oral proliferative verrucous leukoplakia (PVL); open trial of surgery compared with combined therapy using surgery and methisoprinol in papillomavirus-related PVL. *Int J Oral Maxillofac Surg.* août 2001;30(4):318-22.
77. Capella DL, Gonçalves JM, Abrantes AAA, Grando LJ, Daniel FI. Proliferative verrucous leukoplakia: diagnosis, management and current advances. *Braz J Otorhinolaryngol.* sept 2017;83(5):585-93.
78. Bombeccari GP, Garagiola U, Candotto V, Pallotti F, Carinci F, Gianni AB, et al. Diode laser surgery in the treatment of oral proliferative verrucous leukoplakia associated with HPV-16 infection. *Maxillofac Plast Reconstr Surg.* déc 2018;40(1):16.
79. Giri D, Agarwal N, Sinha A, Srivastava S, Mishra A. Diode laser: In treatment of recurrent verrucous leukoplakia. *Contemp Clin Dent.* juin 2016;7(2):250-4.
80. Chainani-Wu N, Purnell DM, Silverman S. A Case Report of Conservative Management of Extensive Proliferative Verrucous Leukoplakia Using a Carbon Dioxide

Laser. *Photomed Laser Surg.* avr 2013;31(4):183-7.

81. Leuke Bandara D, Jayasooriya PR, Jayasinghe RD. Proliferative Verrucous Leukoplakia of the Gingiva: An Early Lesion Refractory to Surgical Excision. *Case Rep Dent.* 22 oct 2019;2019:1-4.
82. Saibene AM, Rosso C, Castellarin P, Vultaggio F, Pipolo C, Maccari A, et al. Managing Benign and Malignant Oral Lesions with Carbon Dioxide Laser: Indications, Techniques, and Outcomes for Outpatient Surgery. *Surg J.* juill 2019;05(03):e69-75.
83. Poveda-Roda R, Bagan J, Jimenez-Soriano Y, Diaz-Fernandez J, Gavalda-Esteve C. Retinoids and proliferative verrucous leukoplakia (PVL). A preliminary study. *Med Oral Patol Oral Cirugia Bucal.* 2009;e3-9.
84. Romeo U, Russo N, Palaia G, Tenore G, Del Vecchio A. Oral proliferative verrucous leukoplakia treated with the photodynamic therapy: a case report. *Ann Stomatol (Roma).* 18 juin 2014;5(2):77-80.
85. Mohiuddin JJ, Shanti RM, Alawi F, Chang BM, Marcel J, Taunk NK, et al. High-Dose-Rate Brachytherapy for Primary Treatment of Refractory Proliferative Verrucous Leukoplakia of the Hard Palate. *Cureus [Internet].* 16 juin 2021
86. Bagan J, Murillo-Cortes J, Poveda-Roda R, Leopoldo-Rodado M, Bagan L. Second primary tumors in proliferative verrucous leukoplakia: a series of 33 cases. *Clin Oral Investig.* juin 2020;24(6):1963-9.
87. Ottavioli A, Campana F, Catherine J-H, Massereau E, Del Grande J, Ordioni U. Leucoplasie verruqueuse proliférative : trois observations et revue de la littérature. *Ann Dermatol Vénéréologie.* mars 2016;143(3):187-96.
88. van der Waal I. Potentially malignant disorders of the oral and oropharyngeal mucosa; terminology, classification and present concepts of management. *Oral Oncol.* avr 2009;45(4-5):317-23.
89. van der Waal I. Oral leukoplakia; a proposal for simplification and consistency of the clinical classification and terminology. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* nov 2019;24(6):e799-803.
90. De Keukeleire S, De Meulenaere A, Deron P, Huvenne W, Frédéric D, Bouckenooghe O, et al. Verrucous hyperplasia and verrucous carcinoma in head and neck: use and benefit of methotrexate. *Acta Clin Belg.* 11 avr 2020;1-5.
91. Strojjan P, Šoba E, Budihna M, Auersperg M. Radiochemotherapy with Vinblastine, Methotrexate, and Bleomycin in the treatment of verrucous carcinoma of the head and neck. *J Surg Oncol.* 15 déc 2005;92(4):278-83.

LEUCOPLASIE VERRUQUEUSE PROLIFERATIVE : MISE AU POINT

RESUME EN FRANÇAIS :

La leucoplasie verruqueuse proliférative est décrite pour la première fois par Hansen et al. en 1985. Il s'agit d'une forme rare de leucoplasie orale à haut risque de transformation maligne. Les lésions sont à croissance lente, persistante, irréversible et semblent suivre un continuum histo-pathologique. Objectif : Réaliser une synthèse établie à partir d'une analyse de la littérature scientifique médicale et internationale concernant la LVP autour de 5 thématiques : épidémiologie, clinique, histologie et immunohistochimie, diagnostics positif et différentiels, prise en charge thérapeutique et suivi. Matériels et Méthodes : Une revue de la littérature a été effectuée par interrogation de la base de données MEDLINE et du moteur de recherche Google Scholar associée à une recherche manuelle. Résultats : A partir de 451 articles, 85 ont été retenus pour analyse. Conclusion : Les patients atteints de LVP sont majoritairement des femmes. Les lésions sont multifocales et présentes préférentiellement sur la gencive et la muqueuse alvéolaire. L'étiologie reste idiopathique. Le diagnostic est rétrospectif et basé sur l'histoire de la maladie. Hormis la cartographie des lésions par biopsies répétées afin de détecter un foyer d'évolution maligne il n'existe pas de thérapeutique recommandée permettant de guérir la maladie. La compréhension de cette entité est basée sur l'analyse d'études rétrospectives de faible niveau de preuve et nécessite des études contrôlées randomisées et la publication de consensus d'experts concernant sa prise en charge et son suivi.

TITRE EN ANGLAIS : PROLIFERATIVE VERRUCOUS LEUKOPLAKIA : an update

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Chirurgie Dentaire

MOTS-CLES : proliferative verrucous leukoplakia, multifocal verrucous leukoplakia, oral leukoplakia, verrucous carcinoma

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Toulouse III-Paul Sabatier

Faculté de chirurgie dentaire

3 chemin des Maraîchers 31062 Toulouse Cedex

Directrice de thèse : Pr Sarah COUSTY