

Année 2021/2022

N°

Thèse

Pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'État

par

Stéphanie ABOU-MRAD

Née le 23 mai 1993 à Tours (37)

TITRE

**Rémission du lichen oral après retrait des matériaux dentaires : revue systématique
et méta-analyse**

Présentée et soutenue publiquement le **13 avril 2022** devant un jury composé de :

Président du Jury : Professeur Loïc VAILLANT, Dermatologie-vénéréologie, Faculté de médecine – Tours

Membres du Jury :

Professeur Jean-Claude MEURICE, Pneumologie, Faculté de médecine – Poitiers

Dr Pierre ARMINGAUD, Dermatologie-vénéréologie – Orléans

Dr Aude-Sophie ZLOWODZKI, Chirurgie Dentaire – Tours

Directeur de thèse : Pr Mahtab SAMIMI, Dermatologie-vénéréologie, Faculté de médecine – Tours

UNIVERSITE DE TOURS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN

Pr Patrice DIOT

VICE-DOYEN

Pr Henri MARRET

ASSESSEURS

Pr Denis ANGOULVANT, *Pédagogie*

Pr Mathias BUCHLER, *Relations internationales*

Pr Theodora BEJAN-ANGOULVANT, *Moyens – relations avec l'Université*

Pr Clarisse DIBAO-DINA, *Médecine générale*

Pr François MAILLOT, *Formation Médicale Continue*

Pr Patrick VOURC'H, *Recherche*

RESPONSABLE ADMINISTRATIVE

Mme Fanny BOBLETER

DOYENS HONORAIRES

Pr Emile ARON (†) – 1962-1966

Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962

Pr Georges DESBUQUOIS (†) – 1966-1972

Pr André GOUAZE (†) – 1972-1994

Pr Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004

Pr Dominique PERROTIN – 2004-2014

PROFESSEURS EMERITES

Pr Daniel ALISON

Pr Gilles BODY

Pr Jacques CHANDENIER

Pr Philippe COLOMBAT

Pr Etienne DANQUECHIN-DORVAL

Pr Pascal DUMONT

Pr Dominique GOGA

Pr Gérard LORETTE

Pr Dominique PERROTIN

Pr Roland QUENTIN

PROFESSEURS HONORAIRES

P. ANTHONIOZ – P. ARBEILLE – A. AUDURIER – A. AUTRET – P. BAGROS – P. BARDOS – C. BARTHELEMY – J.L. BAULIEU – C. BERGER – JC. BESNARD – P. BEUTTER – C. BONNARD – P. BONNET – P. BOUGNOUX – P. BURDIN – L. CASTELLANI – A. CHANTEPIE – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – T. CONSTANS – P. COSNAY – C. COUET – L. DE LA LANDE DE CALAN – J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – P. GAILLARD – G. GINIES – A. GOUDEAU – J.L. GUILMOT – O. HAILLOT – N. HUTEN – M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – Y. LANSON – O. LE FLOCH – Y. LEBRANCHU – E. LECA – P. LECOMTE – AM. LEHR-DRYLEWICZ – E. LEMARIE – G. LEROY – M. MARCHAND – C. MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAINÉ – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – L. POURCELOT – P. RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – A. ROBIER – J.C. ROLLAND – D. ROYERE – A. SAINDELLE – E. SALIBA – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – D. SIRINELLI – J. WEILL

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ANDRES Christian.....	Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis	Cardiologie
APETOH Lionel	Immunologie
AUPART Michel.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BABUTY Dominique	Cardiologie
BAKHOS David	Oto-rhino-laryngologie
BALLON Nicolas.....	Psychiatrie ; addictologie
BARILLOT Isabelle	Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe	Immunologie
BEJAN-ANGOULVANT Théodora	Pharmacologie clinique
BERHOUE Julien	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BERNARD Anne	Cardiologie
BERNARD Louis	Maladies infectieuses et maladies tropicales
BLANCHARD-LAUMONNIER Emmanuelle	Biologie cellulaire
BLASCO Hélène.....	Biochimie et biologie moléculaire
BONNET-BRILHAULT Frédérique	Physiologie
BOURGUIGNON Thierry	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BRILHAULT Jean.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNEREAU Laurent	Radiologie et imagerie médicale
BRUYERE Franck.....	Urologie
BUCHLER Matthias.....	Néphrologie
CALAIS Gilles.....	Cancérologie, radiothérapie
CAMUS Vincent	Psychiatrie d'adultes
CORCIA Philippe.....	Neurologie
COTTIER Jean-Philippe	Radiologie et imagerie médicale
DEQUIN Pierre-François.....	Thérapeutique
DESOUBEAUX Guillaume.....	Parasitologie et mycologie
DESTRIEUX Christophe	Anatomie
DIOT Patrice.....	Pneumologie
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri.....	Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
EL HAGE Wissam.....	Psychiatrie adultes
EHRMANN Stephan	Médecine intensive – réanimation
FAUCHIER Laurent	Cardiologie
FAVARD Luc.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
FOUGERE Bertrand	Gériatrie
FOUQUET Bernard	Médecine physique et de réadaptation
FRANCOIS Patrick.....	Neurochirurgie
FROMONT-HANKARD Gaëlle	Anatomie & cytologie pathologiques
GATAULT Philippe.....	Néphrologie
GAUDY-GRAFFIN Catherine.....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUPILLE Philippe	Rhumatologie
GRUEL Yves.....	Hématologie, transfusion
GUERIF Fabrice	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUILLON Antoine.....	Médecine intensive – réanimation
GUYETANT Serge	Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel.....	Hématologie, transfusion
HALIMI Jean-Michel.....	Thérapeutique
HANKARD Régis.....	Pédiatrie
HERAULT Olivier	Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis	Radiologie et imagerie médicale
HOURIOUX Christophe.....	Biologie cellulaire
IVANES Fabrice	Physiologie
LABARTHE François	Pédiatrie
LAFFON Marc	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LARDY Hubert.....	Chirurgie infantile
LARIBI Saïd.....	Médecine d'urgence
LARTIGUE Marie-Frédérique	Bactériologie-virologie
LAURE Boris.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LECOMTE Thierry.....	Gastroentérologie, hépatologie
LESCANNE Emmanuel.....	Oto-rhino-laryngologie
LINASSIER Claude	Cancérologie, radiothérapie
MACHET Laurent	Dermato-vénéréologie
MAILLOT François	Médecine interne
MARCHAND-ADAM Sylvain	Pneumologie

MARRET Henri	Gynécologie-obstétrique
MARUANI Annabel	Dermatologie-vénéréologie
MEREGHETTI Laurent	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MITANCHEZ Delphine	Pédiatrie
MORINIERE Sylvain	Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa	Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis	Rhumatologie
ODENT Thierry	Chirurgie infantile
OUAISSI Mehdi	Chirurgie digestive
OULDAMER Lobna	Gynécologie-obstétrique
PAINTAUD Gilles	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PATAT Frédéric	Biophysique et médecine nucléaire
PERROTIN Franck	Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean	Ophtalmologie
PLANTIER Laurent	Physiologie
REMERAND Francis	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe	Biologie cellulaire
ROSSET Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
RUSCH Emmanuel	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SAINT-MARTIN Pauline	Médecine légale et droit de la santé
SALAME Ephrem	Chirurgie digestive
SAMIMI Mahtab	Dermatologie-vénéréologie
SANTIAGO-RIBEIRO Maria	Biophysique et médecine nucléaire
THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
TOUTAIN Annick	Génétique
VAILLANT Loïc	Dermato-vénéréologie
VELUT Stéphane	Anatomie
VOURC'H Patrick	Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé	Immunologie
ZEMMOURA Ilyess	Neurochirurgie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

DIBAO-DINA Clarisse
LEBEAU Jean-Pierre

PROFESSEURS ASSOCIES

MALLET Donatien Soins palliatifs
POTIER Alain Médecine Générale
ROBERT Jean Médecine Générale

PROFESSEUR CERTIFIE DU 2ND DEGRE

MC CARTHY Catherine Anglais

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AUDEMARD-VERGER Alexandra Médecine interne
BARBIER Louise Chirurgie digestive
BINET Aurélien Chirurgie infantile
BISSON Arnaud Cardiologie (CHRO)
BRUNAUT Paul Psychiatrie d'adultes, addictologie
CAILLE Agnès Biostat., informatique médical et technologies de communication
CARVAJAL-ALLEGRIA Guillermo Rhumatologie (au 01/10/2021)
CLEMENTY Nicolas Cardiologie
DENIS Frédéric Odontologie
DOMELIER Anne-Sophie Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
DUFOUR Diane Biophysique et médecine nucléaire
ELKRIEF Laure Hépatologie – gastroentérologie
FAVRAIS Géraldine Pédiatrie
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie Anatomie et cytologie pathologiques
GOUILLEUX Valérie Immunologie
GUILLON-GRAMMATICO Leslie Epidémiologie, économie de la santé et prévention

HOARAU Cyrille	Immunologie
LE GUELLEC Chantal.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
LEFORT Bruno.....	Pédiatrie
LEGRAS Antoine.....	Chirurgie thoracique
LEMAIGNEN Adrien	Maladies infectieuses
MACHET Marie-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques
MOREL Baptiste.....	Radiologie pédiatrique
PARE Arnaud.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
PIVER Éric.....	Biochimie et biologie moléculaire
REROLLE Camille.....	Médecine légale
ROUMY Jérôme	Biophysique et médecine nucléaire
SAUTENET Bénédicte	Thérapeutique
STANDLEY-MIQUELESTORENA Elodie	Anatomie et cytologie pathologiques
STEFIC Karl.....	Bactériologie
TERNANT David.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
VUILLAUME-WINTER Marie-Laure.....	Génétique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia.....	Neurosciences
NICOGLLOU Antonine	Philosophie – histoire des sciences et des techniques
PATIENT Romuald.....	Biologie cellulaire
RENOUX-JACQUET Cécile	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

BARBEAU Ludivine.....	Médecine Générale
ETTORI-AJASSE Isabelle.....	Médecine Générale
PAUTRAT Maxime	Médecine Générale
RUIZ Christophe.....	Médecine Générale
SAMKO Boris.....	Médecine Générale

CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRAE

BECKER Jérôme.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BOUAKAZ Ayache	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BRIARD Benoit.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
CHALON Sylvie	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
DE ROCQUIGNY Hugues	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
ESCOFFRE Jean-Michel.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
GILOT Philippe.....	Chargé de Recherche Inrae – UMR Inrae 1282
GOUILLEUX Fabrice	Directeur de Recherche CNRS – EA 7501 – ERL CNRS 7001
GOMOT Marie.....	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
HEUZE-VOURCH Nathalie.....	Directrice de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
KORKMAZ Brice.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
LATINUS Marianne.....	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
LAUMONNIER Frédéric	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
LE MERREUR Julie.....	Directrice de Recherche CNRS – UMR Inserm 1253
MAMMANO Fabrizio.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
MEUNIER Jean-Christophe	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
PAGET Christophe	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
RAOUL William.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR CNRS 1069
SI TAHAR Mustapha.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
SUREAU Camille	Directrice de Recherche émérite CNRS – UMR Inserm 1259
WARDAK Claire.....	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'Ecole d'Orthophonie

DELORE Claire	Orthophoniste
GOUIN Jean-Marie.....	Praticien Hospitalier

Pour l'Ecole d'Orthoptie

BOULNOIS Sandrine.....	Orthoptiste
SALAME Najwa.....	Orthoptiste

Pour l'Ethique Médicale

BIRMELE Béatrice.....	Praticien Hospitalier
-----------------------	-----------------------

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté,
de mes chers condisciples
et selon la tradition d'Hippocrate,
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent,
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux
ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira
les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas
à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

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

Que les hommes m'accordent leur estime
si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couvert d'opprobre
et méprisé de mes confrères
si j'y manque.

Remerciements

Au président du jury

Monsieur le Pr Loïc VAILLANT,

Je vous prie d'agréer l'expression de ma profonde et grande gratitude pour avoir accepté de présider mon jury. J'en suis honorée. Je vous remercie pour tous vos enseignements, et surtout pour votre extrême bienveillance.

A ma directrice de thèse

Madame le Pr Mahtab SAMIMI,

Je te suis immensément reconnaissante d'avoir accepté de m'accompagner et de m'aider à traverser cette longue préparation de thèse. Ce travail, que tu as orienté et dirigé, m'a fait infailliblement progresser. Je te remercie pour ta pédagogie unique, ta patience et compréhension, et surtout ta bienveillance exceptionnelle.

Aux membres du jury,

Monsieur le Pr Jean-Claude MEURICE,

Je vous prie d'accepter mon respect et ma reconnaissance pour m'avoir constamment soutenue, et pour avoir accepté de coordonner mon cursus de façon attentionnée. Je suis honorée de votre présence dans mon jury.

Monsieur le Docteur Pierre ARMINGAUD,

Je te remercie sincèrement de m'avoir permis d'affiner mes connaissances et mon savoir, et d'avoir accepté d'être présent dans mon jury. Ce fut un réel plaisir et épanouissement de participer à tes consultations, et de recevoir tes conseils.

Madame le Docteur Aude-Sophie ZLOWODZKI,

Vous avez accepté sans hésitation et avec gentillesse d'être membre de mon jury, et je vous en remercie grandement.

A Madame le Docteur Sophie LEDUCQ-GUILLEM,

Je te remercie infiniment de m'avoir aiguillée et aidée au cours de cette préparation, et pour le temps que tu m'as accordé. Je te suis très reconnaissante pour la formation pédagogique que tu m'as transmis en dermatologie.

A mes maitres de stage qui ont fait preuve de bienveillance, patience et pédagogie, et qui m'ont accompagnée au cours de mon internat avec attention.

A l'espoir généreux créant rêves, ambitions

Merci d'avoir été l'étoile de mon sentier

A l'amour et culture de deux belles nations

La pierre angulaire d'une vive ténacité

A mon père, mon pilier sans faille, qui m'a en toute circonstance épaulée, et m'a appris à vaillamment résister quels que soient les difficultés rencontrées et les défis. Je te remercie du fond du cœur pour la force persévérante et incandescente que tu m'as transmis.

A ma mère, ma source de vitalité et d'optimisme, qui m'a inlassablement, sans conditions, soutenue et toujours encouragée à audacieusement aller de l'avant et à garder confiance. Je te remercie du fond du cœur pour ta présence rassurante et tes chaleureux réconforts.

A mon frère, ma voie de repère et de confiance, qui m'a apporté son inestimable protection bienveillante. Nous avons parcouru un long périple ensemble, en veillant spontanément l'un sur l'autre. Je te remercie du fond du cœur d'avoir été là pour moi.

Grâce à vous trois, et à notre précieuse solidarité, j'ai pu mener ma barque avec élan.

A mes grands-parents, qui ont toujours œuvré à offrir le meilleur avenir à leurs enfants, et surtout à la douceur et la délicatesse avec lesquelles m’a bercée ma grand-mère maternelle, qui m’a soigneusement appris à faire mes premiers pas dans la vie. Merci d’avoir été présents à mes côtés.

A mes tantes, qui ont fait preuve de courage, résilience et entraide. Merci pour tous les évènements heureux et les rires que nous avons partagés.

A mon cousin et mes cousines chéris, merci pour tous nos moments de retrouvaille remplis de bonheur et de sérénité, qui ont embelli mes journées.

A tous mes proches, mes amis de longue date et plus récemment rencontrés, de tout horizon, et aux belles personnes que j'ai pu croiser ces dernières années, votre amitié et soutien ont égayé mon chemin.

A mes collègues et co-internes de dermatologie, pneumologie, maladies infectieuses et biologie, vous avez adouci mon parcours d'internat.

Aux équipes paramédicales, soignantes et techniciennes, aux secrétaires et agents hospitaliers avec qui j'ai travaillé ces dernières années.

Lumière et mieux-être furent durant mon parcours

Initiateurs d'une redécouverte de soi

Beauté d'une renaissance et nouvelle essence

Affinant ma vision du monde sans détour

Nacelle d'un très long chemin et d'une meilleure voie

La vie est un arc-en-ciel dont le papillon libre colore ses ailes

Tables des matières

I.	INTRODUCTION GENERALE.....	15
II.	RÉSUMÉ EN FRANÇAIS.....	39
III.	ARTICLE SCIENTIFIQUE EN ANGLAIS.....	41
IV.	CONCLUSION GÉNÉRALE.....	77

A. Introduction :

I. INTRODUCTION GENERALE :	2
1. Lichen plan cutané :	2
2. Lichen oral :	2
II. PHYSIOPATHOLOGIE :	3
1. Auto-immunité :	4
2. Cytokines :	5
III. CLASSIFICATION DU LICHEN ORAL :	7
IV. LPO TYPIQUE SELON OMS 2003 / GEMUB :	8
1. Signes cliniques :	8
2. Signes histologiques :	8
V. LLO SELON OMS 2003/ GEMUB :	9
1. LLOI :	9
2. LLOIC :	10
VI. LLOIC AU MATERIEL DENTAIRE :	10
1. Classification proposée par le GEMUB :	10
2. Hypothèses étiologiques :	10
a) Allergie de contact :	10
b) Cytotoxicité non spécifique :	13
c) Effet Koebner :	13
3. Indications au retrait du matériel :	13
VII. RESTAURATION ET MATERIEL DENTAIRE :	13
1. Amalgame dentaire :	14
2. Composés mercuriels :	15
a) Mercure métallique :	15

b) Différentes formes :	15
c) Méthyl mercure :	15
d) Impact environnemental :	16
e) Sensibilisation orale :	16
4. Autres composés métalliques :	17
5. Corrosion métallique :	17
a) Biométhylation:	17
b) Processus d'électro-galvanisme :	17
VIII. MATERIEL DENTAIRE NON METALLIQUE :	18
IX. RATIONNEL DE CETTE ETUDE :	19

I. Introduction générale :

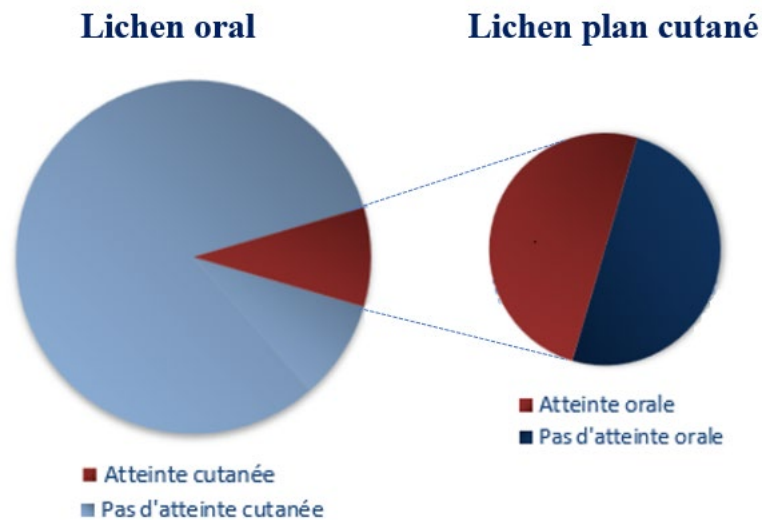
1. Lichen plan cutané :

Dérivé du grec “ λειχήν” (*leichen*) et signifiant “mousse d’arbre”, le lichen est un terme utilisé par François Rabelais pour décrire une “plante cryptogame qui croît sur l’écorce des arbres” (1) et pour désigner une maladie cutanée ressemblant à cette plante. Le lichen plan (LP) est une dermatose inflammatoire chronique à médiation cellulaire, avec une atteinte possible de la peau, des muqueuses et des phanères. Cette pathologie aurait également été décrite en 1866 par Erasmus Wilson, médecin et physicien anglais (2). Sa première caractérisation histopathologique a été proposée par Darier en 1909 (3). Le LP induit un trouble de la kératinisation, évoluant par poussée inflammatoire, et pouvant aboutir à un état cicatriciel. La prévalence dans la population générale est de 1 à 2% avec une prédilection pour les femmes entre 30 et 50 ans (4), et un sex-ratio approximativement d’un homme pour deux femmes (5). Les enfants en sont exceptionnellement atteints (4). La cavité orale est atteinte dans 25 à 50% (6) des cas, avec des lésions le plus souvent asymptomatiques.

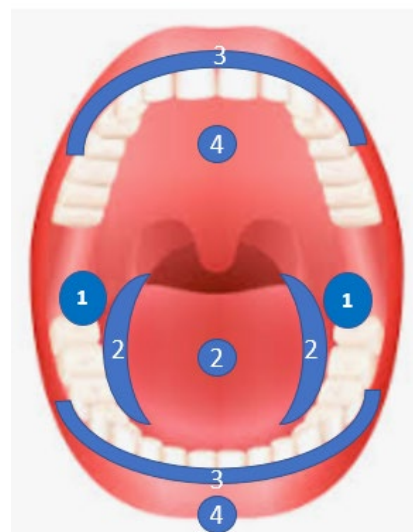
2. Lichen oral :

A contrario, la muqueuse orale peut être le siège unique d’un lichen chronique, appelé alors lichen oral (LO). C’est l’une des pathologies buccales les plus courantes, avec une atteinte plus souvent localisée que diffuse, qui peut être bilatérale et symétrique (4,7). Les femmes de plus de 40 ans (8) en sont le plus affectées, probablement en lien avec un amincissement accéléré de la muqueuse orale dans cette catégorie (9). Le LO est souvent initialement asymptomatique, et

sans lésions cutanées associées. Dans le cas contraire, l'atteinte buccale précède l'atteinte cutanée.



Association entre lichen oral et lichen plan cutané

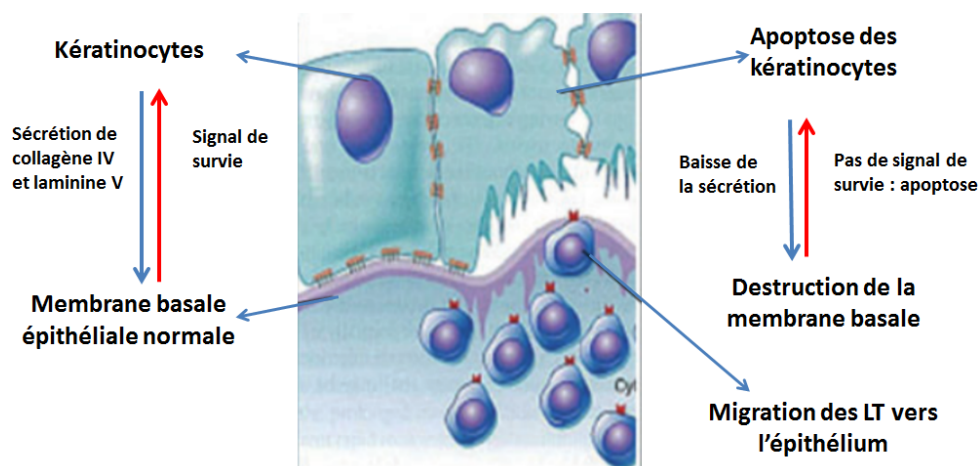


- 1) Muqueuse jugale, notamment en zone molaire et rétro molaire
- 2) Langue dorsale, notamment en zone latérale
- 3) Muqueuse gingivale
- 4) Palais, plancher, muqueuse et semi muqueuse labiale

Sites du LO par ordre de fréquence (4,10)

II. Physiopathologie :

Physiologiquement, la structure de la membrane basale est maintenue grâce à la sécrétion de collagène IV et lamina V par les kératinocytes. Ces derniers, lorsqu'ils sont en contact de la membrane basale, nécessitent un signal de survie pour empêcher la survenue de l'apoptose. La lymphotoxicité, dirigée contre les kératinocytes, diminue ce signal de survie. Les lésions induites par cytotoxicité et par absence de signal de survie permettant aux lymphocytes de migrer dans l'épithélium et d'accélérer le processus apoptotique.

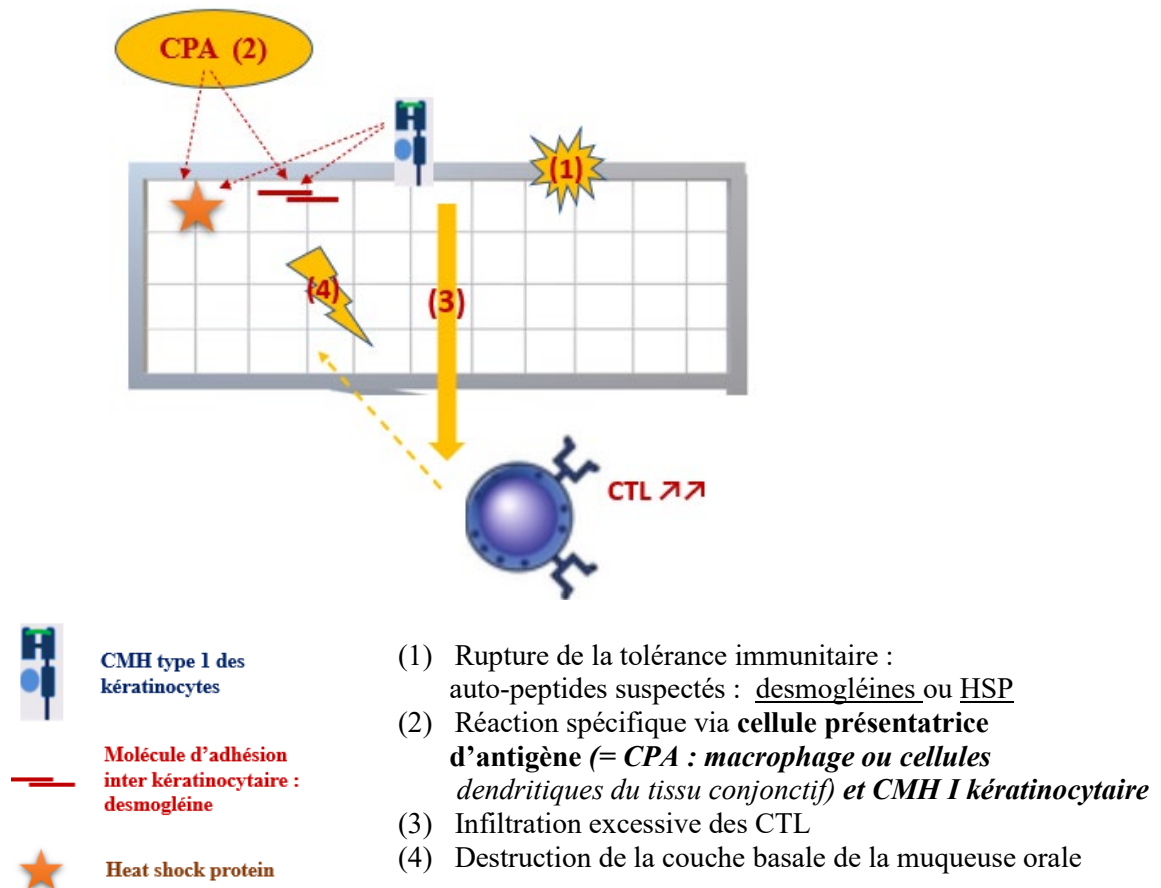


D'après Roopashree 2010 (11)

L'étiopathogénie multifactorielle du LO n'est pas encore clairement établie. L'hypothèse d'un trigger dysimmunitaire (10) est suspecté, induisant un déséquilibre du système régulateur lymphocytaire et une rupture de l'homéostasie immunitaire. Ce phénomène aboutit à une réaction de lymphotoxicité dirigée contre la membrane basale de la muqueuse, et à un excès d'apoptose de ses kératinocytes.

1. Auto-immunité :

Un mécanisme auto-immun est évoqué, initié soit par altération idiopathique ou secondaire des kératinocytes (2,4,10), susceptible d'exposer et de libérer des antigènes kératinocytaires, soit par expression à la surface kératinocytaire d'un auto-peptide à potentiel immunogène (2,10). Ce dernier n'est pas encore bien élucidé. A titre d'exemple, l'altération secondaire des kératinocytes peut être induite par traumatisme et friction tel que le phénomène de Koebner (8). D'après la littérature, l'auto-peptide en question serait présenté par le CMH de type I des kératinocytes de la couche basale, qui est une molécule présentatrice et inductrice de l'activation des LT CD8⁺ (10). Des protéines de jonction, notamment les desmoglénines 1 et 3, sont suspectées de servir d'auto-antigène (12), ou encore des protéines de choc thermique (heat shock protein, HSP) normalement relarguées en cas de stress (2,10). Plusieurs arguments sont en faveur de cette hypothèse auto-immune du LO tels que la chronicité de la maladie, l'âge de survenue et la prédominance féminine, l'association à d'autres maladies auto-immunes, et l'auto-lymphotoxicité (10).



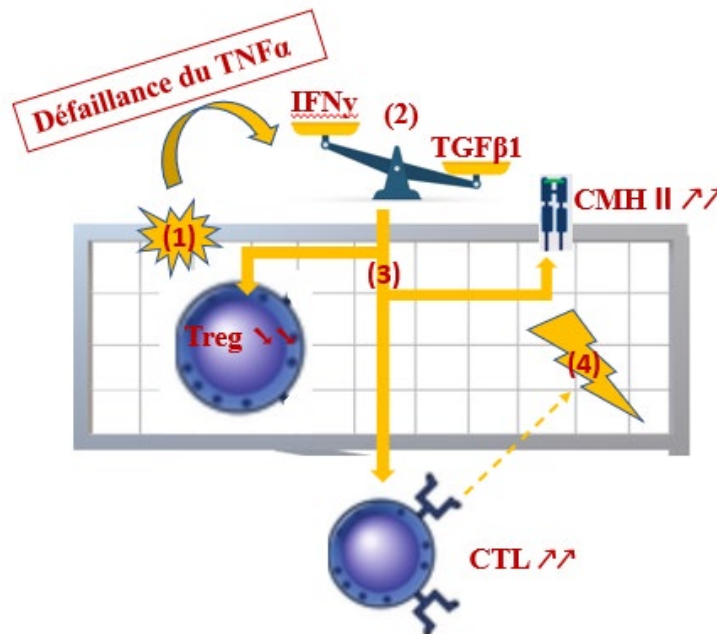
Schématisation du mécanisme auto-immun suspecté

2. Cytokines :

Plusieurs cytokines sont impliquées dans la physiopathologie du LO (13). Le TGF β 1, cytokine immunosuppressive, contrôle et inhibe la prolifération et la différenciation des lymphocytes T (LT). Cette cytokine est sécrétée par les cellules T intra-épithéliales immunosuppressives (Treg). L'IFN γ , cytokine impliquée dans la régulation des réponses immunes et anti-inflammatoires, est majoritairement sécrétée par les lymphocytes T cytotoxiques (CTL). Il existerait une balance entre l'apoptose des kératinocytes par les CTL et l'apoptose des CTL par les kératinocytes, prévenant l'excès de l'infiltrat des LT.

Dans le LO, un déséquilibre entre ces deux cytokines, avec un déficit en TGF β 1 (14), provoquerait une réponse importante des CTL. Ce déficit est précipité par une défaillance du TNF α , généralement sécrété en bande continue par les kératinocytes basaux induisant une lyse sélective des LT infiltrés exprimant un récepteur à TNF α (13). Cette molécule permet en temps normal l'homéostasie immunologique au niveau buccale. Sa défaillance serait induite soit par la diminution de sa sécrétion par les kératinocytes, soit par son blocage. Ce déséquilibre entraînerait également une augmentation de l'expression kératinocytaire des CMH de type II (2). Un autre mécanisme a également été suggéré dans la physiopathologie du LO : le signal

apoptotique par les kératinocytes, via le $TNF\alpha$, pourrait être augmenté avec une fonctionnalité sélective sur les Treg et non sur les CTL (13,14). Ce processus est compatible avec les travaux de Pezelj-Ribaric et al., qui ont mis en évidence la présence d'une quantité plus importante de $TNF\alpha$ dans la salive des patients ayant un LO que celle des témoins (15).



- (1) : défaillance du $TNF\alpha$ sécrété par les kératinocytes :
 - par $\searrow$ sécrétion ou blocage
 - par fonctionnalité sélective $\nearrow$ sur Treg
- (2) : déséquilibre entre les 2 cytokines régulatrices du système lymphocytaire
- (3) : infiltration excessive de CTL, $\searrow$ Treg et $\nearrow$ CMH II
- (4) : destruction de la couche basale kératinocytaire

Schématisation du mécanisme cytokinique suspecté

L'initiation du LO est probablement induite par ces mécanismes de façon intriquée, avec l'appui de plusieurs autres cytokines inflammatoires (IL-1, IL-6, IL-8 etc.) (16). Ce processus auto-inflammatoire pourrait être facilité par l'interaction fonctionnelle entre les CTL et des mastocytes cutanés permettant l'entretien de la cytotoxicité (17,18). Il a été démontré une augmentation de ces cellules dans le tissu du LO, avec une dégranulation mastocytaire plus élevée (17).

Il existe un faible risque de transformation maligne du LO en carcinome épidermoïde (1 à 3 %). Il est donc recommandé de réaliser une surveillance de la lésion au moins annuelle par un spécialiste (19).

III. Classification du lichen oral :

Plusieurs classifications et définitions existent dans la littérature. La définition la plus consensuelle est celle définie par les critères modifiés 2003 de l'OMS. Cependant, cette définition ne tient pas compte de l'évolution fluctuante des aspects cliniques et histologiques du LO, inhérente à toute dermatose inflammatoire chronique (19). De plus, cette classification ne tient pas compte de l'étiologie des différentes formes de LO, ne distinguant pas en particulier les LO « induits ».

D'autres définitions nosologiques plus anciennes du LO incluent les critères 1978 de l'OMS (19) et la classification d'Ostman et al. (20). Les critères de 1978 ont pour désavantage une grande variabilité inter-observateur du fait d'une proposition variée de signes cliniques pouvant correspondre au lichen plan oral (LPO) (21).

La classification d'Ostman est non consensuelle, utilisée par plusieurs auteurs (22–24), basée sur les travaux d'Ostman et al. (20) qui reprennent les critères histologiques de l'OMS 1978 en nuancant les critères, distinguant le LPO d'une lésion lichénoïde orale (LLO) selon l'intensité des signes observées.

Ces différentes définitions ont grandement contribué à une hétérogénéité importante dans les études sur le LO et favorisé l'émergence de classifications confondables des lésions. Il existe d'autres définitions telles que celle utilisée par l'académie américaine de la pathologie orale et maxillo-faciale.(25)

Les recommandations françaises 2020 du GEMUB proposent trois entités distinctes du LO : lichen plan oral (LPO), lésion lichénoïde orale (LLO) et lésion lichénoïde orale induite (LLOI) (19). Selon cette nouvelle classification basée sur les critères OMS modifiés de 2003, le lichen plan oral est défini par des critères cliniques et histologiques typiques (19).

Lichen Oral	Aspects cliniques	Aspects histopathologiques	Facteur inducteur
LPO	Typique	Typique	Non
LLO	Typique	Compatible	Non
	Compatible	Typique	Non
	Compatible	Compatible	Non
LLOI	Typique	Typique	Oui
	Typique	Compatible	Oui
	Compatible	Typique	Oui
	Compatible	Compatible	Oui

Synthèse des définitions du lichen oral, GEMUB 2020

IV. LPO typique selon OMS 2003 / GEMUB :

1. Signes cliniques :

Le lichen oral « typique » correspond à une lésion d'aspect réticulée blanche bilatérale et symétrique. Cette lésion peut être associée à d'autres types de lésions (érosives, atrophiques, bulleuses ou en plaques), non nécessaires ni suffisantes pour le diagnostic de LPO si présentes isolément.

2. Signes histologiques :

La lésion correspond à un infiltrat cellulaire lymphocytaire en bande, limité à la partie superficielle du chorion, associé à une vacuolisation et une nécrose de l'assise épithéliale basale, et à une absence de dysplasie épithéliale. En présence de réticulations blanches typiques, la biopsie n'est pas systématiquement réalisée. Elle est recommandée en cas d'atypie, notamment pour le diagnostic différentiel d'une dermatite bulleuse auto-immune, suspectée en cas de bulle ou de gingivite érythémateuse diffuse.

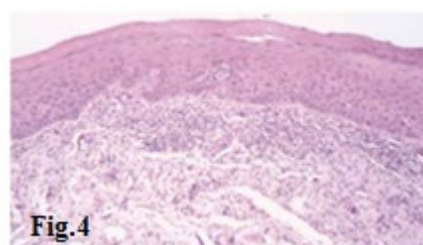
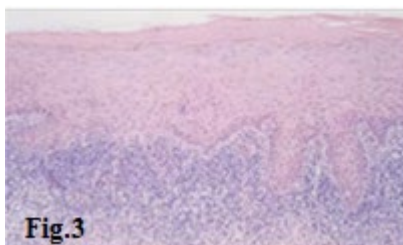
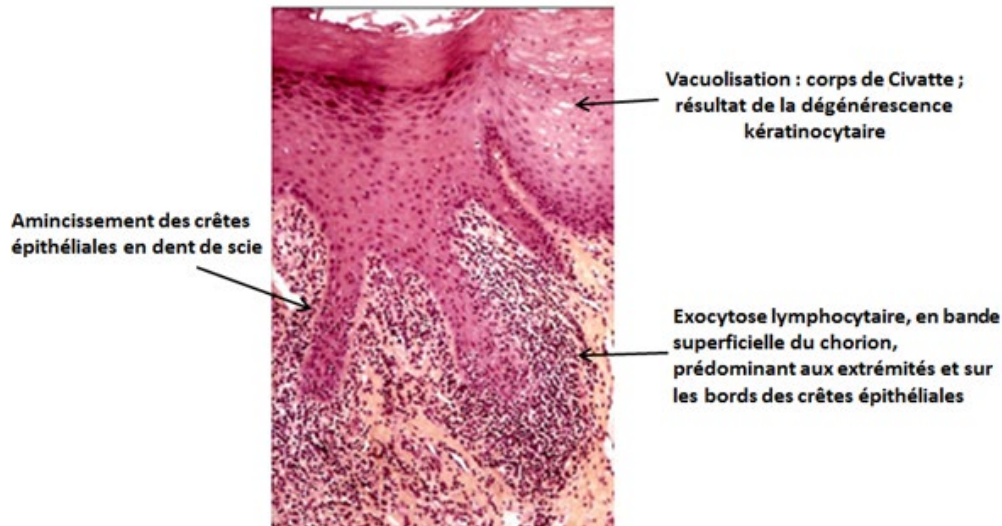


Figure 1 et 3 : photo d'un LPO typique, et de sa coupe histologique typique
Figure 2 et 4 : photo d'une forme érosive, et de sa coupe histologique compatible
(Collection Pr M. SAMIMI)



Annotation d'une coupe histologique d'un LPO, d'après Lombardi et al. (4)

L'histologie du lichen oral est liée à l'action cytotoxique des CTL de l'infiltrat sous épithélial, majoritairement des LCTD8+. Ils franchissent la membrane basale et induisent une destruction focale des assises épithéliales profondes, aboutissant à une vacuolisation, résultat de la dégénérescence kératinocytaire par apoptose, appelée encore corps de Civatte. Cette exocytose lymphocytaire prédomine sur les extrémités et les bords des crêtes épithéliales (4,19). La destruction kératinocytaire basale est compensée par un renouvellement cellulaire avec une maturation épithéliale normale, menant à des amincissements et des épaisseurs irrégulières granuleuses se traduisant cliniquement par des stries blanchâtres. Dans la forme atrophique, les crêtes épithéliales disparaissent.

Non réalisée en pratique, l'aspect typique en immunofluorescence directe est un dépôt épais de fibrinogène le long de l'assise basale (26,27). Des dépôts de fibrine sur la paroi des vaisseaux du tissu conjonctif sont également observés, probablement dû à l'excès local de cytokines. Une vasodilatation en résulte (27). Il existe un autre marqueur immuno-histochimique, la kératine 17 (K17) (28), présente dans les corps de Civatte, qui sont des corps colloïdes, indicateurs de rupture de la membrane basale et d'apoptose kératinocytaire (29).

V. LLO selon OMS 2003/ GEMUB :

La LLO correspond à toute lésion compatible avec un LPO mais ne remplissant pas strictement les critères cliniques et histologiques suscités.

1. LLOI :

La lésion lichénoïde orale induite (LLOI) est retenue en cas d'amélioration voire de régression après suppression du facteur inducteur, qui devrait être systématiquement recherché. Trois catégories de facteur sont proposées : de contact, médicamenteux et systémique. A titre

d'exemple, la maladie du greffon contre l'hôte (GVHD) est une cause systémique classique de LLOI, ainsi que le syndrome de Good et le lupus systémique. Les quatre médicaments les plus pourvoyeurs de LLOI sont : la méthyl-dopa, l'interféron alpha, l'imatinib, et l'infliximab (19).

2. LLOIC :

Les lésions lichénoïdes orales de contact (LLOIC) seraient essentiellement induites par le contact avec des matériaux dentaires métalliques ou non métalliques (19). Le matériau dentaire le plus souvent incriminé est l'amalgame dentaire. Dans la littérature, une importante hétérogénéité est observée dans la définition de cette lésion, avec des signes cliniques et histologiques non consensuels.

VI. LLOIC au matériel dentaire :

Les arguments évocateurs selon le GEMUB sont une relation topographique directe complète ou partielle avec le matériau dentaire, une absence ou mauvaise réponse aux traitements du lichen oral, et des tests épicutanés positifs aux constituants des matériaux dentaires. A contrario, un lichen gingival érosif isolé ou l'association du LO à une atteinte extra-orale (cutanée, génitale...) n'orientent pas vers une LLOIC (19).

1. Classification proposée par le GEMUB :

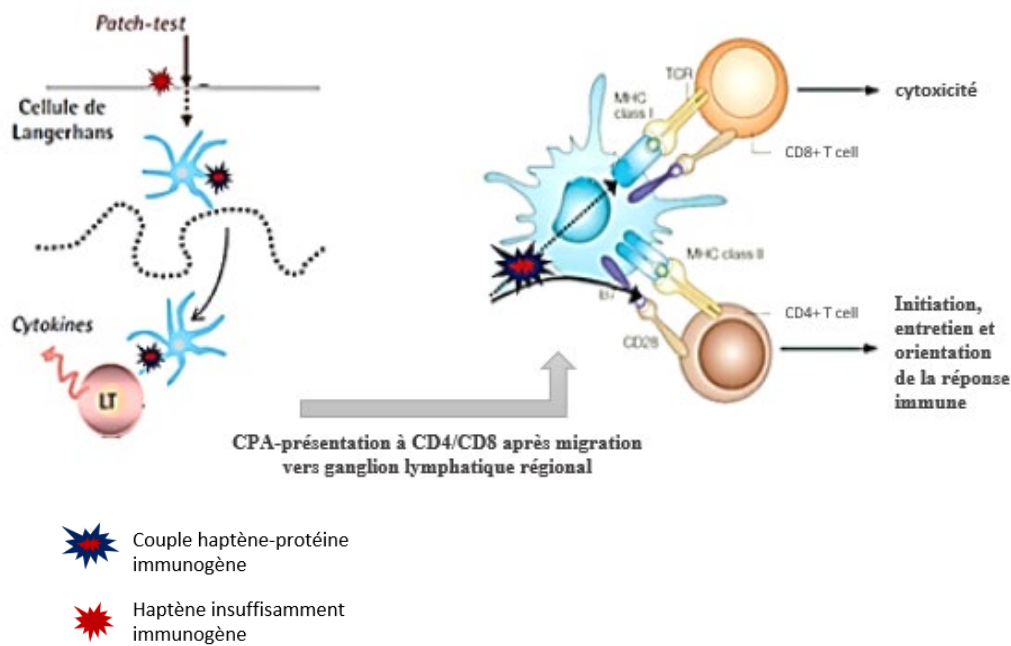
La LLOIC au matériel dentaire est classée en trois groupes sur la base de la topographie des lésions par rapport aux matériaux : limitée à la zone en contact direct (groupe I), dépasse la zone de contact (groupe II) et à distance du matériel dentaire (groupe III) (19). A noter que de multiples répartitions et combinaisons de termes variés sont retrouvées dans la littérature telles que : contact occasionnel ou constant (30), contact exclusivement limité au matériel dentaire ou avec au moins une lésion à distance du matériel (9), lésions adjacentes au matériel (31,32) etc.

La bilatéralité des LLOIC pourrait être favorisée par la diffusion des allergènes par la salive et l'absorption par la muqueuse orale à distance du matériel dentaire incriminé (22).

2. Hypothèses étiologiques :

a) Allergie de contact :

Cette hypothèse est privilégiée, impliquant un mécanisme d'hypersensibilité retardée. Afin d'étayer cette hypothèse, les patch tests constituent un outil d'investigation majeur. Le principe est la réexposition cutanée aux molécules suspectées. Pour permettre une meilleure diffusion à travers la barrière cutanée, l'allergène est placé pendant 48h, généralement à la partie supérieure du dos, sous une chambre occlusive neutre (33).



‘‘Physiopathologie cellulaire d’une hypersensibilité retardée type IV’’, schéma modifié (34)

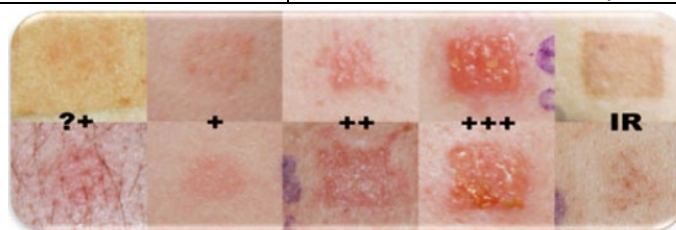
La molécule testée est souvent un haptène, une substance non immunogène seule en raison de sa très petite taille (33) qui s’associe à une molécule porteuse pour former le couple haptène-protéine constituant l’allergène. Ce dernier est pris en charge par les cellules de Langerhans de l’épiderme (cellules dendritiques) (35,36), qui présentent l’haptène d’une part aux LT CD8+, en association avec des molécules HLA de classe I, molécule présentatrice d’antigène, et d’autre part aux LT CD4+ en association avec des molécules HLA de classe II. Les LT activés prolifèrent et se différencient alors en LT effecteurs et en LT « mémoires ». Cette première étape est asymptomatique.

En cas de réintroduction de l’antigène, les LT effecteurs migrent vers l’épiderme, suivis de monocytes et de macrophages (35), libérant des produits lytiques responsables de lésions tissulaires. Dans le cas d’une LLOI par contact à un matériel dentaire, un délai de plusieurs mois serait nécessaire après la mise en place du matériel. De façon générale, les LT résidents mémoires (Trm) persistent à long terme dans le tissu lésé sans recirculer dans l’organisme. Une accumulation des Trm est observée dans le tissu exposé de façon répétée à un antigène spécifique (37) et leur nombre est proportionnel à la fréquence d’exposition locale à cet allergène. Leur nombre décroît progressivement pendant au moins 12 mois (37) après éviction de l’allergène. Ceci pourrait expliquer la régression lente de la LLOIC lors du retrait du matériel dentaire incriminé. En corrélation avec ce mécanisme d’hypersensibilité retardée

suspectée dans les LLOIC, des kératinocytes HLA-DR positifs, exprimant le CMHII, et des cellules de Langherans CD1 positives étaient significativement plus nombreuses dans la muqueuse orale (épithélium et tissu conjonctif) des patients en cas de sensibilisation aux sels de mercure (composants relargués par les amalgames), et quasi inexistantes en l'absence de sensibilisation. (23)

La lecture des patchs tests est réalisée classiquement à 48h et 72h et/ou 96h selon les recommandations ICDRG (International Contact Dermatitis Research Group). Certaines molécules nécessitent une relecture plus tardive à J7 (33).

Résultat	Interprétation	Réaction cutanée
IR	Douteux	Petite macule érythémateuse, ≠ résultat positif
+	Positif	Erythème, infiltration +/- papule
++	Positif fort	Erythème, infiltration, papules, vésicules
+++	Positif très fort	Confluence des vésicules, bulles ;
NT	Non testé	
IR	Irritant, faux positif	Effet savon ; test pustuleux témoin d'une irritation non spécifique



Critères de lecture des patchs tests selon ICDRG (38)

Certains résultats faussement négatifs pourraient être expliqués par la physiopathologie cellulaire des Trm, majoritairement localisés dans les sites de sensibilisation, et la réalisation des tests épicutanés à distance de ces sites. (37)

Les principales limitations des patch tests dans l'exploration d'une hypersensibilité orale sont la capacité d'absorption plus élevée par la barrière muqueuse par rapport à la barrière cutanée, la réalisation des tests à distance du site lésé, sur peau saine. La différentielle des conditions environnementales de ces deux milieux, et l'impossibilité de reproduire les mêmes éléments environnementaux sur peau saine, pourraient limiter la fiabilité de ces tests.

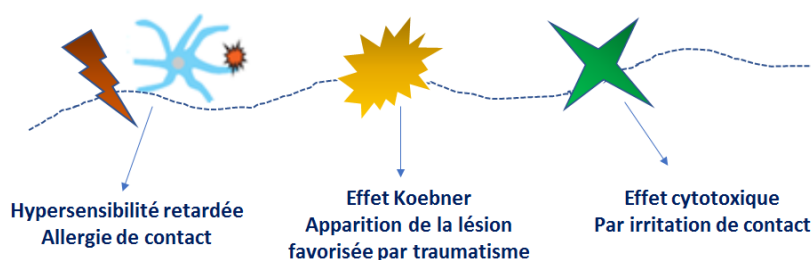
Le recours aux patch tests dans la prise en charge du LO restent jusqu'à ce jour très controversé en raison de ces limitations et des résultats contradictoires rapportés dans les différentes revues de la littérature (39–42).

b) Cytotoxicité non spécifique :

Le plus souvent rapportée en présence de matériaux dentaires métalliques , la cytotoxicité non spécifique pourrait être principalement à l'origine de la physiopathologie de LLOIC (43). La présence de métaux dans la muqueuse orale entraînerait l'afflux de CTL responsable de l'endommagement de la muqueuse orale, sans hypersensibilité retardée ni allergie de contact à ces métaux.

c) Effet Koebner :

Ce phénomène isolé sans hypersensibilité associée, apparaissant à la suite d'une effraction traumatique par le matériel dentaire, est également évoqué (44). Il est observé dans certaines dermatoses, tel que le lichen plan cutané, facilitant l'émergence d'une lésion sur une zone saine, après traumatisme, chez une personne déjà porteuse ou susceptible d'avoir cette pathologie. L'insertion de matériel dentaire ne serait alors que le facteur accélérateur d'apparition de la maladie.



Hypothèses étiologiques de la LLOIC au matériel dentaire

3. Indications au retrait du matériel :

Il n'est pas encore clairement recommandé de retirer le matériel dentaire en cas de LLOIC. En fonction de la topographie de la lésion, l'impact constaté serait variable. (39–41).

Rahat et al. ont rapporté dans leur revue systématique un taux de guérison complète à 64,8% chez les patients ayant des lésions de LO en contact avec un matériel dentaire, et seulement 9% chez les patients ayant des lésions de LO sans lien topographique avec un matériel dentaire. Cependant, cette revue a inclus des études ouvertes sans groupe contrôle, sans déterminer de risque relatif lié à la guérison clinique parmi les patients ayant eu un retrait du matériel et les patients n'ayant pas eu de retrait. Le principal facteur de confusion est la résolution spontanée de la lésion, pouvant coïncider avec le retrait du matériel.

VII. Restauration et matériel dentaire :

La restauration dentaire consiste à remplacer intégralement ou partiellement par obturation et/ou à traiter des dents manquantes ou endommagées afin de rétablir le bon fonctionnement de

la denture. Cette dernière est le plus souvent endommagée par la maladie carieuse (45). Il existe différents matériaux d'obturation et de restauration dentaire soumis à la réglementation des dispositifs médicaux.

Amalgame dentaire	Matériau détaillé plus bas.
Résine composite	Principal matériau d'obturation alternatif aux amalgames. Pâte polymère acrylique et de particules de quartz, silice, zirconium. Initialement destinée aux dents antérieures avec extension secondaire aux dents postérieures.
Verre (ciment) ionomères	Pâte de particules minérales et de poudre riche en fluor ; obturation privilégiée des petites cavités, et pour les enfants.
Matériaux hybrides	Alliage de résines composites avec verre ionomère, des céramiques avec polymères, de résine et verre ionomère, nouveaux matériaux tels que ormocers (<i>or ganically modified ceramic</i>).

1. Amalgame dentaire :

Les amalgames dentaires sont utilisés depuis plus d'un siècle et demi. Les premières restaurations dentaires par amalgame datent de 1831. L'amalgame classique, appelé également à tort 'plombage', est composé à 50% de mercure métallique, et de 50% d'alliage de poudre métallique essentiellement composée des 3 métaux suivants : argent entre 40-70%, étain entre 12-30% et cuivre entre 12-24%. (45,46). Elle peut également contenir du zinc et d'autres traces métalliques (palladium, nickel, béryllium, indium, platine, etc.) (47) à des pourcentages très aléatoires et non révélés par le fabricant.

L'usage de l'amalgame dentaire au niveau mondial baisse progressivement depuis plusieurs années, notamment depuis la diminution et la prévention des caries dentaires et la création de matériaux de restauration dentaire plus performants, tels que les résines composites, les inlays-onlays, et les verres ionomères. En France, l'indice carieux a été divisé par 3,4 entre 1987 et 2006 chez les enfants de 12 ans, chutant de 4,20 à 1,25 (48). Les amalgames dentaires constituent cependant l'utilisation de mercure la plus importante qui subsiste dans l'UE en 2020. Une restriction des amalgames dentaires a été mise en place dans les pays nordiques tel que la Suède, le Danemark, l'Allemagne, et une interdiction en Norvège. Toutefois, ce matériau reste populaire dans certains pays (42). Le recours à l'amalgame en dentisterie conservatrice reste d'actualité en France, en raison de la résistance et de la longévité attendues de ce matériau, jusqu'à 10 à 30 % des obturations dentaires (49). D'après une enquête ANSM en 2015, la

distribution des porteurs d'amalgames se déplace vers les classes d'âges plus élevées grâce au développement des matériaux alternatifs sans mercure.

2. Composés mercuriels :

a) Mercure métallique :

Anciennement appelé "vif-argent", le mercure à l'état simple est argenté brillant, seul métal existant à l'état liquide en conditions atmosphériques ordinaires. Sa densité élevée facilite son alliage avec de nombreux métaux (50). Il existe sous différentes formes, selon son degré d'oxydation, n'ayant pas la même toxicité (49).

b) Différentes formes :

Forme élémentaire = métallique (Hg ⁰)	Absorption principale par voie respiratoire, sous forme de vapeur, en milieu professionnel lors des processus de fabrication (51), plus rarement par voie cutanée et digestive. Forme non oxydée à l'air sec, mais en cas d'humidité, notamment dans la cavité orale, avec formation de composés mercuriels inorganiques (ammoniated mercury, chloride mercury).
Forme inorganique = composés mercurieux = sels sous forme ionisée Hg ⁺ et Hg ²⁺	Forme principalement issue de l'oxydation du Hg. Principale source dans la population générale : restaurations par amalgames dentaires.
Forme organique = composés mercuriques	Issue d'une combinaison du Hg ⁰ ou du Hg inorganique avec un carbone, facilitant son absorption intestinale. Principal composé mercuriel organique = méthyl mercure (CH ₃ Hg ⁺), connu pour sa considérable toxicité.

c) Méthyl mercure :

En dehors de la dentisterie, le méthyl mercure est surtout connu pour sa nocivité neurologique. Il est impliqué dans la catastrophe sanitaire de la baie de Minamata au Japon, par contamination de ses eaux entre les années 1930 à 1960 par une usine pétro chimique (52). L'intoxication au mercure, appelé syndrome de Minamata ou hydrargyrisme, est découverte et décrite pour la première fois à la fin des années 50, avec un tableau neurologique sévère des nouveau-nés ayant souffert de microcéphalie, paraparésie spastique, infirmité motrice et retard mental (53). Les adultes ont également été touchés, sous forme de syndrome confusionnel et d'encéphalopathie.

Des atteintes rénales étaient également observées notamment à type de néphrite glomérulaire (54) Au total, au moins 50 000 personnes, atteintes dans une certaine mesure, sont victimes de cet incident. (51). En 2021, le mercure est encore responsable de 250 000 déficiences intellectuelles mondiales par an (55).

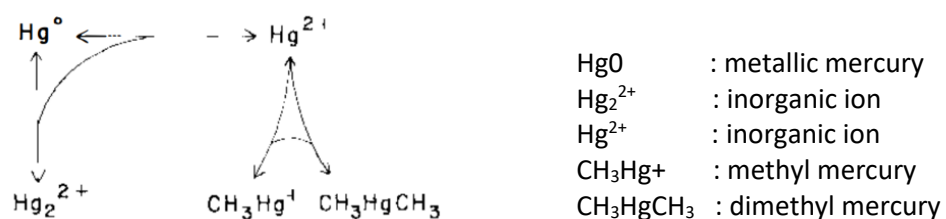
De façon plus générale, la consommation de fruits de mer, notamment de poissons et de thon en conserve, est la principale source d'exposition humaine au mercure (56). Dans le milieu aquatique, contenant naturellement ce métal, mais également contaminé par les rejets humains, le méthyl mercure prédomine (57). Cette forme mercurique est présente dans les poissons par phénomène de bioaccumulation (concentration plus forte que dans l'environnement) et de bioamplification (les grands poissons prédateurs ont généralement une teneur en méthyl mercure plus forte, par prédation de petits poissons ayant ingéré des planctons riches en mercure). (51)

d) Impact environnemental :

La charge polluante anthropique et industrielle du mercure catégorisent ce métal comme l'un des dix produits chimiques ou groupes de produits préoccupant pour la santé publique, selon l'OMS. En moyenne, l'amalgame dentaire contient 1g de mercure métallique (58). Un relargage continu du mercure est décrit sous forme de sels inorganiques et de vapeur (42), essentiellement lors de la pose et la dépose de l'amalgame, et favorisée par certaines conditions physiques : mastication répétée par chewing-gum, friction par bruxisme, prise de boissons chaudes, brossage etc.

e) Sensibilisation orale :

Il a été démontré par technique d'auto-métallographie que la muqueuse normale et lésée juxtaposée aux amalgames pouvait absorber du mercure : des traces étaient présentes dans le lysosome de macrophages et fibroblastes des tissus conjonctifs sous-jacents (59). Les particules métalliques formeraient un haptène après liaison avec une protéine de surface des kératinocytes, capable d'induire une sensibilisation (60). La sensibilisation à un composé mercuriel n'implique pas une sensibilisation à tous ses composés ni au mercure métallique (61).



“Transformation of mercury” (62)

4. Autres composés métalliques :

Une sensibilisation à d'autres métaux, constitutifs d'alliages dentaires métalliques, est également observée. Rahat et al. ont rapporté une prévalence des patch tests positifs aux métaux d'amalgame (cuivre, palladium, argent, étain, zinc) de 30% chez les patients ayant une LLOIC, et une positivité plus faible pour le nickel, l'or, le cobalt, et le chrome. La sensibilisation aux composés mercuriels était la plus prépondérante, à 77,7% (63).

5. Corrosion métallique :

Tout alliage métallique subit progressivement avec le temps un phénomène de corrosion. Ce phénomène est la traduction de l'interaction de la surface d'un matériau avec son environnement. Les différents métaux de l'amalgame dentaire sont considérés comme étant au contact du même électrolyte, le fluide salivaire. Les amalgames constituent les alliages et les matériaux métalliques de restaurations dentaires les plus corrodables dans le milieu buccal. (64,65). Ce mécanisme aboutit à une ionisation de l'amalgame et un relargage d'ions métalliques dans la cavité buccale. Une partie des ions métalliques inorganiques relargués est transformée en composés mercuriels organiques. Ces changements électro chimiques seraient expliqués par plusieurs mécanismes.

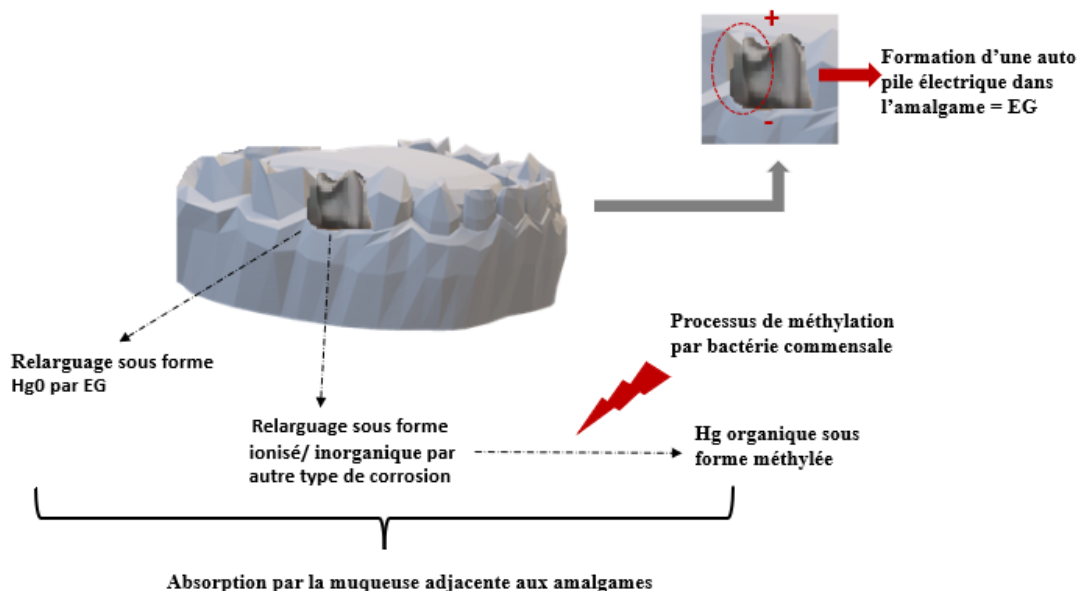
a) Biométhylation:

C'est un processus biotique in situ : les bactéries commensales de la cavité orale transformeraient le mercure relargué sous forme inorganique en composé organique par méthylation. (66) Ces bactéries de la microflore sont essentiellement des Streptocoques non groupables (*mitis*, *mutans*, *sanguis*). *S. mutans* est notamment impliqué dans la formation de carie et de plaque dentaire.

b) Processus d'électro-galvanisme :

Le processus d'électro-galvanisme (EG) buccale est également à l'origine d'un ensemble de mécanismes électrochimiques d'ionisation des pièces métalliques en bouche, sous l'effet d'une auto-pile électrique. Cette forme de corrosion de type électrochimique se produit en milieu humide, au contact du fluide salivaire. L'EG est un micro courant à basse tension induit par l'interaction des métaux sous l'effet de la salive. Le métal le plus concerné est l'étain, qui est libéré par corrosion sous forme de sel d'étain. A contrario, le métal le moins réactif est l'or, provoquant la corrosion de tout autre métal moins noble. Par conséquent, l'association des métaux précieux et non précieux dans une même cavité buccale est déconseillée (67). Le cuivre et le zinc sont d'autres principaux produits de corrosion des amalgames (64). Le mercure est quant à lui libéré sous forme élémentaire (métallique). L'EG devrait être suspecté en cas de

lichen oral associé à une corrosion d'amalgames, de bimétallisme et/ou d'or au sein du matériel dentaire (67). Il induirait également une modification du système immunitaire de la cavité orale, réversible au retrait du matériel dentaire (68).



Schématisation des processus électro-chimiques sur matériel dentaire métallique

VIII. Matériel dentaire non métallique :

Les LLOIC induites par des restaurations dentaires non métalliques tels que les acrylates sont exceptionnelles compte tenu du caractère polymérisé de ce matériau, non pourvoyeur de sensibilisation. Les résines acryliques sont des résines thermoplastiques au nombre de quatre dans l'industrie dentaire : le méthylméthacrylate, le triéthylène glycol diméthacrylate, l'éthylène glycol diméthacrylate et l'éthylène diméthacrylate. Les isomères, potentiellement allergisants, sont quasi inexistantes en fin de processus de polymérisation (69).

L'allergie professionnelle émergente des acrylates est surtout rapportée chez les prothésistes et techniciens au contact des matériaux lors du processus de fabrication. Il s'agit notamment de manifestations respiratoires telles que l'asthme et la rhinite, et cutanées à type de dermatite de contact.

L'allergie orale aux résines composites est exceptionnelle, due à des résidus monomères. Une atteinte buccale à type de stomatite allergique a été rapportée, sous forme d'œdème érythémateux diffus, parfois associé à des lésions érosives ou vésiculeuses au contact de la prothèse (70,71). La réaction lichénoïde aux acrylates n'a quant à elle pas encore été décrite.

D'autres allergies orales sont retrouvées dans la littérature telles que la stomatite allergique à l'eugénol (72). Il s'agit d'un allergène utilisé en dentisterie comme antiseptique, matériau d'obturation et de pack parodontal (pansement parodontal).

Jusqu'à ce jour, il n'a pas été rapporté d'allergie orale ni de LLOIC aux verres ionomères.

IX. Rationnel de cette étude :

La place des patch tests cutanés dans la décision thérapeutique et la prise en charge d'une LLOIC au matériel dentaire reste encore indéterminée, avec des conclusions contradictoires selon les auteurs. Le retrait des amalgames dentaires en fonction de la relation topographique avec la lésion est suggéré dans la littérature, permettant la régression des symptômes. Les revues systématiques ont jusqu'à présent évalué le retrait des amalgames dentaires uniquement, sans étudier les autres matériaux dentaires, notamment les matériaux non métalliques. Elles n'ont pas comparé les groupes de patients ayant eu un retrait de matériel et les groupes de patients n'ayant pas eu de retrait de matériel. Ces études ont de plus considéré la guérison clinique comme étant une résolution partielle ou totale des signes sans tenir compte des fluctuations de cette pathologie ni des périodes de quiescence distinctes d'une guérison complète. Aucune méta-analyse n'est par ailleurs retrouvée dans la littérature à ce sujet.

Cette revue systématique avec méta-analyse a pour objectif d'évaluer l'effet clinique de tout type de retrait du matériel dentaire en présence d'un lichen oral, unique ou multiple, toute localisation confondue dans la cavité buccale, avec ou sans patch test cutané préalable, en comparaison à des patients qui n'avaient pas de retrait de matériel.

REFERENCES

1. Rabelais : Le Tiers Livre – Société française de Littérature générale et comparée.
2. Gupta S, Jawanda MK. Oral Lichen Planus: An Update on Etiology, Pathogenesis, Clinical Presentation, Diagnosis and Management. *Indian J Dermatol.* 2015;60(3):222-9.
3. Black MM. The pathogenesis of lichen planus. *Br J Dermatol.* mars 1972;86(3):302-5.
4. Lombardi T, Küffer R. Concept actuel du lichen plan oral. Le diagnostic facile au début, peut devenir très difficile dans les lichens anciens. *Presse Médicale.* 1 févr 2016;45(2):227-39.
5. Radochová V, Koberová Ivančáková R, Heneberk O, Slezák R. The Characteristics of Patients with Oral Lichen Planus and Malignant Transformation—A Retrospective Study of 271 Patients. *Int J Environ Res Public Health.* janv 2021;18(12):6525.
6. Das S. Lichen plan [Internet]. Harvard Medical School; Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/troubles-dermatologiques/psoriasis-et-dermatoses-desquamantes/lichen-plan>
7. Mamet M. Lésions de la muqueuse buccale : clinique et traitement [Sciences pharmaceutiques]. 2021.
8. Roopashree MR, Gondhalekar RV, Shashikanth MC, George J, Thippeswamy SH, Shukla A. Pathogenesis of oral lichen planus – a review. *J Oral Pathol Med.* 2010;39(10):729-34.
9. Henriksson E, Mattsson U, Håkansson J. Healing of lichenoid reactions following removal of amalgam. A clinical follow-up. *J Clin Periodontol.* avr 1995;22(4):287-94.
10. Mansar B. Le point actuel sur l'étiopathogénie du lichen plan buccal [Sciences du Vivant]. 2012.
11. Roopashree MR, Gondhalekar RV, Shashikanth MC, George J, Thippeswamy SH, Shukla A. Pathogenesis of oral lichen planus--a review. *J Oral Pathol Med Off Publ Int Assoc Oral Pathol Am Acad Oral Pathol.* nov 2010;39(10):729-34.
12. Mouquet H. Le rôle de l'autoantigène dans les maladies auto-immunes : étude de la desmoglérine 1 au cours des pemphigus.
13. Sugerman PB, Savage NW, Walsh LJ, Zhao ZZ, Zhou XJ, Khan A, et al. The Pathogenesis of Oral Lichen Planus. *Crit Rev Oral Biol Med.* 1 juill 2002;13(4):350-65.
14. Mansar B. Le point actuel sur l'étiopathogénie du lichen plan buccal. :138.
15. Pezelj-Ribaric S, Prso IB, Abram M, Glazar I, Brumini G, Simunovic-Soskic M. Salivary levels of tumor necrosis factor-alpha in oral lichen planus. *Mediators Inflamm.* avr 2004;13(2):131-3.
16. Rhodus NL, Cheng B, Ondrey F. Th1/Th2 cytokine ratio in tissue transudates from patients with oral lichen planus. *Mediators Inflamm.* 2007;2007:19854.
17. Vadivel JK, Govindarajan M, Somasundaram E, Muthukrishnan A. Mast cell expression in oral lichen planus: A systematic review. *J Investig Clin Dent [Internet].* nov 2019 [cité 1 mars 2022];10(4). Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jicd.12457>
18. Zhao ZZ, Savage NW, Sugerman PB, Walsh LJ. Mast cell/T cell interactions in oral lichen planus: Mast cells and T cells in OLP. *J Oral Pathol Med.* avr 2002;31(4):189-95.

19. Campana F, Lan R, Girard C, Rochefort J, Le Pelletier F, Leroux-Villet C, et al. French guidelines for the management of oral lichen planus (excluding pharmacological therapy). *Ann Dermatol Venereol*. 5 juill 2021;S0151-9638(21)00052-1.
20. Ostman PO, Anneroth G, Skoglund A. Amalgam-associated oral lichenoid reactions. Clinical and histologic changes after removal of amalgam fillings. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. avr 1996;81(4):459-65.
21. GEMUB. Recommandations pour la prise en charge du lichen oral - Argumentaire. 2020.
22. Laine J, Kalimo K, Happonen RP. Contact allergy to dental restorative materials in patients with oral lichenoid lesions. *Contact Dermatitis*. mars 1997;36(3):141-6.
23. Laine J, Konttinen YT, Beliaev N, Happonen RP. Immunocompetent cells in amalgam-associated oral lichenoid contact lesions. *J Oral Pathol Med Off Publ Int Assoc Oral Pathol Am Acad Oral Pathol*. mars 1999;28(3):117-21.
24. Dunsche A, Kastel I, Terheyden H, Springer ING, Christophers E, Brasch J. Oral lichenoid reactions associated with amalgam: improvement after amalgam removal. *Br J Dermatol*. janv 2003;148(1):70-6.
25. Rotaru DI, Sofineti D, Bolboacă SD, Bulboacă AE. Diagnostic Criteria of Oral Lichen Planus: A Narrative Review. *Acta Clin Croat*. sept 2020;59(3):513-22.
26. Kolde G, Wesendahl C, Stein H, Reichart PA. Oral lichen planus: diagnostic immunofluorescence testing on routine histological material. *Br J Dermatol*. févr 2003;148(2):374-6.
27. Kale A, Shirol PD, Naik V. Fibrinogen Demonstration in Oral Lichen Planus: An Immunofluorescence Study on Archival Tissues. *J Contemp Dent Pract*. oct 2015;16(10):824-8.
28. Abé T, Kitagawa N, Yoshimoto S, Maruyama S, Yamazaki M, Inai T, et al. Keratin 17-positive Civatte bodies in oral lichen planus—distribution variety, diagnostic significance and histopathogenesis. *Sci Rep*. 3 sept 2020;10(1):14586.
29. Pranay T, Kumar AS, Seema C. Civatte bodies: A diagnostic clue. *Indian J Dermatol*. 7 janv 2013;58(4):327.
30. Lind PO, Hurlen B, Lyberg T, Aas E. Amalgam-related oral lichenoid reaction. *Scand J Dent Res*. oct 1986;94(5):448-51.
31. Pezelj-Ribarić S, Prpić J, Miletić I, Brumini G, Soskić MS, Anić I. Association between oral lichenoid reactions and amalgam restorations. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. nov 2008;22(10):1163-7.
32. Ibbotson SH, Speight EL, Macleod RI, Smart ER, Lawrence CM. The relevance and effect of amalgam replacement in subjects with oral lichenoid reactions. *Br J Dermatol*. mars 1996;134(3):420-3.
33. Johansen J, Aalto-Korte K, Agner T, Andersen K, Bircher A, Bruze M, et al. European Society of Contact Dermatitis guideline for diagnostic patch testing - Recommendations on best practice. *Contact Dermatitis*. 14 juill 2015;73.
34. Revêtement cutané. Elsevier-Masson. 2020. Chap.12. (Techniques d'exploration).
35. Revue générale des troubles allergiques et atopiques - Immunologie; troubles allergiques.

36. Justiz Vaillant AA, Zulfiqar H, Ramphul K. Delayed Hypersensitivity Reactions. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cité 20 mars 2022]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519023/>
37. Lefevre M-A, Nicolas J-F, Vocanson M, Nosbaum A. Rôle des lymphocytes T résidents mémoires dans la physiopathologie des eczémas allergiques de contact. *Rev Fr Allergol*. 1 mars 2021;61(2):108-13.
38. Spiewak R. Patch Testing for Contact Allergy and Allergic Contact Dermatitis. *Open Allergy J*. 22 juill 2008;1(1):42-51.
39. Cobos-Fuentes M-J, Martínez-Sahuquillo-Márquez A, Gallardo-Castillo I, Armas-Padrón J-R, Moreno-Fernández A, Bullón-Fernández P. Oral lichenoid lesions related to contact with dental materials: a literature review. *Med Oral Patol Oral Cirugia Bucal*. 1 oct 2009;14(10):e514-520.
40. Issa Y, Brunton PA, Glenn AM, Duxbury AJ. Healing of oral lichenoid lesions after replacing amalgam restorations: a systematic review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. nov 2004;98(5):553-65.
41. Rahat S, Kashetsky N, Bagit A, Sachdeva M, Lytvyn Y, Mufti A, et al. Can We Separate Oral Lichen Planus from Allergic Contact Dermatitis and Should We Patch Test? A Systematic Review of Chronic Oral Lichenoid Lesions. *Dermat Contact Atopic Occup Drug*. 1 juin 2021;32(3):144-50.
42. McParland H, Warnakulasuriya S. Oral Lichenoid Contact Lesions to Mercury and Dental Amalgam—A Review. *J Biomed Biotechnol*. 24 juill 2012;2012:e589569.
43. Loon LAJ, Elsas PW, Bos JD, ten Harkel-Hagenaar HC, Krieg SR, Davidson CL. T-lymphocyte and Langerhans cell distribution in normal and allergically induced oral mucosa in contact with nickel-containing dental alloys. *J Oral Pathol Med*. mars 1988;17(3):129-37.
44. Anitua E, Piñas L, Escuer-Artero V, Fernández RS, Alkhraisat MH. Short dental implants in patients with oral lichen planus: a long-term follow-up. *Br J Oral Maxillofac Surg*. avr 2018;56(3):216-20.
45. Les amalgames dentaires - Ministère des Solidarités et de la Santé [Internet]. [cité 15 févr 2022]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/autres-produits-de-sante/dispositifs-medicaux/article/les-amalgames-dentaires>
46. Bharti R, Wadhwani KK, Tikku AP, Chandra A. Dental amalgam: An update. *J Conserv Dent JCD*. 2010;13(4):204-8.
47. Dental Amalgam - an overview | ScienceDirect Topics [Internet]. [cité 20 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/dental-amalgam>
48. Tenenbaum A, Sarric M, Bas AC, Toledo R, Descroix V, Azogui-Levy S. Consultations pour urgence bucco-dentaire chez les enfants : étude rétrospective en Île-de-France. *Rev Dépidémiologie Santé Publique*. 1 févr 2020;68(1):17-24.
49. Baras A. Retour vers le mercure avec Esteban [Internet]. *L'Information Dentaire*. 2021 [cité 14 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.information-dentaire.fr/actualites/retour-vers-le-mercure-avec-esteban/>
50. König C. Physique et chimie du mercure, ce métal liquide : symbole, isotopes... [Internet]. *Futura*. [cité 15 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.futura-sciences.com/sciences/dossiers/matiere-tout-savoir-mercure-698/page/2/>

51. Mercure et santé [Internet]. [cité 14 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/mercury-and-health>
52. UNEP. La convention de Minamata sur le mercure : trois années de protection de la santé humaine et de l'environnement [Internet]. 2020. Disponible sur: www.unep.org/fr/actualites-et-recits/recit/la-convention-de-minamata-sur-le-mercure-trois-annees-de-protection-de
53. Orphanet. Maladie de Minamata.
54. Bensefa-Colas L, Andujar P, Descatha A. [Mercury poisoning]. *Rev Médecine Interne*. juill 2011;32(7):416.
55. Liu M, Zhang Q, Maavara T, Liu S, Wang X, Raymond PA. Rivers as the largest source of mercury to coastal oceans worldwide. *Nat Geosci*. sept 2021;14(9):672-7.
56. L'UE protège les citoyens contre la toxicité du mercure et ouvre la voie à une action mondiale [Internet]. European Commission - European Commission. [cité 14 févr 2022]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/fr/IP_17_1345
57. Teneur en mercure dans quelques poissons de consommation courante. :10.
58. Techno-Science.net. Intoxication au mercure - Le mercure dans la vie quotidienne [Internet]. Disponible sur: <https://www.techno-science.net/glossaire-definition/Intoxication-au-mercure-page-2.html>
59. Bolewska J, Holmstrup P, Møller-Madsen B, Kenrad B, Danscher G. Amalgam associated mercury accumulations in normal oral mucosa, oral mucosal lesions of lichen planus and contact lesions associated with amalgam. *J Oral Pathol Med*. 1990;19(1):39-42.
60. Thornhill MH, Pemberton MN, Simmons RK, Theaker ED. Amalgam-contact hypersensitivity lesions and oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. mars 2003;95(3):291-9.
61. Issa Y, Duxbury AJ, Macfarlane TV, Brunton PA. Oral lichenoid lesions related to dental restorative materials. *Br Dent J*. 26 mars 2005;198(6):361-6; discussion 549; quiz 372.
62. Summers AO, Silver S. Microbial Transformations of Metals. *Annu Rev Microbiol*. oct 1978;32(1):637-72.
63. Rahat S, Kashetsky N, Bagit A, Sachdeva M, Lytvyn Y, Mufti A, et al. Can We Separate Oral Lichen Planus from Allergic Contact Dermatitis and Should We Patch Test? A Systematic Review of Chronic Oral Lichenoid Lesions. *Dermat Contact Atopic Occup Drug*. 1 juin 2021;32(3):144-50.
64. Payen A. L'électrogalvanisme buccal: une histoire de pile. :90.
65. Université Médicale Société Francophone de Biomatériaux Dentaires. Les amalgames [Internet]. 2009. Disponible sur: <http://campus.cerimes.fr/odontologie/enseignement/chap9/site/html/cours.pdf>
66. Leisteuvo J, Leisteuvo T, Helenius H, Pyy L, Osterblad M, Huovinen P, et al. Dental amalgam fillings and the amount of organic mercury in human saliva. *Caries Res*. juin 2001;35(3):163-6.
67. Frikha F, Bahloul E, Sellami K, Boudaya S, Amouri M, Turki H. Électrogalvanisme oral : une entité négligée. *Ann Dermatol Vénéréologie*. 1 déc 2018;145(12, Supplément):S140.

68. Podzimek S, Tomka M, Sommerova P, Lyuya-Mi Y, Bartova J, Prochazkova J. Immune markers in oral discomfort patients before and after elimination of oral galvanism. *Neuro Endocrinol Lett*. 2013;34(8):802-8.
69. Thanyavuthi A, Boonchai W, Kasemsarn P. Amalgam Contact Allergy in Oral Lichenoid Lesions. *Dermat Contact Atopic Occup Drug*. août 2016;27(4):215-21.
70. Bishop S, Roberts H. Methacrylate perspective in current dental practice. *J Esthet Restor Dent*. oct 2020;32(7):673-80.
71. Lamia K. Allergènes en chirurgie bucco-dentaire. *Med Buccale Chir Buccal*. 2012;109-18.
72. Bui TNPT, Mose KF, Andersen F. Eugenol allergy mimicking burning mouth syndrome. *Contact Dermatitis*. janv 2019;80(1):54-5.

Résumé en français :

Introduction – Le lichen oral (LO) est une pathologie buccale chronique inflammatoire et multifactorielle dont le diagnostic repose sur des critères cliniques et histologiques définis par l'organisation mondiale de la santé (OMS). Les amalgames dentaires sont les facteurs les plus pourvoyeurs de lésions lichénoïdes orales induites par contact (LLOIC). A ce jour, les indications de retrait du matériel dentaire chez des patients ayant un LO, avec notamment la réalisation préalable de tests cutanés allergologiques, restent controversées.

Objectif – L'objectif principal de cette revue systématique avec méta-analyse était d'évaluer le risque relatif de guérison clinique du LO après retrait de tout type de matériel dentaire, en comparaison à des patients qui n'avaient pas de retrait de matériel. L'objectif secondaire était d'évaluer, parmi les patients ayant eu un retrait de matériel, le risque relatif de guérison clinique du LO en fonction des tests cutanés allergologiques. D'autres objectifs additionnels ont évalué le risque relatif de la guérison clinique du LO après retrait de matériel en fonction du sous-type de LO et de sa topographie.

Méthode – La recherche bibliographique a été réalisée en janvier 2022 (PubMed, Cochrane, et Embase) selon les mots clés suivants : "oral lichen" associé à "restauration" ou "amalgam" en incluant toute étude cas-témoin, prospective ou rétrospective, en anglais, publiée à partir de 1980, permettant de répondre à un moins l'un des deux objectifs de l'étude. Le critère de jugement principal était le rapport entre le taux de guérison clinique chez les patients ayant eu un retrait de matériel et le taux de guérison clinique chez ceux n'ayant pas eu de retrait de matériel. Le critère de jugement secondaire était le rapport entre le taux de guérison clinique chez les patients ayant eu au moins un patch test positif et le taux de guérison clinique chez les patients ayant eu des patch tests négatifs avant retrait des matériaux. Une méta-analyse a été réalisée en calculant les risques relatifs (RR) et leurs intervalles de confiance à 95% (IC 95%) à l'aide d'une modélisation à effets aléatoires.

Résultats – Parmi les 297 articles évalués, 15 articles ont été inclus, représentant 933 patients. Parmi les 359 patients ayant eu un retrait de matériel dentaire, une guérison clinique complète a été observée chez 182 patients (50,7%) contre 15/136 patients (8,6%) n'ayant pas eu de retrait (RR 3,32, IC 95% 0,96-11,43). Une guérison clinique complète était observée chez 165/295 patients (55,9%) ayant eu des patch tests cutanés positifs contre 81/265 patients (30,5 %) ayant eu des tests épicutanés négatifs avant le retrait des matériaux (RR 1,59, IC 95% 1,28-1,98). Compte tenu des définitions très hétérogènes des sous-types du LO, la méta-analyse les concernant n'a pas été réalisée.

Limitations – Biais d'allocation, biais d'attrition, perdus de vue, hétérogénéité, résultats incomplètement rapportés, mauvaise méthodologie de la procédure des patch tests.

Conclusion – Selon les données de cette revue systématique avec méta-analyse, des patch tests positifs (à au moins l'un des principaux allergènes : mercuriels, composants d'amalgames, métaux) et tout type de contact entre le LO et le matériel dentaire augmentent la probabilité de guérison du LO après retrait des matériaux.

III : Article scientifique en anglais :

Article type: Original article

Title: Remission rates of oral lichen after removal of dental restorations: a systematic review and meta-analysis.

Authors and affiliations

Stéphanie ABOU-MRAD ; Sophie LEDUCQ¹, MD ; Aude-Sophie ZLOWODZKI¹, DDS,
Loïc VAILLANT¹, MD, PhD ; Pierre ARMINGAUD², MD ; Mahtab SAMIMI¹, MD, PhD

1 University of Tours, Department of Dermatology, CHRU Tours, Tours, France

2 Department of Dermatology, Regional Health Centre of Orléans, Orléans, France

Corresponding author

37044 Tours Cedex 9, France

Tel: +33 2 47 47 90 80

Fax: +33 2 47 47 82 47

Email: mahtab.samimi@univ-tours.fr

Funding sources: None

Conflict of interest: None declared

IRB approval status: Not applicable

Reprint requests: Reprints not available from the authors

Manuscript word count [excluding abstract, references, figures, tables]: 4733

Abstract word count: 470

References: 42

Figures: 7

Tables: 5

Keywords: systematic review, meta-analysis, oral lichen, amalgam, restoration, patch test

ABSTRACT

Background – Oral lichen (OL) is a multifactorial chronic mucosal disorder, which is currently diagnosed by a set of clinical and histological criteria defined by the world health organization. Amalgams are the most frequent causes of contact-induced OL. So far, the removal of dental materials in patients with oral lichen, with prior patch testing, remains controversial.

Objective – The primary aim of this systematic review was to assess the relative risk of clinical remission rates of OL after removal of any type of dental material, compared to patients with no removal of dental materials. The secondary objective was to assess the relative risk of clinical remission rates of OL among patients who underwent material removal, in accordance with their patch test status. Additional objectives aimed to assess the relative risk of clinical remission rates of OL after removal of dental materials according to OL subtype and topography.

Methods – In January 2022, we searched in three electronic databases (PubMed, Cochrane, Embase) for all original reports in English using the search terms “oral lichen” combined with “restoration” or “amalgam”, and included case-control studies, retrospective or prospective, published after 1980, which fulfilled at least one of the two major aims of the study. The primary outcome was the ratio between clinical remission rates of OL among patients who had removal of dental restorations and those who had no removal. The secondary outcome was the ratio between clinical remission rates of OL among patients who had at least one positive patch test to dental alloys, and those who had negative patch tests, before dental material removal. A meta-analysis was carried out, assessing the relative risks (RR) and 95% confidence intervals (CI 95%) through random effects modeling.

Results – Among 297 articles screened, data extraction was completed from 15 studies representing 933 patients. Complete clinical remission of OL was observed in 182/359 patients (50.7%) who had removal of dental material compared to 15/136 (11.0%) who did not have removal (RR 3.32; 95% CI 0.96 – 11.43). Complete clinical remission of OL was reported in 165/295 patients (56.0%) with at least one positive patch test compared to 81/265 (30.5%) patients with negative patch testing (RR 1.59; 95%CI 1.28 – 1.98). Complete clinical remission of OL after dental material removal in 132/223 (59.2%) patients having OL with “any contact” to dental materials compared to 16/96 (16.7%) patients having “no contact” (RR 2.38 ; 95%CI 1.47 – 3.85). Given the heterogeneous definitions of OL subtypes across studies, no meta-analysis was conducted on this outcome.

Limitations – Allocation bias, attrition bias, classification bias, loss to-follow up, heterogeneity, incomplete reporting, poor methodology of patch tests procedures.

Conclusion – According to this meta-analysis, positive patch tests (to at least one major allergen of dental alloys: mercurials, amalgams compounds and metals) and any contact between OL and dental materials increase the likelihood of OL remission after removal of dental materials.

Introduction

Oral lichen planus (OLP) is a chronic immune-mediated inflammatory disease that affects oral mucosa, mostly encountered in middle-aged white females (1). The disease displays a chronic course of quiescent phases punctuated by intermittent inflammatory flares, whose first line of therapy is constituted by topical corticosteroids (2). The pathogenesis of OLP is still incompletely understood but involves immune-mediated mechanisms, leading to the destruction of mucosal keratinocytes, especially in the basal layer, making them susceptible to apoptosis by CD8+ cytotoxic T cell (3). The first step of the self-perpetrating inflammatory process could be induced by a still unknown antigen. There is some speculation on a breakdown of immune tolerance towards keratinocyte peptides, which could be unmasked after traumatic events such as dental material insertion (4). Additionally, interactions between mast cells and T cells may play a major role in the self-sustained inflammatory process of OLP, maintaining the effector phase of cytotoxicity and the degeneration of the mucosal-connective tissue interface (3,5).

Oral lichen (OL) is currently defined by the 2003 World Health Organization (WHO) anatomico-clinical criteria, including oral lichen planus (OLP) defined by a set of typical clinical and histological criteria and oral lichenoid lesion (OLL) when the salient features of an OLP are not fully met (2). OLP clinical criteria are characterized by bilateral symmetrical white reticulated networks. Histological criteria are defined by a band-like inflammatory infiltrate limited to the superficial part of the chorion, vacuolar degeneration of the basal epithelium layer and the absence of epithelial dysplasia (2). A former version of this classification, the 1978 WHO criteria, was limited by its inter-individual variability and poor reproducibility. The Ostman and al. criteria (6) were based on the 1978 WHO histological criteria, distinguishing OLP and OLL by their histological features. However, none of these classifications takes into account the subtypes of OL induced by a triggering factor. To this end, 2020 French guidelines from the Groupe d'Etude de la Muqueuse Buccale (GEMUB) suggest three entities of OL based on the 2003 WHO modified criteria, adding the concept of induced-oral lichenoid lesion (IOLL) which improves or disappears after the deletion of the precipitating factor: systemic conditions, drugs, or contact factors (2). Contact-induced OLL is mostly caused by metallic dental materials, especially mercury amalgams, which have been world widely used for over a century due to their long lasting, strong and malleable features (7,8). Amalgams are composed of 50% of mercury and equal amounts of an alloy powder (40-70% of silver, 12-30% tin, 12-24% copper, and random marks of other metals such as zinc, palladium, indium, etc.) (9,10). To note, mercury can be found in various chemical forms: metallic or elemental mercury, ionized or inorganic, and organic compounds. In a review, the mercury compound with the highest rate of sensitization among patients with OL and dental materials was mercury chloride 0,1% (4).

Overall, sensitization to mercury was reported in up to 77% of patients with OL and dental materials (1) whereas approximately 30% of patients were sensitized to other dental alloys such as copper sulfate, palladium, silver nitrate, stannic chloride, tin and amalgam powder. Other dental allergens are reported to a lesser extent, such as nickel sulfate, gold thiosulfate, cobalt, and potassium dichromate (1). In the oral cavity, corrosion helps releasing metal ions, which in turn are absorbed by normal and compromised mucosa and altering the antigenicity of basal keratinocytes (11). Those molecules could haptenize with surface keratinocyte proteins and become highly immunogenic. In addition, ionization and methylation of metals, especially mercury, were reported to be a prerequisite for the triggering of a cell-mediated type-IV reaction (12). Many studies aimed to investigate dental material sensitization with patch tests and to assess their effectiveness in the prediction of OL remission after material removal, with heterogeneous clearance rates reported. Among several reviews, dental material patch tests seem to be of limited value in the management of OL (1,13–15). For instance, a recent systematic review reported complete remission of OL after removal of dental materials in 64% of patients with positive patch tests compared to 60.5% of those with negative patch tests (1). On the other hand, the hypothesis of a delayed hypersensitivity to dental material eliciting OL remains controversial, as such lesions may alternatively be induced by a Koebner phenomenon (16) or a metal cytotoxic effect (17).

Irrespective of patch test results, dental material removal is reported to be associated with various healing rates, especially depending on the subtype of OL and the topographic relationship between dental materials and OL (1,13–15). A systematic review reported that removal of amalgam restorations led to complete resolution in 54.2% ($n = 423/781$) and partial resolution in 34.8% ($n = 272/781$) of patients with OLLs, whereas complete resolution occurred in 37.1% ($n = 72/194$), partial resolution in 26.3% ($n = 51/194$) of patients with OLP, suggesting that replacement of amalgam is more efficient in OLL than OLP. However, this systematic review pooled OLL/OLP subtypes from different studies without considering the heterogeneity of OLL/OLP classifications. In addition, no systematic review had previously compared the clinical impact of dental material removal compared to control patients from the same cohorts who did not have removal of dental materials, who therefore represent the natural course of the disease.

In such context, the primary objective of this systematic review was to carry out a meta-analysis to determine the relative risk of clinical remission rates of OL after removal of any dental materials (amalgam, metallic, metal ceramics, fillings, crowns etc.) compared to the clinical remission rates of OL in patients with no removal of dental materials. The secondary objective aimed to assess the relative risk of clinical remission rates of OL among patients who underwent

restorations removal, according to their patch test status to dental materials (positive or negative). Additional objectives aimed to assess the relative risk of clinical remission rates of OL after removal of dental materials according to OL subtype, topography of OL and extent of material removal.

Methods

This systematic review and meta-analysis adhered to PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) guidelines (18) (**supplemental file 1**) and was registered prospectively in PROSPERO (CRD42022303980) (**supplemental file 2**).

Search strategy, information sources, selection, and data collection process

We searched for English original articles published after 1980, through three online bibliographic databases (MEDLINE via PubMed, EMBASE and COCHRANE Library) in January 2022, with the following key terms “oral lichen’ combined with ‘restoration’” or “amalgam”. We also hand searched references of all relevant articles and systematic reviews found in our research process. Selection of articles and extraction of data was done independently at each step by two authors (SA, MS). The study objectives were defined in terms of the **PICO** format (for primary objective: **Population:** patients with OL and dental restorations; **Intervention/exposure:** removal of dental restorations ; **Control:** no removal of dental restorations; **Outcome:** remission of OL during follow up, based on clinical examination).

Inclusion and exclusion criteria:

Eligible studies were any cohort or case-control studies, either retrospective or prospective, with the following criteria: patients with OL and dental materials, with cases having undergone material removal/replacement compared to controls with no dental material removal/replacement (primary objective); or cases having positive patch testing before dental material removal/replacement versus controls having negative patch testing before dental material removal/replacement (secondary objective) ; available follow up (including rates of complete remission based on clinical examination. Case series, case reports, studies with no control group and review articles were excluded, but the references of review articles were screened for additional eligible studies.

Study selection process and data extraction

Two authors (SA, MS) independently screened and selected studies first based on their title and abstract, then on full-text. Discrepancies were discussed and resolved by consensus at each stage. Data extraction was performed using a custom excel spreadsheet including: first author, publication year, study design, number of patients, sex ratio, age, number of patients with

“OLP” and “OLL” and their definition when available, topographical relationship of OL with dental materials (including all types of contact or non-contact), number of patients who underwent dental material removal/replacement, type of material before removal and type of material used for replacement, extent of material removal (partial/total), number of patients who underwent tests, description of patch test procedures (including delay of readings, reaction grading), list of allergens identified by the patch testing, duration of follow-up after material removal, clinical outcome (number of patients with complete remission of OL according to clinical examination).

Statistical analyses

Descriptive analysis reported quantitative data in medians with range or means $\pm$ standard deviation and qualitative data in numbers and percentages. A meta-analysis was realized by assessing the relative risks (RR) with 95% confidence intervals (CI 95%) through random effects modeling. Heterogeneity of each analysis was determined through I^2 and variant inter-study τ^2 . Each relative risk was reported as a forest plot.

Results

Characteristics of included reports and patients

Among the 297 individual records retrieved by the literature search, 15 were included in the analysis (**Flow Chart, Figure 1**) and are described in **Table 1**. These were either prospective case/control and cohort studies (n=13) or retrospective case/control and cohort studies (n=2), conducted in 12 countries, including a total of 933 patients having OL and dental materials, with a mean age of 50.2 years at baseline (sex ratio female to male 2.5 :1). Diagnostic criteria for OLP and OLL were remarkably heterogeneous across studies (not defined and referred to as “oral lichenoid reactions” n=2, WHO 1978 criteria n=5, Ostman criteria n=3 (of which one used both Ostman and WHO 1978 criteria (19)), WHO 2003 criteria n=2, classification based on topographic relationship with dental n=4, other criteria, n=1). To note, Issa and al. considered some OLP as OLL despite typical clinical features (20). Regarding the topographical relationship between OL and dental materials, 270 patients were described as having OL in contact with dental materials whereas 77 patients had no contact. Dunsch and al. included OL lesions individually in this classification, but not patients themselves because of multiple OL lesions (19). Overall, 707 patients had removal of dental materials and 211 patients did not. Among the patients who had had material removal, 560 had had patch tests before the procedure (**Table 1**). Follow-up ranged from 2 to 174 months and included at least one clinical examination of oral cavity (**Table 2**).

Primary outcome: impact of material removal on clinical remission of OL

Eight studies were excluded from this analysis (**Flow Chart, Fig 1**). In addition, the intervention (material removal or not) was not stated for 15 patients from three studies (21,22), and these patients were also excluded from our analysis. Overall, 7 studies were therefore included for the primary objective analysis, representing 495 patients of whom 359 had material removal and 136 had no removal (**Table 2**). Among these, 43 were lost-to-follow-up (LTFU) and were not included in the analysis, of which 38 had no material removal (11,23), and 5 had removal (20,23). As detailed in **Table 2**, complete clinical remission of OL was observed in 182/359 patients (50.7%) who had removal of dental material compared to 15/136 (11.0%) who did not have removal (RR 3.32; 95% CI 0.96 – 11.43) (**Figure 2**).

Secondary outcome: impact of patch tests results on clinical remission of OL after removal of dental material

All fifteen studies provided data for secondary outcome analysis (**Figure 1, Flow Chart**). Only one patient (with negative patch tests) was LTFU and excluded from our analysis (6). Among the 560 patients who had had patch tests before removal of dental materials, 295 had at least one positive patch test, and 265 patients had negative results (list of allergens provided in **Table 3**). As detailed in **Table 2**, complete clinical remission of OL was reported in 165/295 patients (56.0%) with at least one positive patch test compared to 81/265 (30.5%) patients with negative patch testing (RR 1.59; 95%CI 1.28 – 1.98) (**Figure 3**).

Impact of OL subtype on clinical remission of OL after dental material removal

Rates of clinical remission of OL after dental material removal according to OL subtype (OLL versus OLP) were available in 6 studies (**Table 2**). Given the heterogeneous definitions of OL subtype across these (see **Table 1**), no meta-analysis was conducted on this outcome.

Impact of topographic relationship between dental materials and OL on clinical remission of OL after dental material removal

Definition of topographic relationship between dental material and OL was heterogeneous across studies (**Table 4**) but pooled analysis was conducted according to similar type of contact (“any contact”, “close contact”, “no contact”) as defined in **Table 4**. All patients who underwent material removal could be categorized according to the type of contact between dental materials and OL, except in one study as beforementioned (19). In a first analysis, complete clinical remission of OL after dental material removal was reported in 153/270 (56.7%) patients having OL with “any contact” to dental materials compared to 17/97 (17.5%) patients having “no

contact” between OL and dental materials (RR 2.11 ; 95% CI 0.38 – 11.70) (**Figure 4**). The same analysis was conducted after excluding one study (24) with only one patient in the control group, leading to inconsistency between studies ($I^2=96\%$). This analysis reported complete clinical remission of OL after dental material removal in 132/223 (59.2%) patients having OL with “any contact” to dental materials compared to 16/96 (16.7%) patients having “no contact” (RR 2.38 ; CI 1.47 – 3.85) (**Figure 5**). In order to evaluate if a close contact was more relevant than any other type of contact or no contact, we compared clinical remission of OL after removal of dental materials reported in 185/301 (61.5%) patients with OL in “close contact” to dental materials to remission rates of OL reported in 40/185 (21.6%) patients with OL in other types of contact or no contact (RR 2.38 ; CI 1.35 – 4.21) (**Figure 6**).

Impact of total or partial removal of dental materials on clinical remission of OL

We did not find significant impact of total removal of dental materials compared to partial removal of dental materials, as clinical remission rates were reported in 105/205 (51.2%) patients versus 50/101 (49.5%) patients, respectively (RR 0.81; 95% CI 0.65- 1.00, **Supplemental Figure 1**).

Quality of patch test procedures and description of tested allergens

Only 6 studies (6,11,20,24–26) had conducted standardized patch test procedures (27) (**Table 5**). Six studies used only petrolatum as a vehicle, of which two also applied amalgam powder directly on the skin (11,28). Two studies used either petrolatum, aqua, or alcohol as vehicles (21,26). Only one study had applied standardized delayed readings at day 2 and day 3 and/or day 4 (27) whereas 4 studies did not mention their reading days (21,28–30). Overall, only one article had applied both standardized patch test procedure and delayed readings (6). Four studies did not report their reaction grading (21,29–31) whereas reaction grading was rather homogenous in other studies including four referring to ICDRG. In all studies, positivity to at least one mercury compound was observed, with constantly forms related to dental amalgam, being whether metallic mercury (11,21,25,26,28–30,32) or its salts (6,11,19–23,26,28,32,33) (**Table 3**). Two studies reported only positive results to mercury salts (29,33). Ten studies also retrieved sensitizations to major allergens related to amalgam or amalgam itself. Two studies revealed sensitizations to resin composite (23,30), four studies to other metal salts (11,23,25,30), eight to inorganic mercury forms (11,19,21,22,26,28,31,32) including thiomersal except for one study (26), and two studies to other allergens (25,30), of which one used spearmint oil not related to dental components (25).

Type of material removed and replacement strategies

Most studies had focused only on removal of amalgam fillings (6,19–22,26,28–33) and only 3 studies had considered other dental materials (11,23,25) such as composite, glass ionomer, gold, metal ceramics, titanium, etc. One study only mentioned ‘‘dental fillings’’ without reporting their composition (11) (**Table 3**). The replacement materials were not available on an individual basis and were heterogeneous, including gold, porcelain, metallic porcelain, resin composite, glass ionomer cement, metal ceramic crowns, titanium, feldspathic ceramic. Resin composite was commonly used as a replacement material in all studies, except for one (30) that only had recourse to feldspathic ceramics. Four studies did not report the type of the restorative material used after removal (11,20,28,29).

DISCUSSION

This systematic review assessed the overall impact of dental restoration removal on clinical remission rates of OL and the respective impact of different factors (sensitization to dental materials evidenced by patch tests, OL subtype, topographic relationship between OL and dental material, extent of material removal) on the clinical remission rates of OL after removal of dental material.

The primary outcome focused on a practical approach, being the overall impact of dental material removal in patients with OL (irrespective of patch test results, OL subtype or topographical relationship) compared with observation alone, such patients representing the natural course of the disease. None of the study randomly offered either material removal or observation to a homogenous group of patients comparable at baseline – dental removal was frequently proposed to all or most patients, or according to their clinical characteristics (patch test results, proximity of OL to dental material) whereas controls were sometimes constituted by patients who refused the procedure (allocation bias). Only seven studies (495 patients) could be included in this analysis, as others did not include any control groups or did not report outcomes for control groups. Among the seven included studies, intervention and control groups were unbalanced (359 vs 136 patients, respectively) with higher proportions of LTFU in controls (attrition bias). Although the proportion of clinical remission of OL remained higher in patients who had had removal of dental material compared to those who did not (50.7 vs 11.0%), the meta-analysis did not evidence increased likelihood of being cured in the intervention group (RR 3.32 ; 95% CI 0.96 – 11.43) with the limitation of considerable heterogeneity across studies ($I^2 = 86\%$). To note, only one study (Marell et al, 2014) evidenced an increased likelihood of cure in the small group of controls (4 out of 5 patients) which may have skewed the results. Overall, allocation bias, unbalanced groups, attrition bias with higher rates of LTFU in control groups, limit the interpretation of this analysis. By contrast with

previous reviews who considered complete and partial remission of OL as endpoints, we considered only cases with “complete remission” observed by the physician, given the fluctuating course of OL which prevents inclusion of “partial remission” as a marker of therapeutic effectiveness. As the expected delay before remission of OL after dental material removal is unknown, we did not determine a minimal follow up period for assessing this outcome, which reached at least of 3 months in most included studies (one study reporting shorter follow up of two months). We cannot exclude that such follow up was insufficient to witness long-term effect upon dental material removal. Sufficient time is also important to detect recurrence and relapse of OL (29,30), especially in areas outside dental materials surroundings. Actually, an optimal measurement of clinical cure of OL would necessitate several physical examinations overtime to ascertain sustained remission, but this was not available in the included studies. Similarly, histological remission ascertained by a systematic mucosal biopsy was only available in 4 studies (21,22,31,33) and was not considered as an endpoint for this systematic review.

Our secondary outcome also focused on a practical issue, being the value of patch test procedure for guiding dental material removal assessed by the relative risk of clinical remission rates of OL after dental material removal between patients with at least one positive patch test compared to those with negative patch tests. All studies could be included in this analysis (560 patients) and groups were more balanced (295 cases and 265 controls) as the procedure was generally offered to all patients irrespective of their clinical characteristics at baseline. There was a higher frequency of remission of OL in patients with at least one positive patch-test than controls (56.0% vs 30.5%) and the meta-analysis evidenced an increased likelihood of clinical remission in patients with at least one positive patch test (RR 1.59, 95%CI 1.28-1.98) with low heterogeneity (I²: 21%; τ^2 : 0,0339). This result is inconsistent with Rahat and al. (1) findings and other previous reviews (14,15) that did not show efficiency of patch tests but are in line with others which reported that patch testing might be useful in determining metal sensitivity in selected cases, with appropriate patch test procedure(34).As expected, mercury compounds (metallic mercury, organic or inorganic) were the most common allergens, followed by amalgam alloys. We distinguished in our descriptive analysis, sensitizations to mercury compounds that were related to amalgams from those that are not (**Table 3**). Indeed, ammoniated mercury and metallic mercury were previously reported as good markers of organic and inorganic mercury sensitization, respectively (35). On the contrary, some mercury derivatives should be removed from the screening because of their low relevance (36), such as phenylmercuric nitrate, and phenyl mercuric acetate used as herbicide and fungicide (cross reaction with p-choloromercuriphenol) (37). Inorganic forms of mercury such as Thiomersal,

also known as Merthiolate (used as a conservative in vaccines, in eyedrop solutions, and cosmetics products like eye makeup) frequently used as a tested allergen in the selected studies, seem irrelevant in determining allergy to amalgam mercury. Actually, two contact allergy pathways might induce thiomersal sensitization, one minor through mercurials and one predominant through acid thiosalicylic (35), related to piroxicam allergy which is irrelevant in our cases. No crossed reactions were previously reported between the compounds aforementioned and the three forms of mercury (organic, inorganic, and elementary mercury) (38).

Apart from the irrelevance of some of mercury derivatives, other limitations of test procedures were retrieved in our review. Indeed, test preparation procedures such as amalgam, alloy powder, and concentration of different mercurial forms were poorly reported. The establishment of a patch test screening with amalgam powder or amalgam preparation has as a main obstacle the uncertainties of alloy admixture as a test substance. On the other hand, mercuric chloride is already irritant at 0,1% (35). Marell and al. screened spearmint oil, an unwarranted component in the attempt of demonstrating delayed hypersensitivity of dental materials. Similarly, Karatasli and al. screened a whole dental battery including acrylates, on patients whom restorations were only amalgam fillings, and their replacement material were realized with feldspathic ceramic inlay-onlays. Overall, a more specific and narrowed screening should be carried out, choosing allergens related to inserted dental materials, and at most components related to replacement materials. Allergens with irritant potential as metal salts must be incorporated in petrolatum to avoid false positive reactions (39). Using aqua or alcohol with metal salts instead of petrolatum and applying directly amalgam powder on the skin could induce irritant reactions or even active sensitization which is a well-known adverse reaction to patch testing. In such cases, erythema or weak positive reaction must be interpreted cautiously. Beyond the debatable choice of allergens and vehicles, we evidenced rather poor quality of patch test procedures of the included studies. Most were published before 2010, when patch test procedures were not fully standardized. Overall, only one article had applied both standardized patch test procedure and delayed readings (6). Indeed, an occlusion time of 2 days is recommended according to ICDRG with two readings required on D2 and D3 or D4. Late skin reactions, occurring seven days after the patch testing or later, are usually seen with few allergens such as corticosteroids, gold, neomycin, and PPD. However, in most cases, it may indicate an active patch test sensitization especially when the negative patch reaction is followed by a flare-up at D10-D20. This is more related to the concentration of the allergen applied in the Finn Chamber rather than the loading quantity of the allergen preparation. Nonetheless, overloading is not recommended according to good clinical practice (40). This might put into question the relevance of Koch and al. findings, who recommended performing late readings of metal components (22).

As indicated in most reviews (1), we assessed whether the OL subtype (OLL vs OLP) could guide the decision of dental material removal. In their systematic review, Rahat and al. (1) compared the remission rates observed in the “OLP” and “OLL” groups, by pooling reported results across different studies. However, our detailed analysis (**Table 1**) showed remarkable heterogeneity of OLL/OLP definitions across studies (classification bias), ranging from outdated denominations such as BOLK, MOLP, NLR, to classifications such as Ostman, WHO 1978 and 2003 criteria – the main issue being that many studies defined OLL/OLP based on the topographic relationship between OL lesions and dental materials. This is probably explained by the widespread confusion between the terms “Oral Lichenoid Reaction” and OLL. French guidelines recently suggested the term of “Induced Oral Lichenoid Lesions” to denominate such cases of OL related to systemic conditions, drugs, or materials (2). Given the heterogeneity of OLL/OLP classifications in the selected studies, we were not able to perform a meta-analysis and therefore question the conclusion of previous systematic reviews ascertaining that the remission rates of OL are increased in OLL compared to OLP cases. These conclusions might be misleading for the physician as OLL/OLP terms usually refer in clinical practice to 2003 WHO criteria, whereas it is likely that they actually should be interpreted in these studies as the reflect of the proximity of OL with dental materials.

To answer this question, we performed several analyses regarding the likelihood of clinical remission of OL according to the topographical relationship between OL and dental materials. By contrast with the previous issue discussed for OL subtype, we were able to pool together similar groups according to the description of the topographical relationship (**Table 4**). First, we opted for a very practical approach, comparing remission rates between those who had “any type of contact” compared to those with “no contact”. This first analysis including one study (Skoglund and al.) with only one patient in the control group, which yielded high heterogeneity to the analysis ($I^2=96\%$) leading us to repeat the analysis after excluding this study. This allowed us to demonstrate an increased likelihood of remission in patients whose lesions are in contact with dental materials compared to absence of contact. To further explore this topographical relationship, we then compared the likelihood of cure when comparing patients with a close contact only, compared to those with other types of contact or no contact – again, the likelihood of cure was increased in the “close contact” group, but did not seem to surpass the previous analysis. That finding argues in favor of a contact reaction mechanism to dental material, which is known to induce extended lesions exceeding the contact zone, as seen in contact dermatitis (41). These findings are consistent with Rahat and al. review, which

concluded that amalgam removal, when topographically related to both OLLs and OLPs, leads to complete healing (1).

Our final analysis did not evidence different outcomes in patients who had either total or partial removal of their dental materials. This might indicate that if the suspected offending material is removed, the other fillings do not need to be replaced. Moreover, dental materials seem to induce a local reaction or even an extensive reaction, but might not be responsible of remote lesions, with no contact. Thus, a conservative approach of dental materials removal seems to be effective when the right material is replaced. This finding contradicts the suggestion of a previous review (15) to perform total material removal event among patients with lesions not in contact with amalgams.

Beyond the various limitations discussed above (multiple biases in the selected studies, efficacy outcome assessed by only one clinical observation of clinical cure, short follow up, insufficient quality of patch tests procedures), we should note that other factors impacting the course of OL were not taken into account in most studies, such as concomitant medications especially by topical corticosteroids, maintenance of oral hygiene (42)

To conclude, we did not evidence that removal of dental materials is overall beneficial in patients with OL compared to the natural history of disease, with the limitations of significant biases in this analysis. On the other hand, positive patch tests to at least one component of dental alloys and a topographical relationship of “any contact” between OL lesions and dental restorations increases the likelihood of remission of oral lichen after material removal. The review did not argue for total removal of dental materials and did not guide towards a specific type of replacement material. In practice, a more standardized patch test procedure must be carried out with only relevant allergens panels.

REFERENCES

1. Rahat S, Kashetsky N, Bagit A, Sachdeva M, Lytvyn Y, Mufti A, et al. Can We Separate Oral Lichen Planus from Allergic Contact Dermatitis and Should We Patch Test? A Systematic Review of Chronic Oral Lichenoid Lesions. *Dermat Contact Atopic Occup Drug*. 2021 Jun 1;32(3):144–50.
2. Campana F, Lan R, Girard C, Rochefort J, Le Pelletier F, Leroux-Villet C, et al. French guidelines for the management of oral lichen planus (excluding pharmacological therapy). *Ann Dermatol Venereol*. 2021 Jul 5;S0151-9638(21)00052-1.
3. Roopashree MR, Gondhalekar RV, Shashikanth MC, George J, Thippeswamy SH, Shukla A. Pathogenesis of oral lichen planus--a review. *J Oral Pathol Med Off Publ Int Assoc Oral Pathol Am Acad Oral Pathol*. 2010 Nov;39(10):729–34.
4. Gupta S, Ghosh S, Gupta S. Interventions for the management of oral lichen planus: a review of the conventional and novel therapies. *Oral Dis*. 2017 Nov;23(8):1029–42.
5. Vadivel JK, Govindarajan M, Somasundaram E, Muthukrishnan A. Mast cell expression in oral lichen planus: A systematic review. *J Investig Clin Dent [Internet]*. 2019 Nov [cited 2022 Mar 1];10(4). Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jicd.12457>
6. Ostman PO, Anneroth G, Skoglund A. Amalgam-associated oral lichenoid reactions. Clinical and histologic changes after removal of amalgam fillings. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1996 Apr;81(4):459–65.
7. WHO Consensus Statement on Dental Amalgam | FDI [Internet]. [cited 2022 Mar 27]. Available from: <https://www.fdiworldddental.org/who-consensus-statement-dental-amalgam>
8. Berry TG, Nicholson J, Troendle K. Almost two centuries with amalgam: Where are we today? *J Am Dent Assoc*. 1994 Apr;125(4):392–9.
9. Dental Amalgam - an overview | ScienceDirect Topics [Internet]. [cited 2022 Mar 20]. Available from: <https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/dental-amalgam>
10. Berry TG, Nicholson J, Troendle K. Almost two centuries with amalgam: Where are we today? *J Am Dent Assoc*. 1994 Apr 1;125(4):392–9.
11. Laine J, Kalimo K, Happonen RP. Contact allergy to dental restorative materials in patients with oral lichenoid lesions. *Contact Dermatitis*. 1997 Mar;36(3):141–6.
12. Carossino AM, Carulli C, Ciuffi S, Carossino R, Zappoli Thyron GD, Zonefrati R, et al. Hypersensitivity reactions to metal implants: laboratory options. *BMC Musculoskelet Disord*. 2016 Nov 23;17(1):486.
13. McParland H, Warnakulasuriya S. Oral Lichenoid Contact Lesions to Mercury and Dental Amalgam—A Review. *J Biomed Biotechnol*. 2012 Jul 24;2012:e589569.

14. Issa Y, Brunton PA, Glenny AM, Duxbury AJ. Healing of oral lichenoid lesions after replacing amalgam restorations: a systematic review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2004 Nov;98(5):553–65.
15. Cobos-Fuentes M-J, Martínez-Sahuquillo-Márquez A, Gallardo-Castillo I, Armas-Padrón J-R, Moreno-Fernández A, Bullón-Fernández P. Oral lichenoid lesions related to contact with dental materials: a literature review. *Med Oral Patol Oral Cirugia Bucal*. 2009 Oct 1;14(10):e514-520.
16. Anitua E, Piñas L, Escuer-Artero V, Fernández RS, Alkhraisat MH. Short dental implants in patients with oral lichen planus: a long-term follow-up. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2018 Apr;56(3):216–20.
17. Loon LAJ, Elsas PW, Bos JD, ten Harkel-Hagenaar HC, Krieg SR, Davidson CL. T-lymphocyte and Langerhans cell distribution in normal and allergically induced oral mucosa in contact with nickel-containing dental alloys. *J Oral Pathol Med*. 1988 Mar;17(3):129–37.
18. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews | The EQUATOR Network [Internet]. [cited 2022 Mar 21]. Available from: <https://www.equator-network.org/reporting-guidelines/prisma/>
19. Dunsche A, Kastel I, Terheyden H, Springer ING, Christophers E, Brasch J. Oral lichenoid reactions associated with amalgam: improvement after amalgam removal. *Br J Dermatol*. 2003 Jan;148(1):70–6.
20. Suter VGA, Warnakulasuriya S. The role of patch testing in the management of oral lichenoid reactions. *J Oral Pathol Med*. 2016 Jan;45(1):48–57.
21. Lind PO, Hurlen B, Lyberg T, Aas E. Amalgam-related oral lichenoid reaction. *Scand J Dent Res*. 1986 Oct;94(5):448–51.
22. Koch P, Bahmer FA. Oral lesions and symptoms related to metals used in dental restorations: a clinical, allergologic, and histologic study. *J Am Acad Dermatol*. 1999 Sep;41(3 Pt 1):422–30.
23. Issa Y, Duxbury AJ, Macfarlane TV, Brunton PA. Oral lichenoid lesions related to dental restorative materials. *Br Dent J*. 2005 Mar 26;198(6):361–6; discussion 549; quiz 372.
24. Skoglund A. Value of epicutaneous patch testing in patients with oral, mucosal lesions of lichenoid character. *Scand J Dent Res*. 1994 Aug;102(4):216–22.
25. Mårell L, Tillberg A, Widman L, Bergdahl J, Berglund A. Regression of oral lichenoid lesions after replacement of dental restorations. *J Oral Rehabil*. 2014 May;41(5):381–91.
26. Ibbotson SH, Speight EL, Macleod RI, Smart ER, Lawrence CM. The relevance and effect of amalgam replacement in subjects with oral lichenoid reactions. *Br J Dermatol*. 1996 Mar;134(3):420–3.
27. Johansen J, Aalto-Korte K, Agner T, Andersen K, Bircher A, Bruze M, et al. European Society of Contact Dermatitis guideline for diagnostic patch testing - Recommendations on best practice. *Contact Dermatitis*. 2015 Jul 14;73.
28. Laine J, Konttinen YT, Beliaev N, Happonen RP. Immunocompetent cells in amalgam-associated oral lichenoid contact lesions. *J Oral Pathol Med Off Publ Int Assoc Oral Pathol Am Acad Oral Pathol*. 1999 Mar;28(3):117–21.

29. Henriksson E, Mattsson U, Håkansson J. Healing of lichenoid reactions following removal of amalgam. A clinical follow-up. *J Clin Periodontol*. 1995 Apr;22(4):287–94.
30. Karatasli B, Karatasli G, Mete O, Erdem MA, Cankaya AB. Healing of Oral Lichenoid Lesions following Replacement of Dental Amalgam Restorations with Feldspathic Ceramic Inlay-Onlay Restorations: Clinical Results of a Follow-Up Period Varied from Three Months up to Five Years. *BioMed Res Int*. 2018 Dec 3;2018:1–7.
31. Montebugnoli L, Venturi M, Gissi DB, Cervellati F. Clinical and histologic healing of lichenoid oral lesions following amalgam removal: a prospective study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2012 Jun;113(6):766–72.
32. Pezelj-Ribarić S, Prpić J, Miletić I, Brumini G, Soskić MS, Anić I. Association between oral lichenoid reactions and amalgam restorations. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 2008 Nov;22(10):1163–7.
33. Skoglund A. Value of epicutaneous patch testing in patients with oral, mucosal lesions of lichenoid character. *Scand J Dent Res*. 1994 Aug;102(4):216–22.
34. Al-Hashimi I, Schifter M, Lockhart PB, Wray D, Brennan M, Migliorati CA, et al. Oral lichen planus and oral lichenoid lesions: diagnostic and therapeutic considerations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2007;103(SUPPL.):S25.e1-S25.e12.
35. Audicana MT, Muñoz D, del Pozo MD, Fernández E, Gastaminza G, de Corres LF. Allergic Contact Dermatitis From Mercury Antiseptics and Derivatives: Study Protocol of Tolerance to Intramuscular Injections of Thimerosal. *Am J Contact Dermat*. 2002 Mar;13(1):3–9.
36. Galindo PA, Feo F, García R, Gómez E, Borja J, Fernández F. Mercurochrome allergy. Immediate and delayed hypersensitivity. *Allergy*. 1997 Nov;52(11):1138–41.
37. Patch Tests Products & References Manual 2020. Chemotechnique MB Diagnostics; 184 p.
38. Committee for Risk Assessment (RAC). :449.
39. von Mayenburg J, Rakoski J, Szliska C. Patch testing with amalgam at various concentrations. *Contact Dermatitis*. 1991 Apr;24(4):266–9.
40. Spiewak R. Patch Testing for Contact Allergy and Allergic Contact Dermatitis. *Open Allergy J*. 2008 Jul 22;1(1):42–51.
41. Usatine R, Riojas M. Diagnosis and Management of Contact Dermatitis. *Am Fam Physician*. 2010 Aug 1;82(3):249–55.
42. Xue J-L, Fan M-W, Wang S-Z, Chen X-M, Li Y, Wang L. A clinical study of 674 patients with oral lichen planus in China. *J Oral Pathol Med*. 2005;34(8):467–72.

Tables

Table 1. Study and population characteristics

Study, publication year	Study design	Country	Total participants (Male / Female)	Age (mean, y)	OLP: diagnostic criteria (number) OLL: diagnostic criteria (number)	Proximity to dental materials contact /no contact	Patients with material removal/patients without removal	Patients with positive patch tests** material removal /patients with negative patch tests and material removal
Lind and al, 1986	Prospective cohort Case control study	Norway	52 (13 / 39)	Total: 51	OLP: WHO 1978 histological criteria (n=30) OLL: NAp	52 / 0	18 / 23	10 / 8
Skoglund and al, 1994	Prospective cohort	Sweden	48 (NA)	Total: 50	OLP: WHO 1978 histological criteria (n = 24) OLL: WHO 1978 histological criteria for MOLP, and NLR included (n=24)	47 / 1	48 / 0	19 / 29
Henriksson and al, 1995	Prospective cohort Case control study	Sweden	159 (46 / 113)	Male: 52 Female: 53	OLR: OLP-like lesions on clinical and histological criteria, with proximity to any dental restoration	131 / 28	131 / 28	3 / 10
Ibbotson and al, 1996	Prospective cohort	UK	22 (NA)	Total: 40	OLR: OLP-like lesions on clinical and histological criteria, with proximity to any dental restoration	22 / 0	22 / 0	17 / 5
Ostman and al, 1996	Prospective cohort	Sweden	49 (10 / 39)	Total: 52 Male: 51 Female: 53	OLP: WHO 1978 histological criteria (n=29) OLL: WHO 1978 histological criteria for BOK/ MOLP (=20)	49 / 0	49 / 0	17 / 32
Laine and al, 1997	Prospective cohort Case control study	Finland	118 (16 / 102)	Male: 50 Female: 50	OLL: histological criteria of Ostman (n =118) OLP: NAp	118 / 0	77 / 41	62 / 15
Koch and al, 1999	Prospective cohort Case control study	Germany	44 (12 / 32)	Male: 46 Female: 47	WHO clinical criteria 1978 OLP: no contact with material (n= 25) OLL: close contact with material (n=19)	19 / 25	24 / 16	17 / 7
Laine and al, 1999	Prospective cohort	Finland	19 (5 / 14)	Total: 57	OLP: Ostman histological criteria (n = 6) OLL: Ostman histological criteria (n = 13)	19 / NA	19 / 0	10 / 9
Dunsche and al, 2003	Prospective cohort Case control study	Germany	134 (52 / 82)	Total: 49	OLP: WHO 1978 criteria and Ostman (n= NA) OLL: WHO 1978 criteria and Ostman (n= NA)	39 / 22	105 / 29	31 / 62
Issa and al, 2005	Prospective cohort Case control study	UK	49 (NA)	Total: 53	OLL: clinical criteria, and topographically related (n = 49) OLP: NAp	49 / NA	39 / 10	22 / 16
Pezelj-Ribaric and al, 2008	Prospective cohort	Croatia	20 (4 / 16)	Total: 50	OLL: WHO 2003 histological criteria (n=20)	20 / NA	20 / 0	16 / 4
Montebugnoli and al, 2012	Prospective cohort	Italy	64 (28 / 36)	Total: 56	OLP: multiple lesions, some not in direct contact (n= 39) OLL: single lesion in direct contact with fillings (n=25)	25 / 39	64 / 0	15 / 49
Marell and al, 2014	Retrospective cohort Case control study	Norway	44 (13 / 31)	Total: 57	OLP: lesion with no contact with material (n=13) OLL: lesion in contact with material (n=31)	31 / 13	39 / 5	16 / 12
Suter and al, 2016	Retrospective cohort Case control study	Switzerland	87 (NA)	Total: 54	OLP: NAp OLL: OLP-like lesions on clinical and histological criteria, with proximity to any dental restoration ** (n = 83)	87 / NA	36 / 51	26 / 6
Karatasli and al, 2018	Prospective cohort	Canada	24 (17 / 7)	Total : 45	OLP: WHO 2003 histological and clinical criteria (n=11) OLL: WHO 2003 histological and clinical criteria (n=13)	24 / 0	16 / 8	14 / 2

NA = not available ; NAp = not applicable ; y = year ; WHO= World Health Organization ; OLR = oral lichenoid reaction ; BOK = benign keratosis; MOLP = mild oral lichen planus

* Allergens are listed in **Table 4.**

** Microscopic features discriminating OLR: focal perivascular infiltrate, formation of germinal centers made of chronic inflammatory cells and a mixed cellular infiltrate with plasma cells in the connective tissue.

Table 2. Follow up and outcomes

Study, publication year	Follow-up, mth	Complete clinical remission Patients with material removal/ patients without removal	Complete clinical remission patients tested positive/ patients tested negative	Complete clinical remission after dental removal OLP / OLL	Complete clinical remission after dental removal contact / no contact
Lind and al,1986	range : 4-36	16 (out of 18) / 2 (out of 23)	10 (out of 10) / 6 (out of 8)	NA	NA
Skoglund and al,1994	mean : 18 range : 3 -36	22 (out of 48) / NAp	9 (out of 19) / 12 (out of 29)	NA	21 (out of 47) / 1 (out of 1)
Henriksson and al,1995	mean : 41	84 (out of 131) / 5 (out of 28)	3 (out of 3) / (6 out of 10)	NA	80 (out of 114) / 4 (out of 17)
Ibbotson and al,1996	at least 12	19 (out of 22) / NAp	16 (out of 17) / 3 (out of 5)	NA	NA
Ostman and al,1996	mean : 53 range : 45 - 72	33 (out of 48) / NAp	14 (out of 17) / 19 (out of 31)	13 (out of 28) / 20 (out of 20)	33 (out of 48) / NA
Laine and al,1997	mean : 16 at least : 6	31 (out 77) / 0 (out of 9)	28 (out of 62) / 3 (out of 15)	NA	NA
Koch and al,1999	at least 6	11 (out of 24) / 1 (out of 16)	15 (out of 17) / 0 (out of 7)	2 (out of 6) / 9 (out of 18)	9 (out of 18) / 2 (out of 6)
Laine and al,1999	range : 6 - 120 at least : 6	5 (out of 19) / NAp	7 (out of 10) / 0 (out of 9)	2 (out of 6) / 3 (out of 13)	NA
Dunsche and al,2003	At most :34	31 (out of 105) / NA	14 (out of 31) / 14 (out of 62)	NA	15 (out of 39) / 5 (out of 22)
Issa and al,2005	mean : 9 range : 4-32	16 (out of 38) / 1 (out of 4)	10 (out of 22) / (6 out of 16)	NA	NA
Pezelj-Ribaric and al,2008	range : 2-42	16 (out of 20) / NAp	16 (out of 16) / 0 (out of 4)	NA	NA
Montebugnoli and al,2012	at least 24	14 (out of 64) / NAp	7 (out of 15) / 7 (out of 49)	5 (out 39) / 9 (out of 25)	9 (out of 25) / 5 (out of 39)
Marell and al,2016	mean : 63 range : 48-120	19 (out of 39) / 4 (out of 5)	9 (out of 16) / 4 (out of 12)	0 (out of 12) / 19 (out of 27)	19 (out of 27) / 0 (out of 12)
Suter and al,2016	mean : 31,4 range : 3 - 174	5 (out of 32) / 2 (out of 51)	5 (out of 26) / 0 (out of 6)	NA	NA
Karatasli and al,2018	range : 3 - 60	10 (out of 16) / NA	9 (out of 14) / 1 (out of 2)	none (out of 4) / 10 (out of 12)	NA

Mth : month ; NA : not available , NAp : not applicable

Table 3. Positive patch tests allergens

« Study, publication year	Mercury related to amalgam	Other major metal salts related to dental amalgam	Other allergens related to dental restorations	Other metal salts	Mercury not related to amalgam	Other allergens
Lind and al, 1986	Metallic mercury 0,5%, Mercury nitrate 0,05% Mercury chloride 0,1%	Stannic chloride 5%, silver nitrate 2%, copper sulfate 5%	x	x	Thiomersal 0,1%, phenolhydracetate 0,1%	x
Skoglund and al, 1994	Mercury amido chloride 1%	x	x	x	x	x
Henriksson and al, 1995	Metallic mercury 0,5%,	x	x	x	x	x
Ibbotson and al, 1996	Mercury 0,5%, Ammoniated mercury 1%	x	x	x	Phenyl mercuric acetate 0,01%	x
Ostman and al, 1996	Mercury amido chloride	x	x	x	x	x
Laine and al, 1997 †	Metallic mercury, Mercuric chloride 0,1%, Mercury amido chloride 1%,	Tin 5%, stannic chloride 2,5%, silver nitrate 1,0%, zinc 2,5% amalgam powder and 20%	x	Aluminium chloride, cobalt chloride, nickel sulfate, sodium aurothiosulfate, palladium chloride, potassium dicyanoaurate, potassium dichromate	Phenyl mercuric acetate, thiomersal 0,1%	x
Koch and al, 1999	Mercury amido chloride 1% Mercury chloride 0,1 %	Amalgam 20 %, 10% and 5%	x	x	Thiomersal, phenyl mercuric acetate and nitrate	x
Laine and al, 1999	Metallic mercury Mercuric chloride 0,05%	Amalgam powder	x	x	Thiomersal 0,1%, phenyl mercuric,	x
Dunsche and al, 2003	Mercury 0,5% Mercury amido chloride 1%	Amalgam 5%	x	x	Thiomersal 0,1%, phenyl mercuric borate 0,05%, phenylmercuric acetate 0,05%, phenylmercuric nitrate 0,05%	x
Issa and al, 2005 ‡	Ammoniated mercury 1%	Amalgam (no details), Amalgam alloying metals (no details)	composite restoration : resin and methacrylates	Cobalt chloride 1%, palladium, potassium dichromate 0,5%, nickel sulfate 5%,	x	x
Pezelj-Ribaric and al, 2008	Mercury 0,5%, Mercury amido chloride 1%	Amalgam 5%	x	x	Thiomersal 0,1%, phenyl mercuric borate 0,05%, phenylmercuric acetate 0,05%, phenylmercuric nitrate 0,05%	x
Montebugnoli and al, 2012	Ammoniated mercury 1%	Amalgam 20 % (silver 13,9%, copper 2,36%, tin 3,54% zinc 0,2%); amalgam 5% (mercury 2,5%, silver 1,73%, 0,3% copper, 0,44% tin, 0,03% zinc)	x	x	Thiomersal 0,1%,	x
Marell and al, 2014	Mercury	x	x	Nickel sulfate, palladium chloride, sodium aurothiosulfate	x	Spearmint oil, formaldehyde
Suter and al, 2016	Ammoniated mercury 1%	Amalgam 5% Amalgam alloying metal 20%	x	nickel 5%	x	x
Karatasli and al, 2018	Mercury	Copper sulfate, tin	composite restoration : resin and methacrylates	Aluminum chloride, cobalt chloride, palladium chloride, potassium dichromate, sodium aurothiosulfate, nickel sulfate	x	10

† Mercury ammonium chloride 1% added secondly, tested only on 42 patients

‡ These allergens were not tested on all 49 patients. The most tested was ammoniated mercury, on 48 patients

Table 4. Number of patients according to their OL topographic relationship with dental material removal

Study, publication year	Available groups according to topography terms used in each study
Lind and al, 1986 (*)	- Constant contact (n=NA) - Occasional contact (n=NA)
Skoglund and al, 1994	- Close contact (n=33) - Exceeding contact (n=14) - Restricted to areas outside the contact zone (n=1)
Henriksson and al, 1995	- In contact (n=94) - With at least one additional area (n=20) - No contact (n=17)
Ibbotson and al, 1996	- Adjacent to amalgams (n=22)
Ostman and al, 1996	- Limited to the area of contact (n=29) - In the contact zone and in areas exceeding the contact zone (n=19)
Laine and al, 1997	- Close contact (n=54) - Exceeding contact (n=23)
Koch and al, 1999	- Close and exceeding contact (n=18) - Not adjacent (n=6)
Laine and al, 1999	- Restricted contact (n=11) - Exceeding contact (n=8)
Dunsche and al, 2003(**)	- In contact (not available) - Exceeding contact (not available) - Without contact (not available)
Issa and al, 2005	- Close contact (n=16) - Exceeding contact (n=22)
Pezelj-Ribaric and al, 2008	- Adjacent to amalgams (n=20)
Montebugnoli and al, 2012	- Only a single lesion in direct contact, with strong physical association (n=25) - Only a weak physical association (***) (n=39)
Marell and al, 2014	- Close contact (n=27) - No contact (n=12)
Suter and al, 2016	- Direct contact (n=32)
Karatasli and al, 2018	- Direct contact (n=12) - Exceeding contact (n=4)

(*) Outcome data of each group was not available : in contact and exceeding contact (n=39), without contact (n=22); (**) all lesions were classified according to their topography, but not all patients ; (***) This group was considered as ‘no contact’

Definition of categories :

- “any contact” includes : including “close”, “total”, “partial”, “exceeding contact”, “strong physical association”, “with at least one additional area”
- “no contact” includes : “OL restricted to areas outside the contact zones”, “not adjacent”, “without contact”, and “a weak physical association”
- “close contact” includes : ‘in contact’, ‘limited to the area of contact’, ‘restricted contact’, ‘Only a single lesion in direct contact, with strong physical association’, ‘direct contact’

Table 5. Patch test procedure and dental material

Study, publication year	Standardized patch test procedure	Vehicle used	Standardized delayed readings	Reaction grading	Dental material before removal	Replacement material
Lind and al, 1986	NA	Pet. / aqua/ alcohol	NA	NA	Amalgam fillings	Gold, porcelain, resin composite
Skoglund and al, 1994	Yes	NA	No Readings at D3	Erythema, induration or papules or vesicles	Amalgam fillings	Gold, porcelain, resin composite
Henriksson and al, 1995	NA	Pet.	NA	NA	Amalgam fillings	NA
Ibbotson and al, 1996	Yes	Pet. / aqua	No Readings at D3	Palpable erythema or a stronger reaction	Amalgam fillings	resin composite
Ostman and al, 1996	Yes	NA	Yes	Erythema, induration, or papules or vesicles	Amalgam fillings	Resin composite, gold, porcelain, acrylic, metallic porcelain
Laine and al, 1997	Yes	Pet. *	No Readings at D4	Erythematous, papular, and indurated patches	Dental fillings	NA
Koch and al, 1999	No 24-h exposure	Pet. *	No Readings at 24 -72 hours -D4-D7-D10	According to the DKG criteria	Amalgam fillings	Resin composite, gold, porcelain
Laine and al, 1999	Yes 48h exposure, except for amalgam powder with 24h exposure	Pet.	No 3-4 days after application	Erythematous and indurated patches	Amalgam fillings	NA
Dunsche and al, 2003	No 24-h exposure	Pet.	No Readings at D1, D2, D3	According to ICDRG	Amalgam fillings	Gold, resin composite, glass ionomer cement, porcelain, metal ceramic crowns, titanium
Issa and al, 2005	No Applied on back and forearm	NA	No Readings at D2	According to ICDRG	34 amalgam fillings 3 fixed prosthesis 1 removable denture	Resin composite, gold crowns, ceramics
Pezelj-Ribaric and al, 2008	NA	NA	Yes	According to ICDRG	Amalgam fillings	resin composite, gold, porcelain
Montebugnoli and al, 2012	No 72-h exposure	Pet.	No Readings after 72-hour exposure	NA	Amalgam fillings	resin composite
Marell and al, 2014	Yes	NA	No Readings at D3, D4, D7	According to ICDRG	Amalgam, composite/glass ionomer, gold, metal ceramics, titanium, ceramics	Glass ionomer, resin composite
Suter and al, 2016	Yes	NA	No Readings at D3 or D4	Guidelines of the British association of dermatologists	Amalgam fillings	NA
Karatasli and al, 2018	NA	NA	NA	NA	Amalgam fillings	Feldspathic ceramic

* : Amalgam powder was applied as such, with no vehicle; ICDRG, International contact dermatitis research group; NA, not available ; Pet., Petrolatum ; D, day

Figures

Figure 1. Flow chart

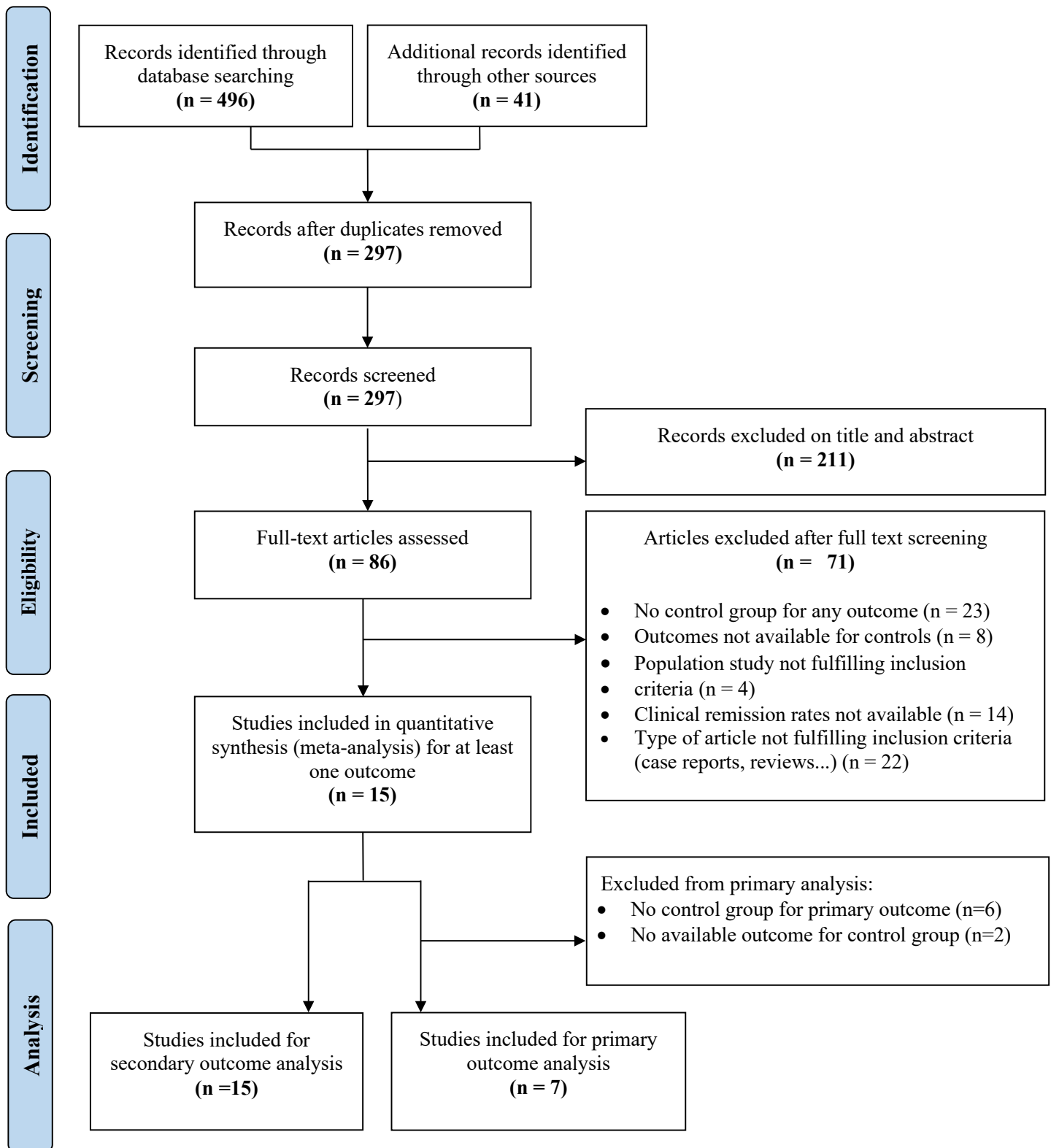


Figure 2. Impact of material removal (vs no material removal) on clinical remission of OL

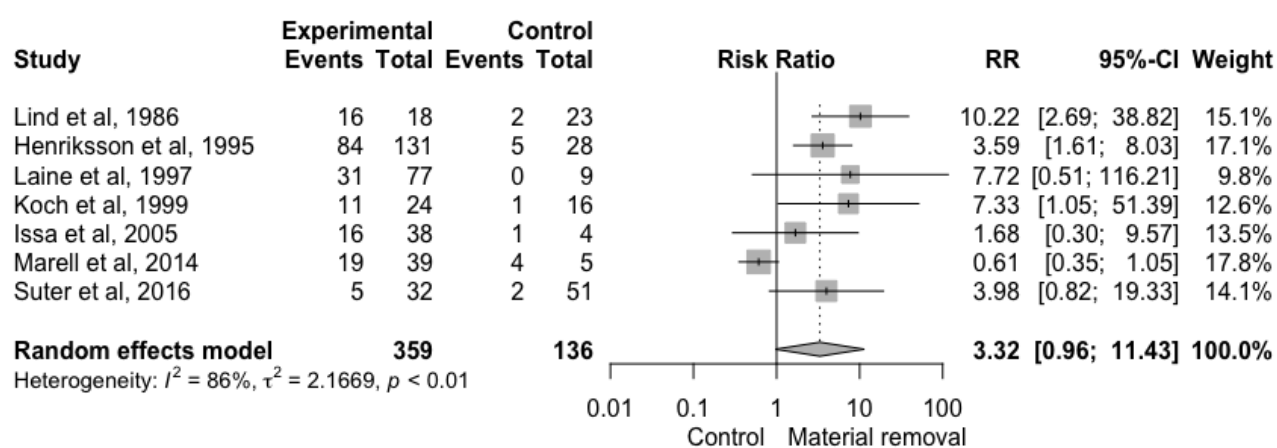
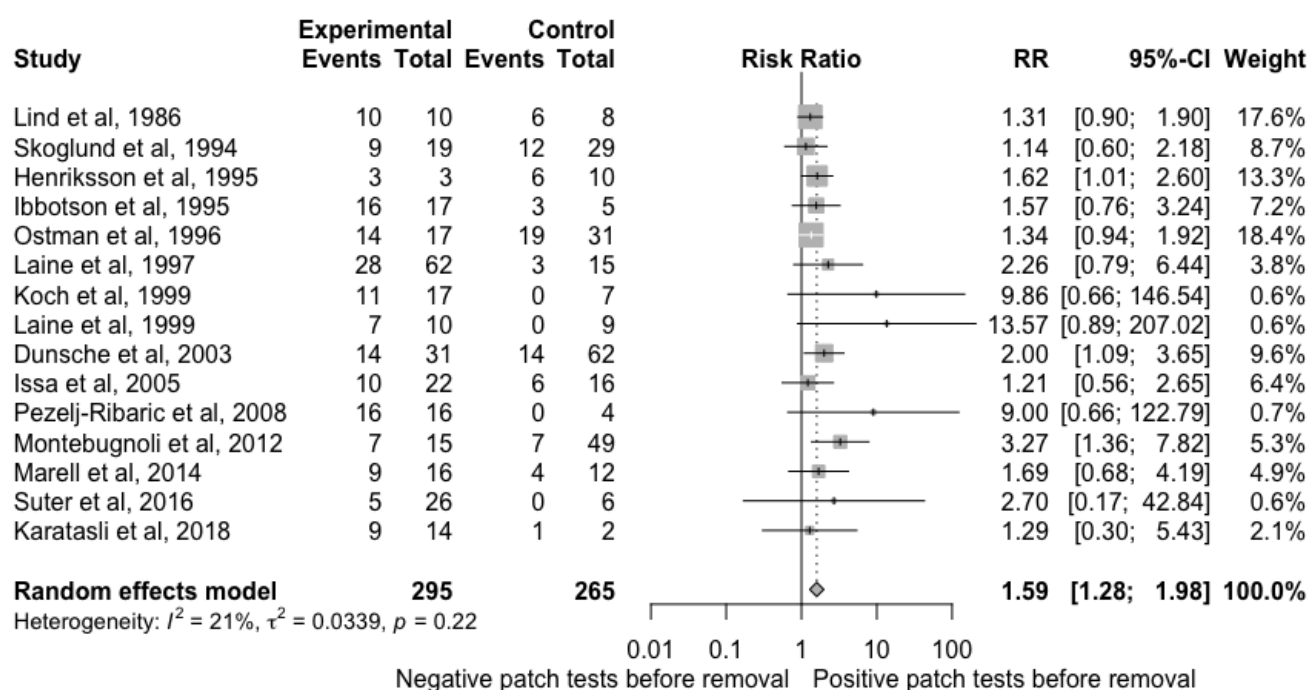
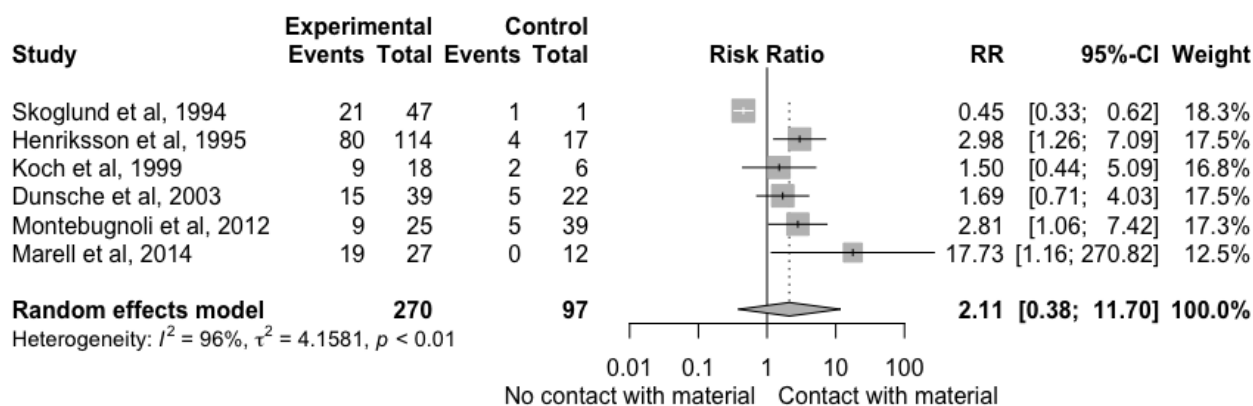


Figure 3. Impact of patch tests results (positive vs negative*) on clinical remission of OL after material removal



(*) list of allergens are provided in Table 3

Figure 4. Impact of the location of OL (“any contact” vs “no contact” (*) with dental materials) on clinical remission of OL after material removal



(*) “any contact” includes “close”, “total”, “partial”, “exceeding contact”, “strong physical association”, “with at least one additional area” whereas “no contact” includes “no contact”, “OL restricted to areas outside the contact zones”, “not adjacent”, “without contact”, and “a weak physical association”

Figure 5. Impact of the location of OL (“any contact” vs “no contact” (*) with dental materials) on clinical remission of OL after material removal (excluding Skoglund et al)

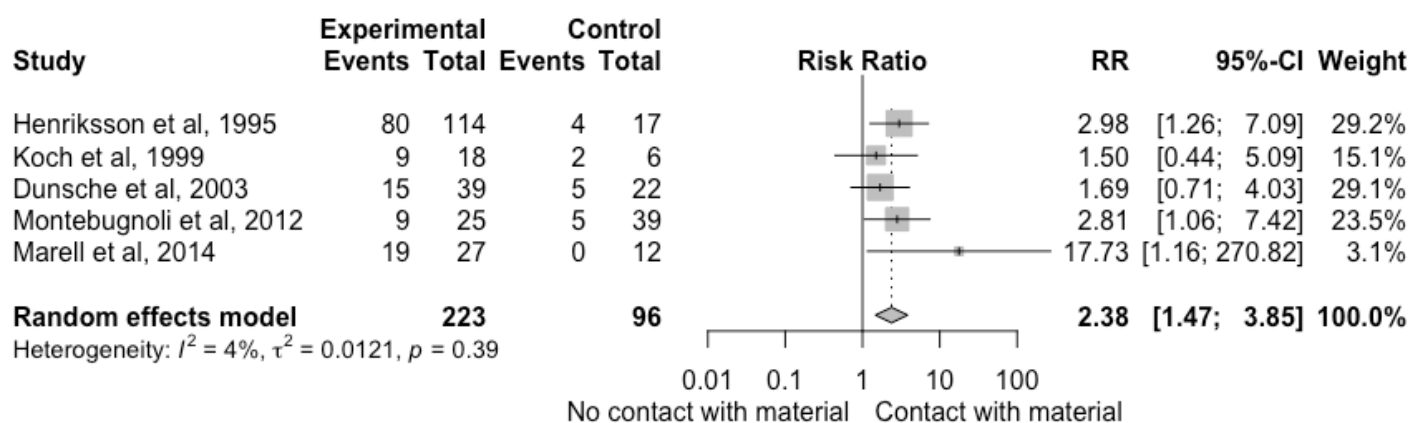
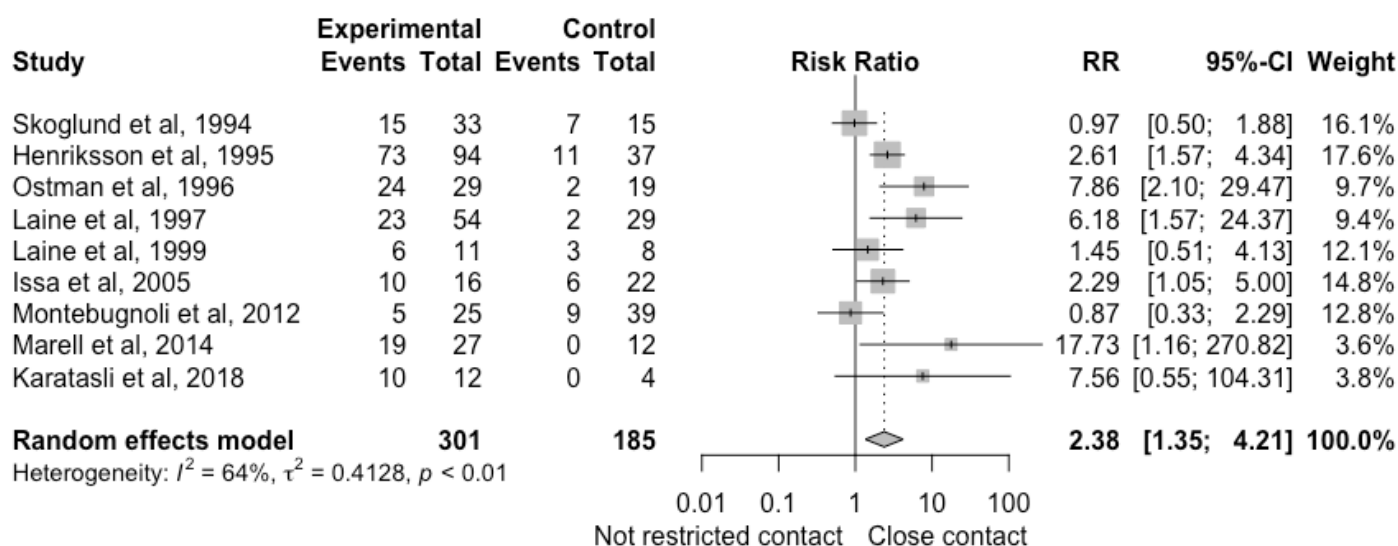


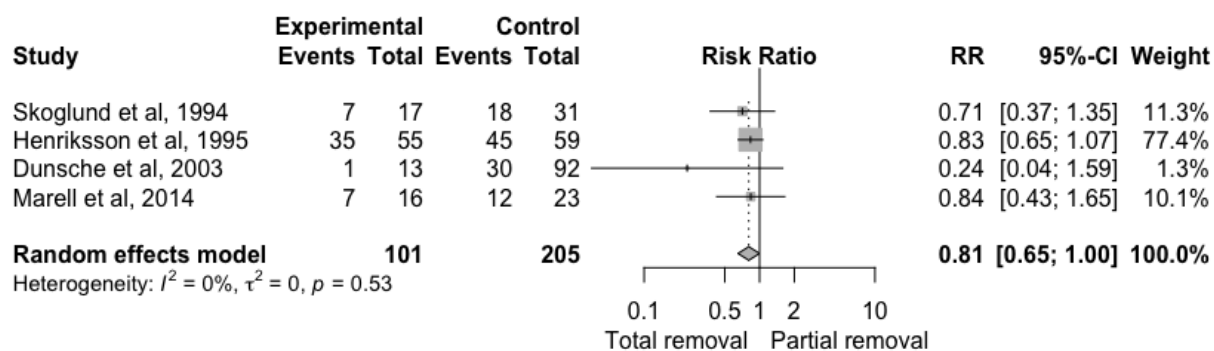
Figure 6. Impact of the location of OL (“close contact” vs “any other type of contact and no contact” (*) with dental materials) on clinical remission of OL after material removal



(*) “close contact” includes “in contact”, “restricted contact”, “only a single lesion in direct contact, with strong physical association” “direct contact” whereas “not restricted contact and no contact” includes “exceeding contact”, “restricted to areas outside the contact zone, “with at least one additional area”, “In the contact zone and in areas exceeding the contact zone”, “only a weak physical association”

Supplemental Material

Supplemental Figure 1. Impact of total versus partial removal of dental material on clinical remission of OL after material removal



Supplemental file 1. Prisma check list

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review.	
ABSTRACT			
Abstract	2	See the PRISMA 2020 for Abstracts checklist.	
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of existing knowledge.	
Objectives	4	Provide an explicit statement of the objective(s) or question(s) the review addresses.	
METHODS			
Eligibility criteria	5	Specify the inclusion and exclusion criteria for the review and how studies were grouped for the syntheses.	
Information sources	6	Specify all databases, registers, websites, organisations, reference lists and other sources searched or consulted to identify studies. Specify the date when each source was last searched or consulted.	
Search strategy	7	Present the full search strategies for all databases, registers and websites, including any filters and limits used.	
Selection process	8	Specify the methods used to decide whether a study met the inclusion criteria of the review, including how many reviewers screened each record and each report retrieved, whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	
Data collection process	9	Specify the methods used to collect data from reports, including how many reviewers collected data from each report, whether they worked independently; any processes for obtaining or confirming data from study investigators, and if applicable, details of automation tools used in the process.	
Data items	10a	List and define all outcomes for which data were sought. Specify whether all results that were compatible with each outcome domain in each study were sought (e.g. for all measures, time points, analyses), and if not, the methods used to decide which results to collect.	
	10b	List and define all other variables for which data were sought (e.g. participant and intervention characteristics, funding sources). Describe any assumptions made about any missing or unclear information.	
Study risk of bias assessment	11	Specify the methods used to assess risk of bias in the included studies, including details of the tool(s) used, how many reviewers assessed each study and whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	
Effect measures	12	Specify for each outcome the effect measure(s) (e.g. risk ratio, mean difference) used in the synthesis or presentation of results.	
Synthesis methods	13a	Describe the processes used to decide which studies were eligible for each synthesis (e.g. tabulating the study intervention characteristics and comparing against the planned groups for each synthesis (item #5)).	
	13b	Describe any methods required to prepare the data for presentation or synthesis, such as handling of missing summary statistics, or data conversions.	
	13c	Describe any methods used to tabulate or visually display results of individual studies and syntheses.	
	13d	Describe any methods used to synthesize results and provide a rationale for the choice(s). If meta-analysis was performed, describe the model(s), method(s) to identify the presence and extent of statistical heterogeneity, and software package(s) used.	
	13e	Describe any methods used to explore possible causes of heterogeneity among study results (e.g. subgroup analysis, meta-regression).	
	13f	Describe any sensitivity analyses conducted to assess robustness of the synthesized results.	
Reporting bias assessment	14	Describe any methods used to assess risk of bias due to missing results in a synthesis (arising from reporting biases).	
Certainty assessment	15	Describe any methods used to assess certainty (or confidence) in the body of evidence for an outcome.	

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
RESULTS			
Study selection	16a	Describe the results of the search and selection process, from the number of records identified in the search to the number of studies included in the review, ideally using a flow diagram.	
	16b	Cite studies that might appear to meet the inclusion criteria, but which were excluded, and explain why they were excluded.	
Study characteristics	17	Cite each included study and present its characteristics.	
Risk of bias in studies	18	Present assessments of risk of bias for each included study.	
Results of individual studies	19	For all outcomes, present, for each study: (a) summary statistics for each group (where appropriate) and (b) an effect estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval), ideally using structured tables or plots.	
Results of syntheses	20a	For each synthesis, briefly summarise the characteristics and risk of bias among contributing studies.	
	20b	Present results of all statistical syntheses conducted. If meta-analysis was done, present for each the summary estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval) and measures of statistical heterogeneity. If comparing groups, describe the direction of the effect.	
	20c	Present results of all investigations of possible causes of heterogeneity among study results.	
	20d	Present results of all sensitivity analyses conducted to assess the robustness of the synthesized results.	
Reporting biases	21	Present assessments of risk of bias due to missing results (arising from reporting biases) for each synthesis assessed.	
Certainty of evidence	22	Present assessments of certainty (or confidence) in the body of evidence for each outcome assessed.	
DISCUSSION			
Discussion	23a	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence.	
	23b	Discuss any limitations of the evidence included in the review.	
	23c	Discuss any limitations of the review processes used.	
	23d	Discuss implications of the results for practice, policy, and future research.	
OTHER INFORMATION			
Registration and protocol	24a	Provide registration information for the review, including register name and registration number, or state that the review was not registered.	
	24b	Indicate where the review protocol can be accessed, or state that a protocol was not prepared.	
	24c	Describe and explain any amendments to information provided at registration or in the protocol.	
Support	25	Describe sources of financial or non-financial support for the review, and the role of the funders or sponsors in the review.	
Competing interests	26	Declare any competing interests of review authors.	
Availability of data, code and other materials	27	Report which of the following are publicly available and where they can be found: template data collection forms; data extracted from included studies; data used for all analyses; analytic code; any other materials used in the review.	

To enable PROSPERO to focus on COVID-19 submissions, this registration record has undergone basic automated checks for eligibility and is published exactly as submitted. PROSPERO has never provided peer review, and usual checking by the PROSPERO team does not endorse content. Therefore, automatically published records should be treated as any other PROSPERO registration. Further detail is provided [here](#).

Citation

Stéphanie ABOU-MRAD, Sophie LEDUCQ. Clearance rates of oral lichen after removal of dental restorations: a systematic review and meta-analysis. PROSPERO 2022 CRD42022303980 Available from: https://www.crd.york.ac.uk/prospERO/display_record.php?ID=CRD42022303980

Review question

Question 1. What are the clearance rates of oral lichen lesions after removal of dental restorations in patients with oral lichen, compared to the absence of removal of restorations ?

Question 2. What are the clearance rates of oral lichen after removal of dental restorations in patients with oral lichen and positive epicutaneous tests (to dental materials), compared to patients with oral lichen and negative patch tests (to dental materials) ?

Searches

Electronic databases: PubMed/MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library

Search date: 15 Jan 2022

Publication date: from 1980 to 10 Jan 2022

Restrictions: human species, English language

Types of study to be included

Retrospective and prospective case/control studies

Randomized trials

Condition or domain being studied

Oral lichen planus (OLP) is a chronic inflammatory disorder of oral mucosae, defined by a set of clinical and histological criteria (WHO). In some cases, oral lesions clinically and histologically compatible with OLP are triggered by a hypersensitivity contact reaction to dental restorations/fillings, mostly amalgams but also other dentistry materials such as metallic crowns or fillings. Such cases are referred to as « oral lichenoid reactions » (to dental materials) but there is neither consensus diagnostic criteria nor recommended strategy to explore and manage such cases.

Participants/population

Inclusion criteria: adult patients (>18years) with oral lichen (either oral lichen planus or oral lichenoid lesions, according to WHO criteria), who undergo removal (with or without replacement) of any dental material, with at least one follow up assessment of the clinical evolution of their oral lichen.

Exclusion criteria : patients with extra-oral lichen planus, patients with no dental materials, patients without follow up after removal of dental materials

Intervention(s), exposure(s)

Removal of any dental material (amalgam, metallic, ceramo-metallic fillings/crowns), either unique or multiple, anywhere in oral cavity, with or without replacement

Comparator(s)/control

Absence of removal of dental material

Context

Oral lichen planus (OLP) is a chronic inflammatory disorder of oral mucosae, defined by a set of clinical and histological criteria (WHO). OLP usually displays a chronic course, with asymptomatic phases punctuated with acute painful inflammatory flares, which cause a significant impact on quality of life. In some cases, oral lesions clinically and histologically compatible with OLP may be triggered by a hypersensitivity contact reaction to dental restorations/fillings, mostly amalgams but also other components such as metals. Such cases are referred to as « oral lichenoid reactions » (to dental materials) but there is no consensus diagnostic criteria. The possibility of oral lichenoid reactions is raised when oral lichen lesions are located in direct or partial contact with dental materials. Whether systematic removal / replacement of such dental materials allow healing of oral lichen, is a matter of debate. Although there are observational studies that evidence clearance of oral lichen after removal/replacement of materials, spontaneous remission of oral lichen is also possible during disease course. On the other hand, some studies suggest that epicutaneous patch testing (including dental materials) may conduct the decision of removing/replacing dental materials, as patients with positive patch tests to dental materials would be more prone to experience clearance of oral lichen after removal/replacement of such materials.

Main outcome(s)

The primary outcome is the proportion of patients with clinical remission (clinical disappearance) of oral lichen after removal of dental restorations, compared to the proportion of patients with clinical remission (clinical disappearance) of oral lichen after no removal of dental restorations

Measures of effect

Relative risk

Additional outcome(s)

The secondary outcome is the clinical remission rates (clinical disappearance) of oral lichen after removal of dental restorations, in patients with oral lichen and positive patch tests (to dental materials), compared to clinical remission rates (clinical disappearance) of oral lichen after removal of dental restorations in patients with oral lichen and negative patch tests (to dental materials).

Measures of effect

Relative risk

Data extraction (selection and coding)

Study selection. Studies will be selected on pre-specified databases and pre-defined search equations. Records will be selected independently by 2 authors (SA and MS) based on titles, abstracts and then on full texts, according to inclusion criteria. Discordant cases will be reviewed collegially. Records and decisions will be collected on Excel-files Data extraction. Included records will be reviewed independently by the two authors for extraction of pre-specified data (date of study, first author, number of patients, M/F, types of oral lichen (OLP/OLL), proximity to dental materials (direct or partial contact), number of patients with epicutaneous tests (number of patients with positive tests / negative tests), number of patients with removal of dental restorations, number of patients without removal of dental restorations, outcome (duration of follow up, clinical remission of oral lichen in each group). Extracted data will be collected on Excel-files.

Risk of bias (quality) assessment

Two reviewers will independently assess the quality of the included articles. Any differences will be resolved collegially. The risk of bias of each randomized controlled trial will be assessed using the Cochrane Collaboration risk of bias tool. The ROBINS-I tool (Sterne et al., 2016) or Newcastle-Ottawa scale will be used to assess the quality of observational studies.

Strategy for data synthesis

Descriptive data will be expressed with mean and standard deviation (SD) or median and interquartile range (IQR) for quantitative data and number (%) for categorical data. χ^2 or Fisher test will be used to analyze categorical outcomes. The Student t test or the Wilcoxon rank sum will be used to analyze continuous outcomes as appropriate. A two-sided $p < 0.05$ will be considered statistically significant.

A meta-analysis will be performed. by computing relative risks (RRs) with use of random-effects modeling. RRs and 95% confidence intervals will be calculated. Heterogeneity of results across studies will be assessed by the Q and I² statistics, and any heterogeneity will be predefined as P < 0.05 for the Q statistic or R value of 50% or higher. Statistical analyses will be performed with R software (version 4.0.2., R Fondation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

Analysis of subgroups or subsets

Analysis of subgroups will be conducted regarding type of oral lichen (OLP versus OLL) and according to contact of oral lichen to dental materials (direct/indirect contact versus no contact).

Contact details for further information

Mahtab Samimi
stephanie.am@live.fr

Organisational affiliation of the review

University Hospital of Tours , France

Review team members and their organisational affiliations

Stéphanie ABOU-MRAD. University Hospital of Tours, France
Dr Sophie LEDUCQ. University Hospital of Tours, France

Type and method of review

Systematic review

Anticipated or actual start date

15 January 2022

Anticipated completion date

10 May 2022

Funding sources/sponsors

None

Grant number(s)

State the funder, grant or award number and the date of award

None

Conflicts of interest

Language

English

Country

France

Stage of review

Review Ongoing

Subject index terms status

Subject indexing assigned by CRD

Subject index terms

MeSH headings have not been applied to this record

Date of registration in PROSPERO

15 February 2022

Date of first submission

15 January 2022

Stage of review at time of this submission

Preliminary searches	Yes	No
Piloting of the study selection process	No	No
Formal screening of search results against eligibility criteria	No	No
Data extraction	No	No
Risk of bias (quality) assessment	No	No
Data analysis	No	No

The record owner confirms that the information they have supplied for this submission is accurate and complete and they understand that deliberate provision of inaccurate information or omission of data may be construed as scientific misconduct.

The record owner confirms that they will update the status of the review when it is completed and will add publication details in due course.

Versions

15 February 2022

15 February 2022

IV : Conclusion générale :

L'objectif principal de cette revue systématique n'a pas mis en évidence une augmentation significative de la probabilité de rémission clinique du lichen oral en cas de retrait de matériel dentaire, en comparaison avec l'abstention thérapeutique qui reflète l'histoire naturelle de la maladie. Toutefois, cette analyse a été limitée par de nombreux biais (biais d'allocation, biais d'attrition, groupes déséquilibrés) reflétés par une forte hétérogénéité entre les études.

Parmi les patients ayant un retrait de matériel dentaire, un patch test préalable positif à au moins l'un des composants du matériel, est associé à une plus forte probabilité de rémission clinique du lichen oral, en comparaison à des patch tests négatifs.

Nous n'avons pas pu analyser l'impact des sous-types de lichen (LPO versus LLO) sur la probabilité de rémission du lichen après retrait du matériel, en raison d'une hétérogénéité considérable des définitions et classifications des sous-types de lichen oral en fonction des études.

La relation topographique simple (tout contact) entre lichen oral et le matériel dentaire, est un indicateur de rémission clinique du lichen oral après retrait du matériel. Ces résultats sont en faveur d'une physiopathologie similaire à celle de l'eczéma de contact, avec une extension des lésions possible mais non systématique au-delà de la zone de contact avec le matériel allergisant suspecté, et une guérison après son retrait.

Le retrait unique du matériel en question semble être suffisant ce qui permet d'avoir une approche conservatrice efficace. Il est cependant important d'établir une période d'observation suffisamment longue afin de pouvoir observer la rémission clinique.

Une standardisation de l'application des patch tests nous semble également recommandée, les imprécisions méthodologiques (choix et préparations des allergènes, véhicules, délais de lecture...) pouvant expliquer les discordances entre études.

Somme toute, le recours aux amalgames dentaire devrait in fine disparaître au profit des nouveaux matériaux moins allergisants.

Vu, le Directeur de Thèse



**Vu, le Doyen
De la Faculté de Médecine de Tours
Tours, le**

ABOU-MRAD Stéphanie

pages : 80 – tableaux : 5 – figures : 7 – annexes : 2

Résumé:

Introduction – Le lichen oral (LO) est une pathologie buccale chronique inflammatoire et multifactorielle dont le diagnostic repose sur des critères cliniques et histologiques définis par l'organisation mondiale de la santé (OMS). Les amalgames dentaires sont les facteurs les plus pourvoyeurs de lésions lichénoïdes orales induites par contact (LLOIC). A ce jour, les indications de retrait du matériel dentaire chez des patients ayant un LO, avec notamment la réalisation préalable de tests cutanés allergologiques, restent controversées.

Objectif – L'objectif principal de cette revue systématique avec méta-analyse était d'évaluer le risque relatif de guérison clinique du LO après retrait de tout type de matériel dentaire, en comparaison à des patients qui n'avaient pas de retrait de matériel. L'objectif secondaire était d'évaluer, parmi les patients ayant eu un retrait de matériel, le risque relatif de guérison clinique du LO en fonction des tests cutanés allergologiques. D'autres objectifs additionnels ont évalué le risque relatif de la guérison clinique du LO après retrait de matériel en fonction du sous-type de LO et de sa topographie.

Méthode – La recherche bibliographique a été réalisée en janvier 2022 (PubMed, Cochrane, et Embase) selon les mots clés suivants : "oral lichen" associé à "restauration" ou "amalgam" en incluant toute étude cas-témoin, prospective ou rétrospective, en anglais, publiée à partir de 1980, permettant de répondre à un moins l'un des deux objectifs de l'étude. Le critère de jugement principal était le rapport entre le taux de guérison clinique chez les patients ayant eu un retrait de matériel et le taux de guérison clinique chez ceux n'ayant pas eu de retrait de matériel. Le critère de jugement secondaire était le rapport entre le taux de guérison clinique chez les patients ayant eu au moins un patch test positif et le taux de guérison clinique chez les patients ayant eu des patch tests négatifs avant retrait des matériaux. Une méta-analyse a été réalisée en calculant les risques relatifs (RR) et leurs intervalles de confiance à 95% (IC 95%) à l'aide d'une modélisation à effets aléatoires.

Résultats – Parmi les 297 articles évalués, 15 articles ont été inclus, représentant 933 patients. Parmi les 359 patients ayant eu un retrait de matériel dentaire, une guérison clinique complète a été observée chez 182 patients (50,7%) contre 15/136 patients (8,6%) n'ayant pas eu de retrait (RR 3,32, IC 95% 0,96-11,43). Une guérison clinique complète était observée chez 165/295 patients (55,9%) ayant eu des patch tests cutanés positifs contre 81/265 patients (30,5 %) ayant eu des tests épicutanés négatifs avant le retrait des matériaux (RR 1,59, IC 95% 1,28-1,98). Compte tenu des définitions très hétérogènes des sous-types du LO, la méta-analyse les concernant n'a pas été réalisée.

Mots clés : revue systématique, méta-analyse, lichen oral, amalgame, restauration dentaire

Jury :

Président du Jury : Professeur Loïc VAILLANT

Directrice de thèse : Professeur Mahtab SAMIMI

Membres du Jury : Professeur Jean-Claude MEURICE

Dr Pierre ARMINGAUD

Dr Aude-Sophie ZLOWODZKI

Date de soutenance : 13 avril 2022