



HAL
open science

Les aphtes buccaux : données actuelles et rôle du pharmacien

Isabelle Faynot

► **To cite this version:**

Isabelle Faynot. Les aphtes buccaux : données actuelles et rôle du pharmacien. Sciences pharmaceutiques. 2000. dumas-01276026

HAL Id: dumas-01276026

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01276026>

Submitted on 18 Feb 2016

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SID de Grenoble : **thesebum@ujf-grenoble.fr**

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>



D

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
...CULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

2^e exemplaire

Année 2000

N° d'ordre *7043*

**LES APHTES BUCCAUX
DONNEES ACTUELLES ET ROLE DU PHARMACIEN**

THESE
PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN PHARMACIE
DIPLOME D'ETAT

ISABELLE FAYNOT
Née le 18 mars 1974 à Grenoble (38)

Thèse soutenue publiquement le 8 décembre 2000 à 18 heures

Devant le jury composé de :

Monsieur le professeur Christophe RIBUOT, Président du Jury

Monsieur le docteur Jean-Luc BOURRAIN

Mademoiselle le docteur Sophie NOMBLOT

Année 2000

N° d'ordre

**LES APHTES BUCCAUX
DONNEES ACTUELLES ET ROLE DU PHARMACIEN**

THESE
PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN PHARMACIE
DIPLOME D'ETAT

ISABELLE FAYNOT
Née le 18 mars 1974 à Grenoble (38)

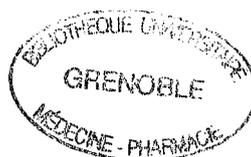
Thèse soutenue publiquement le 8 décembre 2000 à 18 heures

Devant le jury composé de :

Monsieur le professeur Christophe RIBUOT, Président du Jury

Monsieur le docteur Jean-Luc BOURRAIN

Mademoiselle le docteur Sophie NOMBLOT



UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE
Domaine de la Merci 38700 LA TRONCHE

Doyen de la Faculté

M. le Professeur P. DEMENGE

Vice Doyen

M. le Professeur J. CALOP

PROFESSEURS DE PHARMACIE

ALARY	Josette	Chimie Analytique
BAKRI	Abdelaziz	Pharmacie Galènique
BENOIT-GUYOD	Jean-Louis	Chimie Toxicologie et Eco- toxicologie
CALOP	Jean	Pharmacie Clinique et Bio- technique
CUSSAC	Max	Chimie Thérapeutique
DECOUT	Jean-Luc	Chimie Générale
DEMENGE	Pierre	Physiologie/Pharmacologie
DROUET	Emmanuel	Microbiologie-Immunologie
FAVIER	Alain	Biochimie
GOULON	Chantal	Physique-Pharmacie
GRILLOT	Renée	Parasitologie
MARIOTTE	Anne-Marie	Pharmacognosie
RIBUOT	Christophe	Physiologie-Pharmacologie
ROUSSEL	Anne-Marie	Biochimie
SEIGLE-MURANDI	Françoise	Botanique et Cryptogamie
STEIMAN	Régine	Biologie Cellulaire
WOUESSIDJEWÉ	Denis	Pharmacie Galénique

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE
Domaine de la Merci 38700 LA TRONCHE

Doyen de la Faculté

M. le Professeur P. DEMENGE

Vice Doyen

M. le Professeur J. CALOP

MAITRES DE CONFÉRENCE DE PHARMACIE

ALDEBERT	Delphine	Parasitologie
ALLENET	Benoit	Pharmacie Clinique
BARTOLI	Marie-Hélène	Pharmacie Clinique et Biotech.
BOUMENDJEL	Ahcène	Pharmacognosie
BURMEISTER	Wilhelm	Physique
CARON	Cécile	Biologie Moléculaire
CHARLON	Claude	Chimie Pharmacie
DELETRAZ	Martine	Droit Economie pharmaceutique
DIJOUX-FRANCA	M.-Geneviève	Pharmacognosie
DURMORT-MEUNIER	Claire	Virologie moléculaire structur
ESNAULT	Danielle	Chimie Analytique
FAURE	Patrice	Biochimie C
FAURE-JOYEUX	Marie	Physiologie-Pharmacologie.
FOUCAUD-GAMEN	Jacqueline	Bactériologie-Virologie.
GEZE	Annabelle	Pharmacotechnie Galénique
GILLY	Catherine	Chimie Thérapeutique
GUIRAUD	Pascale	Biologie cellulaire
GROSSET	Catherine	Chimie analytique
HININGER-FAVIER	Isabelle	LBSO-Biochimie C
KRIVOBOK	Serge	Botanique-Cryptogamie
MORAND	Jean-Marc	Chimie thérapeutique
NICOLLE	Edwige	Chimie organique
PERA	Marie-Hélène	Chimie organique
PEYRIN	Eric	Chimie Analytique Alimentaire
PINEL	Claudine	Parasitologie
RAVEL	Anne	Chimie Analytique
RIBUOT	Diane	Physio. Pharmaco
RICHARD	Jean-Michel	Chimie Toxic-Ecotoxicologie
RIONDEL	Jacqueline	Physiologie Pharmacologie
TAILLANDIER	Georges	Chimie organique
VILLEMAIN	Danièle	Physique Pharmacie
VILLET	Annick	Chimie analytique

**LES APHTES BUCCAUX
DONNEES ACTUELLES ET ROLE DU PHARMACIEN**

THESE
PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN PHARMACIE
DIPLOME D'ETAT

ISABELLE FAYNOT
Née le 18 mars 1974 à Grenoble (38)

Thèse soutenue publiquement le 8 décembre 2000 à 18 heures

Devant le jury composé de :

Monsieur le professeur Christophe RIBUOT, Président du Jury

Monsieur le docteur Jean-Luc BOURRAIN

Mademoiselle le docteur Sophie NOMBLOT

REMERCIEMENTS

A Monsieur le professeur Christophe RIBUOT,

Je vous remercie très sincèrement d'avoir accepté de diriger ce travail, pour le temps qu'il a fallu lui consacrer et plus largement pour toutes vos interventions au cours de nos études.

A Monsieur le docteur Jean-Luc BOURRAIN,

J'ai été très honorée que vous acceptiez d'apporter vos connaissances et votre avis sur le sujet, au sein de ce jury. Je vous en remercie très respectueusement.

A Mademoiselle le docteur Sophie NOMBLOT,

Je te remercie très chaleureusement d'être aujourd'hui parmi les membres de ce jury. Que ce soit pour toi le témoignage de mon amitié.

*A mes parents,
Qui ont rendu ces études possibles,
merci de la patience dont vous avez su faire preuve... !*

A Nathalie, Manou, Mireille et Nicolas,

*A toute ma famille,
pour votre présence et votre affection.*

A Laurence,

*A Claire,
pour toutes ces années d'études passées ensemble
et pour toute notre amitié encore à venir,*

*A tous mes amis qui se reconnaissent bien,
pour votre soutien.*

Isabelle

SOMMAIRE

INTRODUCTION.....	6
1 GENERALITES.....	7
1.1 EPIDEMIOLOGIE.....	7
1.2 ANATOMIE ET HISTOLOGIE DE LA CAVITE BUCCALE.....	8
1.2.1-Anatomie.....	8
1.2.2-Histologie.....	9
1.3 ETUDE CLINIQUE DE L'APHTE BUCCAL.....	11
1.3.1-Description de la lesion.....	11
1.3.2-Evolution.....	13
1.3.3-Localisation.....	15
1.3.4-Le caractere récidivant.....	15
1.4 CLASSIFICATIONS DES APHTHOSES BUCCALES.....	16
1.4.1-Aphthoses buccales idiopathiques ou secondaires.....	16
1.4.2-Selon la morphologie des lesions.....	16
1.4.3-Selon la severite de l'aphtose.....	19
1.4.4-Résumé.....	21
1.5 LA MALADIE DE BEHCET.....	21
1.5.1-Épidémiologie.....	21
1.5.2-Caractéristiques et diagnostic.....	22
1.5.3-L'ABR dans la maladie de Behçet.....	26
1.6 APHTHOSES BUCCALES SECONDAIRES.....	26
1.6.1-La maladie de Behcet.....	27

1.6.2-	<i>Les maladies inflammatoires intestinales</i>	27
1.6.3-	<i>Déficiences en vitamines B (B1,B2,B6,B12), folate, fer, zinc</i>	29
1.6.4-	<i>Aphtes neutropéniques</i>	30
1.6.5-	<i>Autres</i>	31
1.6.6-	<i>L'infection à VIH</i>	33
1.7	DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL	35
1.7.1-	<i>Ulcération unique</i>	37
1.7.2-	<i>Ulcérations multiples</i>	42
2	SUJETS ACTUELS DE LA RECHERCHE	51
2.1	ETIOLOGIE	51
2.1.1-	<i>Etiologie infectieuse</i>	51
2.1.2-	<i>Etiologie immunitaire</i>	55
2.1.3-	<i>Facteurs inhérents au terrain</i>	58
2.2	TRAITEMENTS	68
2.2.1-	<i>Pentoxifylline</i>	69
2.2.2-	<i>Diclofénac – acide hyaluronique</i>	70
2.2.3-	<i>Amlexanox à 5%</i>	71
2.2.4-	<i>Triclosan</i>	71
2.2.5-	<i>Cyanoacrylate seul ou combiné</i>	71

3	LES MEDICAMENTS DE L'APLTE.....	74
3.1	PRINCIPES GÉNÉRAUX DU TRAITEMENT	74
3.2	TRAITEMENTS LOCAUX	75
3.2.1	-A visée antiseptique.....	75
3.2.2	-A visée antalgique	84
3.2.3	-A visée anti-inflammatoire.....	90
3.2.4	-Antibiotiques	93
3.2.5	-Immunothérapie	96
3.3	TRAITEMENTS SYSTEMIQUES.....	100
3.3.1	-Colchicine.....	100
3.3.2	-Corticothérapie générale.....	102
3.3.3	-Thalidomide	103
3.3.4	-Isoprinosine.....	106
3.3.5	-Lévamisole	106
3.3.6	-Azelastine.....	107
3.3.7	-Zinc et vitamines B.....	107
3.3.8	-Azathioprine.....	108
3.3.9	-Interféron α	108
3.3.10	-Autres	109
3.4	HOMEOPATHIE	109
3.5	AUTRES APPROCHES.....	110

4	ROLE DU PHARMACIEN.....	112
	CONCLUSION.....	115
	BIBLIOGRAPHIE.....	117
	ABRÉVIATIONS.....	127
	LEXIQUE.....	128

INTRODUCTION

INTRODUCTION

Les aphtes buccaux représentent une demande spontanée quasi quotidienne de conseil au comptoir de l'officine. Et pourtant, les aphtes buccaux restent méconnus et mystérieux pour beaucoup, et notamment pour le pharmacien.

Il s'agit donc de faire le point sur ce que l'on sait, de savoir si derrière cette apparente banalité et bénignité se cache au contraire, autre chose de plus remarquable et donc si la prudence est de mise. On peut se demander aussi si ce sujet intéresse ou concerne la recherche, s'il a une actualité et s'il existe des réponses face au problème de l'étiologie et du traitement des aphtes buccaux. De quelles thérapeutiques dispose t-on ?

De cette étude globale, pourra peut-être alors se dégager la position du pharmacien d'officine face aux aphtes buccaux.

PREMIERE PARTIE

GENERALITES

GENERALITES

Le mot «aphte» vient du grec « aptein » qui signifie brûler (ce qui reste pour le patient le signe subjectif le plus marquant).

L'aphte buccal est un type particulier d'ulcération qui répond à des caractères cliniques assez précis. Toute ulcération n'est donc pas forcément un aphte. Dans la majorité des cas, les aphtes buccaux réalisent une affection bénigne, mais parfois handicapante, évoluant par poussées plus ou moins rapprochées, et facilement appelée aphtose buccale récidivante (ABR).

1.1 EPIDEMIOLOGIE

L'aphtose buccale récidivante est l'affection la plus commune de la muqueuse buccale.

Sa prévalence varie beaucoup selon les études épidémiologiques^(82,56,73), selon la population étudiée, selon les critères d'inclusion utilisés. Les résultats rapportés de ces études indiquent que l'ABR affecte de 5 à 25% de la population générale, et ces chiffres peuvent s'élever à 50-60% dans certains groupes sélectionnés comme par exemple des étudiants en dentaire ou médecine. Il est suggéré une plus grande prévalence de la maladie et de sa sévérité dans les classes sociales élevées. L'ABR semble rare chez les Arabes Bédouins mais spécialement fréquente en Amérique du Nord⁽⁷²⁾. Elle affecterait aussi 47% des Thaïlandais⁽⁷⁴⁾.

Il est possible que les chiffres actuels soient plus importants que ceux rapportés à cause de la nature récidivante de l'affection. Les lésions actives

peuvent ne pas être présentes au moment de l'examen, et ainsi ne pas être retenues. D'un autre côté, le diagnostic d'aphte est souvent porté en excès, ce qui peut aussi fausser les chiffres.

L'ABR apparaît entre l'enfance et l'adolescence (10-19 ans)^(73, 11), et diminue en nombre de récurrence et en sévérité avec l'âge⁽⁶⁹⁾. Les femmes semblent plus touchées que les hommes^(93,69,70). On trouve des antécédents familiaux chez 24 à 46% des patients^(93,70).

En résumé, les auteurs rapportent tous que l'ABR, toutes formes confondues, affecte environ 20% de la population générale^(23,73,63,35,82,89,92,59,11,69,13).

1.2 ANATOMIE ET HISTOLOGIE DE LA CAVITE BUCCALE

1.2.1 -ANATOMIE

La bouche ou cavité orale ou cavité buccale est limitée à l'avant par les lèvres, sur les côtés par les joues, en haut par le palais et en bas par la langue et le plancher de la bouche. La fente orale représente son ouverture antérieure. La cavité orale communique en arrière avec l'oropharynx. (Cf. figure 1).

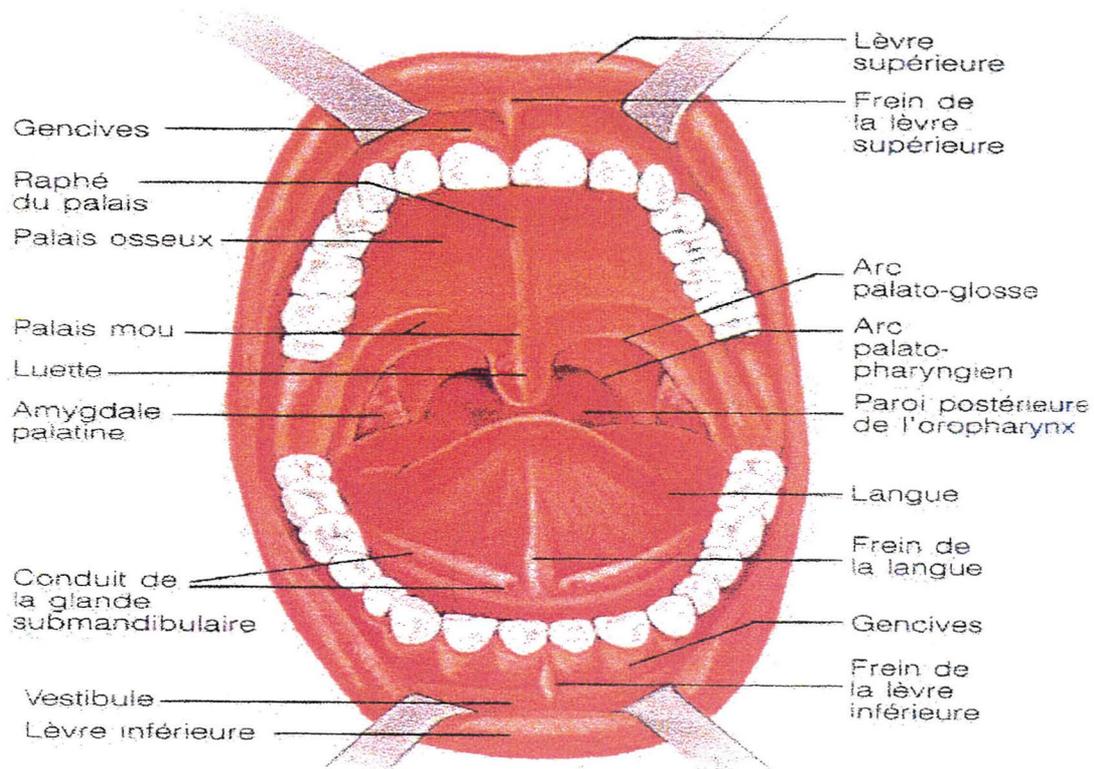


Figure 1 – La cavité buccale

1.2.2 -HISTOLOGIE

La muqueuse buccale est formée de deux tissus, un épithélium pavimenteux stratifié et un tissu conjonctif ou chorion ou encore lamina propia. Elle remplit une fonction de protection et de filtre (agressions mécaniques, thermiques, chimiques, barrière aux micro-organismes), une fonction sensorielle (température, pression, goût, réflexes divers), une fonction sécrétoire (salive par de nombreuses glandes salivaires accessoires disséminées dans toute la muqueuse, par opposition aux glandes salivaires majeures situées à distance de celle-ci). Le chorion participe à la protection et au maintien de l'intégrité tissulaire, assure l'innervation, la vascularisation et la défense du tissu (il renferme : fibroblastes, collagène, élastine,

macrophages, mastocytes, cellules inflammatoires envahissant le tissu conjonctif à la suite d'une agression).(cf. figure 2).

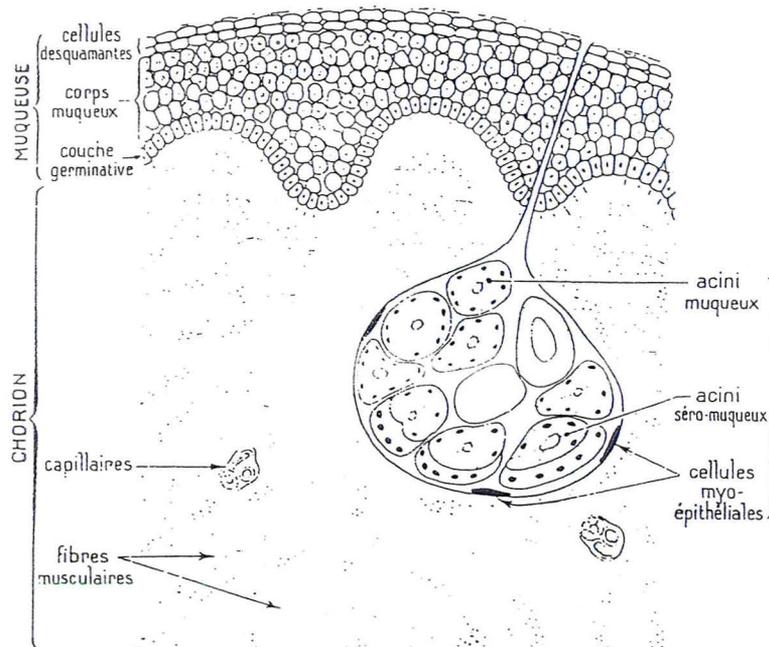


Figure 2 – coupe schématique d'une muqueuse buccale⁽⁵⁵⁾

Il existe trois types de muqueuses buccales, qui se distinguent par leur fonction principale exercée :

La muqueuse masticatoire

En réponse aux agressions et aux compressions subies lors de la mastication, la muqueuse buccale la plus sollicitée, c'est à dire celle recouvrant directement l'os, répond en développant un type tissulaire particulier dit «masticatoire», caractérisé par un épithélium fortement kératinisé. C'est le cas chez l'homme de la gencive attachée, du dos de la langue et du palais dur ; (gencive attachée par opposition à la gencive libre ou marginale qui entoure et sertit les dents et qui forme un espace entre elle-même et la dent).

La muqueuse de recouvrement

Là où, au contraire, la muqueuse buccale doit suivre les mouvements amples des muscles sous jacents sans les entraver, elle prend le nom de muqueuse de recouvrement. Son épithélium est faiblement voire non kératinisé. C'est le cas de la muqueuse labiale, linguale (face ventrale), jugale, ainsi que du palais mou.

La muqueuse spécialisée

Dans ce type, c'est la fonction sensorielle qui prédomine. C'est le cas de la muqueuse du dos de la langue qui présente les bourgeons du goût.

1.3 ETUDE CLINIQUE DE L'APHTE BUCCAL

1.3.1 -DESCRIPTION DE LA LESION

L'ulcération buccale est, d'une manière générale, une perte de substance muqueuse, elle est profonde, touchant l'épithélium et le chorion, et peut laisser une cicatrice indélébile. (cf. figure **3** et photo **4**). L'aphte se caractérise par le fond déprimé nécrotique ; de couleur jaunâtre ou grisâtre ; la base infiltrée ; la netteté des bords saillants, cerclés d'un halo érythémateux rouge vif ; par une douleur vive ; l'absence d'adénopathie satellite et le caractère récidivant⁽⁸⁰⁾. La taille des aphtes varie de 1 à plus de 10 mm.

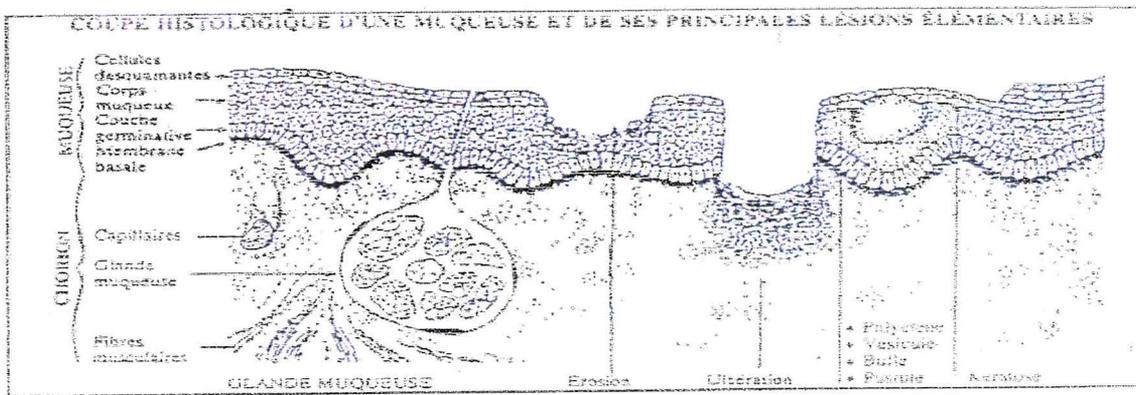


Figure 3 – coupe histologique d'une muqueuse et de ses principales lésions élémentaires



Photo 4 – aphte banal

Au niveau histologique, un important infiltrat lympho-monocytaire s'observe aux stades précoces de l'ulcération, dans la lamina propria, l'épithélium adjacent et autour des vaisseaux sanguins. Par la suite une réponse mixte se manifeste avec prédominance de polynucléaires neutrophiles et présence de quelques plasmocytes ⁽⁷⁰⁾.

Remarque : l'ulcération est une lésion souvent classée dans les lésions élémentaires secondaires, secondaires souvent à des vésicules, à des bulles. Or dans le cas des aphtes, il ne s'agit pas d'une lésion vésiculeuse secondairement ulcérée (début vésiculeux dont la fugacité expliquerait qu'on ne l'observe jamais), il s'agit bel et bien d'une papule nécrotique immédiatement ulcérée.

La douleur de l'aphte naît de la sensibilisation inflammatoire des terminaisons nerveuses afférentes de petit diamètre qui forment un plexus à la jonction des couches épithéliales et subépithéliales ⁽⁷¹⁾. (cf. figure 5).

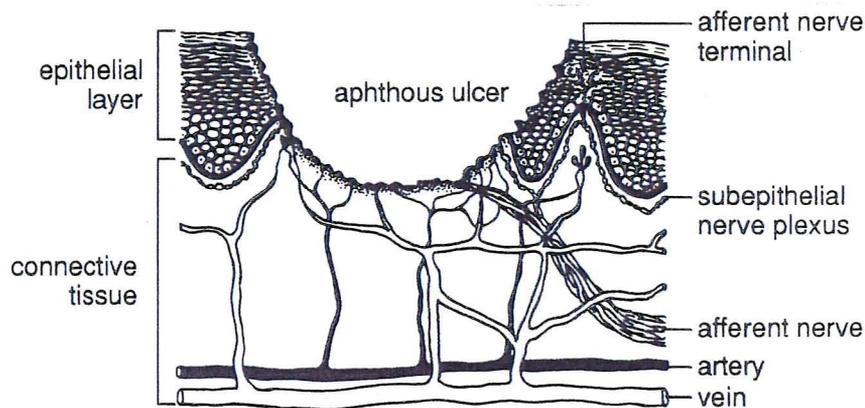


Figure 5 – schéma d'un aphte dans la muqueuse buccale
Un plexus de terminaisons nerveuses afférentes est localisé à la jonction de l'épithélium et du tissu conjonctif⁽⁷¹⁾

1.3.2 -EVOLUTION

Des auteurs rapportent l'évolution de la lésion en quatre étapes⁽⁶⁹⁾ (cf. tableau 6).

La phase prémonitoire

Cette phase existe dans les premières 24h du développement de l'aphte. La plupart des patients ressentent ce prodrome sous forme de sensation de brûlure, de picotements, de tension ou de simple douleur. Au microscope, des cellules mononuclées commencent à infiltrer l'épithélium et un œdème commence juste à se développer. A ce stade, l'inspection de la cavité buccale est négative.

La phase pré-ulcéreuse

Elle intervient dans les 18 à 72h du développement de la lésion. On observe alors l'apparition d'une macule ou d'une papule qui s'indure, s'élargit. La sensation de brûlure devient de plus en plus intense. Le pourtour en halo érythémateux apparaît.

Phase ulcéreuse

Après un délai variable selon les individus et selon les épisodes, la macule se nécrose en son centre et prend l'aspect typique de l'ulcération à bords nets que l'on dit taillée à l'emporte-pièce, couverte par une pseudomembrane fibrineuse gris jaune. Cette phase persiste de quelques jours à deux semaines. La douleur diminue faiblement, elle gêne la mastication et entraîne une hyper salivation.

Phase de guérison

Elle survient dans les 4 à 35 jours. La douleur s'atténue franchement, la lésion s'aplanit, prend peu à peu une couleur rosée (l'épithélium recouvre l'ulcère). L'auréole rouge disparaît et l'aphte s'estompe progressivement. Cette phase s'achève la plupart du temps sans laisser de trace ou cicatrice.

Tableau 6-**Caractéristiques cliniques de l'aphte**

Phase	Temps	Symptômes
Prémonitoire	Premières 24h	Début de paresthésies
Pré-ulcéreuse	Dans les 18-72h	Douleur croissante
Ulcéreuse	De quelques jours à 2 semaines	Douleur décroissante
Guérison	De quelques jours à 2 semaines	Plus de douleur

1.3.3 -LOCALISATION

D'une manière générale, les aphtes épargnent la muqueuse kératinisée de la bouche : face dorsale de la langue, gencive attachée et palais dur. Et donc siègent préférentiellement par ordre décroissant sur : la muqueuse labiale, les joues, les bords et la face inférieure de la langue, le fond des culs de sac vestibulaires, la gencive non attachée, le plancher buccal, le palais mou et les piliers amygdaliens(rare)^(88,7).

1.3.4 -LE CARACTERE RECIDIVANT

L'aphte récidive volontiers. Dans quelles proportions ? Des données manquent sur ce point. Cela dit, quand il y a récidive, on entre dans l'aphtose buccale récidivante (ABR). Les auteurs dans leurs études ou revues de littérature, parlent d'ABR à partir d'une fréquence de 3 récidives par an^(43, 89). Chiffre relativement bas, qui permet à mon avis de parler d'aphtose buccale récidivante assez aisément dans la majorité des cas. Malheureusement, pour les sujets prédisposés les récidives peuvent être très fréquentes et dans certains cas subintrantes, c'est à dire qu'un nouvel aphte apparaît à peine après la disparition du ou des précédents.

Les caractéristiques cliniques de l'aphte débouchent sur des tentatives de classifications.

1.4 CLASSIFICATIONS DES APHTOSES BUCCALES

Les classifications, rapportées dans la littérature, se basent sur les caractéristiques cliniques des aphtes ou sur la sévérité de l'affection.

1.4.1 -APHTOSES BUCCALES IDIOPATHIQUES OU SECONDAIRES

Tout d'abord, notons que les aphtes buccaux peuvent précéder ou accompagner parfois des maladies générales, systémiques, dans ce cas nous parlerons d'aphtoses buccales secondaires (Cf. **1.6**, aphtoses buccales secondaires). Il conviendra d'éliminer ces dernières, avant de conclure à des aphtoses idiopathiques. Un auteur avance que les aphtes buccaux sont idiopathiques dans 70% des cas⁽⁷⁾.

1.4.2 -SELON LA MORPHOLOGIE DES LESIONS

Il s'agit de la classification la plus constamment rapportée^(69,7,83,88,43,70,80,73)
(cf. tableau **9**)

1.4.2.1 Aftose mineure

L'aphtose buccale mineure représente la forme la plus fréquente, c'est à dire 80% des cas d'aphtoses buccales. Les aphtes sont ici peu nombreux, de 1 à 5 (mais le plus souvent, unique) ; ronds ou ovalaires ; petits, de 1 à 9 mm de diamètre. Les lésions sont douloureuses, et guérissent généralement sans laisser de cicatrice en 1 à 2 semaines. Elle siège plutôt sur les muqueuses labiale et buccale et sur le plancher de la bouche. Les aphtes vulgaires correspondent à cette forme d'aphtose. Ils peuvent récidiver fréquemment mais la plupart des patients souffrent de 2 à 4 épisodes par an, on parlera alors d'aphtose buccale récidivante mineure (ABRm). (cf. photo **4**).

1.4.2.2 Aftose majeure

L'aphtose majeure est rare, elle compte pour 10% des aphtoses. Elle est encore appelée maladie de Sutton (Sutton, 1911) ou périadénite muqueuse nécrotique récurrente. C'est une forme bien plus sévère d'ABR. Les lésions sont morphologiquement similaires aux aphtes mineurs mais sont plus grandes, plus de 1 cm de diamètre. Les aphtes sont creusants, irréguliers, entourés d'un œdème parfois très important. Chaque poussée comporte 1 à 3 éléments et s'accompagne de dysphagie surtout en cas de localisation postérieure, mais l'état général est conservé. La guérison est ici plus lente, 10 à 30 jours, et laisse une cicatrice rétractile parfois mutilante (amputation de la lèvre, microstomie avec limitation de l'ouverture de la bouche...). Ces aphtes géants récidivent souvent à des intervalles inférieurs à un mois. Ils ont une prédilection pour les lèvres, le palais mou et les amygdales. (cf. photo **7**).



Photo 7 – aphte géant de la lèvre inférieure⁽⁴⁹⁾

1.4.2.3 Aftose herpétiforme ou miliaire

Cette forme d'aphtose survient dans 10% des cas d'aphtose et apparaît au cours de la troisième décennie de la vie. Elle est caractérisée par de nombreux petits ulcères, de 10 à 100 en nombre et de 1 à 2 mm de diamètre, disposés en bouquets, dont la coalescence donne des lésions isolées irrégulières. L'aphtose herpétiforme persiste de 4 à 14 jours et récidive à intervalles inférieurs à un mois. Elle peut atteindre toute la cavité buccale mais généralement la partie postérieure de la bouche. L'apparence des petits ulcères évoque les infections herpétiques d'où le nom herpétiforme, mais n'ont rien à voir avec le virus herpes simplex qui ne peut être cultivé à partir de ces lésions. Selon les auteurs, les aphtes herpétiformes guérissent en laissant ou non une cicatrice. (cf. photo 8).

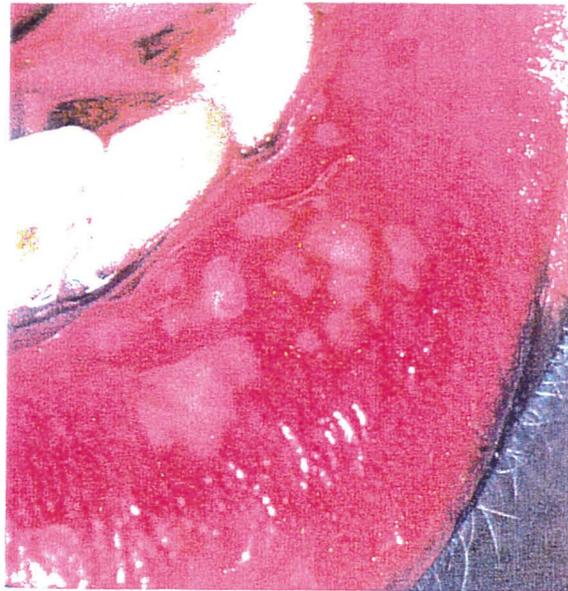


Photo 8 – ulcérations herpétiformes⁽⁶⁶⁾

Tableau 9-**Classification des ABR (selon les lésions)**

Type	Age d'apparition (ans)	Taille (mm)	Nombre	Localisation	Prévalence (%)	Récidives (mois)
Mineure	10-19	<10	Peu	Antérieure	80	1-4
Majeure	10-19	>10	Peu	Ant > post	10	<1
Herpétiforme	20-29	1-2	beaucoup	Ant, post	10	>1

1.4.3 -SELON LA SEVERITE DE L'APHTOSE

Une autre classification intéressante opposant aphtose simple et aphtose complexe, est basée sur la sévérité de l'affection. (cf. tableau 10).

1.4.3.1 Aphtose simple

L'aphtose simple représente la forme commune, avec peu de lésions, guérissant en une à deux semaines, à récurrences peu fréquentes.

1.4.3.2 Apthose complexe

L'aphtose complexe à l'opposé, représente le tableau clinique plus compliqué d'une maladie sévère. Elle présente des lésions nombreuses, grandes ou profondes. Des nouvelles lésions se développent alors que les anciennes sont encore présentes et en voie de guérison (ulcérations continues). La douleur ou le handicap est marqué, et occasionnellement l'aphtose complexe est associée à des lésions génitales ou péri anales.

Tableau 10-Classification des ABR (selon la sévérité de l'aphtose)

Apthose simple	Apthose complexe
Episodique	Episodique ou continue
Peu de lésions	Peu à beaucoup de lésions
3-6 épisodes /an	Ulcérations continues
guérison rapide	Guérison lente
douleur relative	Douleur importante
Répercussion relative sur la vie quotidienne	Très handicapante
limitée à la cavité buccale	Lésions génitales possibles

Cette classification est intéressante pour classer les formes généralisées, telles l'aphtose bipolaire, qui associe des éléments buccaux et génitaux, ou la maladie de Behçet (cf. 1.5, la maladie de Behçet). Ces dernières étant donc des aphtoses complexes.

N.B : l'aphtose bipolaire se caractérise par le fait, qu'aux aphtes buccaux s'associent, soit des aphtes génitaux, soit des aphtes cutanés. Les lésions génitales sont très nécosantes, particulièrement douloureuses et récidivantes :

-chez la femme, elles siègent volontiers sur les grandes et petites lèvres, la région périnéo-anale et le col utérin

-chez l'homme, les lésions siègent sur le gland, le sillon balano-prépuce, le scrotum, l'urètre.

Les lésions cutanées sont le plus souvent papulo-pustuleuses. Il s'agit de pseudo-folliculites nécrotiques, situées sur le cou, les épaules et sur le dos⁽⁷⁾.

1.4.4 -RESUME

ABR mineure	ou	Aphthose simple
ABR majeure		Aphthose complexe
ABR herpétiforme		- Maladie de Sutton
Maladie de Behçet		- Maladie de Behçet
Aphthose bipolaire		- Aphthose bipolaire

1.5 LA MALADIE DE BEHCET

La maladie de Behçet (MB) ou syndrome de Behçet (ou même maladie de la route de la soie) est une affection systémique associant des ABR. La plupart des caractéristiques étiologiques et immunologiques des ABR et de la MB sont très comparables^(70,76). Cette dernière est communément considérée comme étant très proche de l'ABR ou peut être simplement comme étant une extension du même processus sous jacent qui conduit à l'ABR⁽⁷⁷⁾. De plus, l'ulcération buccale reste la seule manifestation de ce syndrome qui soit constante. C'est pourquoi cette maladie est présentée ici.

1.5.1 -ÉPIDEMIOLOGIE

Si l'ABR est très fréquente, la maladie de Behçet est rare.

La MB est observée avec prédilection dans les pays du bassin méditerranéen et au Japon^(85,88,39,27), mais est en fait ubiquitaire et les cas français sont de plus en plus fréquemment rapportés sans qu'il y ait toutefois de données épidémiologiques. Sa prévalence est de 80 à 300/100000 en Turquie, d'environ 10/100000 au Japon et de 0.6/100000 dans le Yorkshire. Outre les facteurs géographiques, un facteur génétique est vraisemblable, compte tenu de la fréquence accrue de l'antigène HLA-B51, fréquence variant de 50 à 88%⁽⁷⁹⁾ chez les sujets atteints, mais les cas familiaux sont rares (moins de 5% pour certains, de 2 à 17% pour d'autres⁽⁷⁹⁾). Dernièrement, un autre gène a été mis en avant, MICA⁽⁷⁹⁾.

La MB survient entre 18 et 40 ans. Après 50 ans, le diagnostic de première poussée est exceptionnel. On note aussi une prédominance masculine.

1.5.2 -CARACTERISTIQUES ET DIAGNOSTIC

C'est Husuli Behçet, dermatologiste turc⁽²¹⁾, qui donna son nom à la maladie. Il décrit en 1937, une triade associant une aphtose buccale, une aphtose génitale et une uvéite. La MB est maintenant définie comme un désordre systémique dont l'expression clinique peut être dominée par des manifestations muco-cutanées, articulaires, neurologiques, urogénitales, vasculaires, intestinales ou pulmonaires⁽⁴⁷⁾. Il s'agit à la base d'un type de vascularite systémique⁽³⁹⁾. (cf. figure **11**).

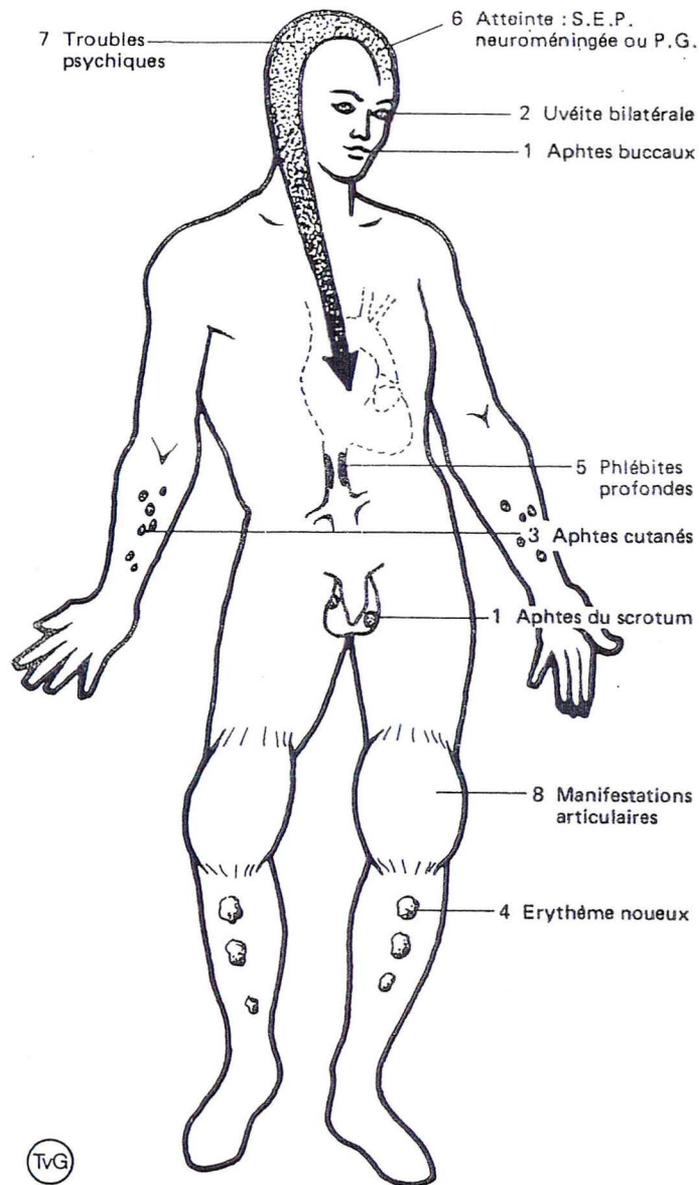


Figure 11 – syndrome de Behçet avec ses manifestations numérotées par ordre de fréquence décroissante⁽⁵³⁾

Le développement du syndrome consiste en exacerbations et rémissions, et sa sévérité diminue avec le temps en général. Le tableau 12 expose les manifestations de la maladie classées selon la sévérité qu'elles traduisent.

Tableau 12-Sévérité de la Maladie de Behçet⁽⁶⁹⁾

Légère	-ABR -Ulcères génitaux -Lésions typiques de la peau (érythème noueux, lésions papulopustulaires, folliculite, vascularite leucocytoclastique) -Arthralgie -Maux de tête récurrents -Epididymite -Symptômes gastro-intestinaux légers (diarrhées chroniques, douleurs abdominales chroniques) -Douleurs pleurétiques -Thromboses veineuses superficielles
Modérée	-Arthrite -Thromboses veineuses profondes des jambes -Uvéite antérieure -Saignements gastro-intestinaux
Sévère	-Uvéite postérieure, vascularite rétinienne -Thromboses artérielles ou anévrismes -Thromboses des veines majeures (veine cave) -Neuro-Behçet (atteinte du SNC) -Perforation du tube digestif

Quatre types cliniques sont reconnus^(88, 70) par certains auteurs :

- Le type muco-cutané est caractérisé par des manifestations buccales, génitales et cutanées,
- Le type arthritique dans lequel une manifestation articulaire s'ajoutent à 2 ou 3 des manifestations de type muco-cutané,
- Le type neurologique dans lequel une manifestation cérébrale s'ajoute à certaines ou à l'ensemble des lésions que l'on retrouve dans le type muco-cutané ou le type articulaire,
- Le type oculaire avec uvéite et certaines ou toutes les manifestations des types muco-cutanés, articulaires ou neurologiques. Des lésions vasculaires

telles que thromboses ou anévrismes, et une maladie intestinale, peuvent aussi se retrouver dans l'un ou l'autre des 4 types du syndrome de Behçet.

En 1990, la maladie a vu ses critères de diagnostic redéfinis, critères essentiellement cliniques^(85,88,69). Ils incluent donc la présence d'ABR plus deux autres manifestations majeures parmi : aphtose génitale, lésions oculaires, lésions cutanées typiques et pathergy test positif. (cf. tableau **13**).

Tableau 13-Critères diagnostiques issus de l'International Study Group for Behçet's disease de 1990⁽⁶⁹⁾.

<i>ABR</i>	Mineure, majeure ou herpétiforme Récidivant plus de 3 fois en 12 mois
+ 2 parmi :	
Aphoses génitales récurrentes	Ulcères ou cicatrices observés
Lésions oculaires	Uvéite antérieure ou postérieure ou vascularite rétinienne ou présence de cellules dans le corps vitré
Lésions cutanées	Érythème noueux, pseudo folliculite ou lésions papulopustulaires, ou nodules acnéiformes chez des post-adolescents sans traitement corticostéroïde
Hyperergie cutanée	Pathergy test positif

Pathergy test : test qui consiste à faire une intradermoréaction au sérum physiologique, qui en cas d'hyperergie cutanée induit une papule en 48h au point de piqûre⁽⁸⁰⁾.

1.5.3 -L'ABR DANS LA MALADIE DE BEHÇET

L'ABR peut apparaître des années avant que les autres manifestations de la maladie deviennent évidentes.

L'ABR est plus souvent majeure dans la maladie de Behçet qu'en ce qui concerne l'ABR idiopathique ; on a 37% d'ABR majeure dans la MB contre 10% de formes majeures dans l'ABR idiopathique⁽⁴⁷⁾. L'atteinte buccale est donc plus sévère dans la maladie de Behçet que dans l'ABR idiopathique. La même étude a comparé l'ABR majeure et l'ABR mineure, dans la maladie de Behçet. Les patients développant une ABR majeure ont plus d'épisodes par an, un plus grand nombre d'aphtes par épisode et une durée de l'épisode plus longue que les patients développant une ABR mineure. Aussi l'étude a conclu que la présence d'ABR majeure dans la maladie de Behçet n'est pas en relation avec une maladie systémique plus sévère pour autant.

1.6 APHTOSES BUCCALES SECONDAIRES

La majorité des patients atteints d'ABR sont par ailleurs en bonne santé, sans signes de maladies systémiques. Toutefois, il existe des affections générales dont les lésions aphteuses sont des symptômes. On parlera d'aphtoses buccales secondaires, de facteurs systémiques prédisposant à l'ABR ou de désordres systémiques associés à la présence d'aphtes buccaux, selon les auteurs. Il faut encore noter que certains auteurs préfèrent plutôt parler de lésions «aphte-like» ou d'ulcération «aphteuse-like», dans plusieurs conditions systémiques^(88,50,97,55).

Le succès d'une prise en charge d'une ABR est dépendant d'un diagnostic exact, d'une classification, de la reconnaissance de facteurs potentiellement

favorisants et de l'identification de désordres systémiques associés, ceci afin de déterminer les handicaps, les traitements ou le pronostic de l'affection.

1.6.1 -LA MALADIE DE BEHCET

(Cf. **1.5**, la maladie de Behçet)

1.6.2 -LES MALADIES INFLAMMATOIRES INTESTINALES

Le malade atteint d'ABR doit être soigneusement interrogé sur des éventuels troubles digestifs et une exploration endoscopique est pratiquée en cas de doute ^(80,88).

1.6.2.1 La maladie de Crohn

C'est une maladie chronique inflammatoire et progressive, d'étiologie inconnue, pouvant affecter tout le tube gastro-intestinal mais touchant le plus souvent l'iléon terminal, le côlon ascendant ou la région ano-rectale. L'inflammation est transmurale et les lésions sont habituellement discontinues et profondes. L'évolution imprévisible se fait vers une sclérolipomatose progressive, entraînant des sténoses intestinales plus ou moins marquées, parfois responsables d'un syndrome obstructif du grêle⁽⁹⁴⁾. Les symptômes sont : douleur, diarrhées, perte de poids, anorexie, fièvre, faiblesse.

Des manifestations extra intestinales peuvent accompagner la maladie de Crohn, parfois même précéder l'apparition de l'atteinte intestinale. C'est le cas des aphtes buccaux qui seraient présents dans 9% des cas de patients en

maladies de Crohn. Les aphtes buccaux sont les manifestations orales les plus fréquentes (29%) dans la maladie de Crohn⁽⁸⁸⁾.

1.6.2.2 La colite ulcéreuse ou recto colite hémorragique

C'est une maladie inflammatoire récurrente, d'étiologie inconnue, caractérisée par une inflammation diffuse et continue, et plus rarement par une ulcération de la muqueuse intestinale. Elle peut s'étendre de façon continue du rectum au côlon ascendant. Elle expose le malade à de nombreuses complications (colectasie, hémorragies, perforation, dégénérescence)⁽⁹⁴⁾. Les signes et symptômes sont : rectorragies, diarrhée, fièvre, tachycardie, anémie, vitesse de sédimentation augmentée, sensibilité abdominale. Ici aussi, des manifestations extra intestinales, comme les aphtes buccaux, peuvent accompagner ou précéder la colite ulcéreuse.

Dans ces deux dernières maladies, une ABR simple ou complexe peut les précéder, coexister ou servir de marqueur pour connaître leur activité. Les patients concernés par la maladie de Crohn ou par la colite ulcéreuse peuvent présenter d'autres manifestations telles qu'un érythème noueux, des lésions papulopustuleuses, des maladies inflammatoires oculaires comme l'iritis ou l'uvéite..., alors la distinction entre maladie intestinale inflammatoire multisystemique et maladie de Behçet peut s'avérer délicate⁽⁶⁹⁾.

1.6.2.3 La maladie cœliaque

La maladie cœliaque ou maladie de Gee ou intolérance au gluten (ou encore gluten sensitive enteropathy), est une affection habituellement définie par trois critères : 1) syndrome de malabsorption ; 2) lésion caractéristique de la

muqueuse duodeno-jéjunale avec atrophie villositaire ; 3) absence de toute affection connue pour s'associer aux deux premiers critères. La rémission après exclusion du gluten de l'alimentation n'est pas, pour certains auteurs, un critère indispensable au diagnostic. Les signes et symptômes sont : intolérance au gluten, la malabsorption peut ralentir la croissance, il peut y avoir une ostéomalacie et une anémie est souvent associée.

Cette affection rare, conséquence d'une intolérance au gluten, peut se révéler à tout âge⁽⁹⁴⁾. Dans la littérature, il est rapporté que 2% des patients hospitalisés pour ABR souffrent de maladie cœliaque⁽⁷⁰⁾, voire 5% pour certains⁽⁷²⁾. Dans une étude portant sur 113 patients atteints de maladie cœliaque, 17.7% développent une ABR⁽⁸⁸⁾. L'association entre maladie cœliaque et ABR est admise depuis des années^(88,70,7,69,40). Plusieurs auteurs évoque la malabsorption intestinale à l'origine de déficiences en vitamines B, comme facteur étiologique de cette ABR associée^(70,69).

Les lésions orales et intestinales guérissent lors d'un régime sans gluten dans la maladie cœliaque⁽⁶⁹⁾. Chez les patients souffrants d'ABR, sans symptômes de maladie cœliaque, les lésions orales s'amélioreraient aussi avec un régime sans gluten^(72,69,40). (Cf. **2.1.3.4**, alimentation)

1.6.3 -DEFICIENCES EN VITAMINES B (B1,B2,B6,B12), FOLATE, FER, ZINC

L'association entre ces divers déficits et l'ABR est clairement constatée. Ainsi on trouve divers chiffres dans la littérature : 8% des patients hospitalisés pour ABR présentent une anémie par déficience en fer, acide folique ou vitamine B12⁽⁷⁰⁾ ; d'autres rapportent que ces déficiences sont retrouvées chez 14% des adultes et 21% des enfants atteints d'ABR⁽⁸⁸⁾. Une autre étude a trouvé deux fois plus de déficience (20%) chez les patients atteints d'ABR

que chez les patients contrôles⁽⁷²⁾. On monte jusqu'à 28.2% de patients atteints d'ABR, déficients en une ou plus des vitamines B1, B2, B6^(35,61).

L'évaluation d'un patient présentant une ABR plutôt complexe doit donc inclure un hémogramme complet avec dosage de la ferritine, des folates, de la vitamine B12 et du zinc. Il faut rechercher aussi un éventuel désordre intestinal sous-jacent, à l'origine d'une malabsorption. Le traitement substitutif, évident, ne rencontre pas un succès uniforme (cf. 2.1.3.2, déficits en vitamines, fer, zinc et 3.3.7, zinc et vitamines B).

1.6.4 -APHTES NEUTROPENIQUES

1.6.4.1 Neutropénie cyclique idiopathique

Cette neutropénie est caractérisée par un effondrement temporaire de la production des polynucléaires neutrophiles, survenant en moyenne toutes les trois semaines avec des chiffres inférieurs à 500 / mm³. Ce phénomène coïncide avec l'apparition d'aphtes, de surinfections cutanées et de signes généraux (comme la fièvre)⁽⁸⁰⁾. De 2 tiers à 100% des patients souffrant de neutropénie cyclique développent des lésions apparentées aux aphtes qui croissent et décroissent avec la neutropénie⁽⁸⁸⁾.

1.6.4.2 Autres

Les aphtes de la neutropénie cyclique idiopathiques sont similaires à ceux survenant chez des patients sous chimiothérapie, toutefois ces derniers sont souvent plus sévères⁽⁸⁸⁾, toujours localisés sur les zones non kératinisées de la cavité buccale. La pathogenèse ici imputée, serait une colonisation microbienne des déchirures de la muqueuse orale déjà rendue atrophique par

les agents antimétaboliques. Secondairement, la colonisation bactérienne et fongique mènerait à des ulcères qui guérissent une fois le niveau de neutrophiles rétabli.

Ces mêmes ulcères aphteux sont observés chez des patients sous zidovudine et zalcitabine (antirétroviraux), engendrant une myélosuppression (c'est une autre étiologie possible pour les aphtes survenant chez des séropositifs)⁽⁸⁸⁾. Sont retrouvés aussi chez d'autres malades neutropéniques fonctionnels, comme ceux atteints de la maladie granulomateuse chronique, du syndrome de Chédiak-Higashi, du syndrome de Job ou encore de la glycogénose de type 1b. 16.3% des patients atteints de maladie granulomateuse chronique font l'expérience d'une aphtose buccale⁽⁸⁸⁾.

1.6.5 -AUTRES

1.6.5.1 Le FAPA syndrome

Il s'agit d'un syndrome rare, associant fièvre périodique (F), aphtes (A), pharyngite (P) et adénite cervicale(A). Il a été décrit pour la première fois en 1987. Ce syndrome partage quelques caractéristiques avec la neutropénie cyclique idiopathique. Les aphtes sont du type mineur. Le FAPA syndrome survient habituellement vers 5 ans. Il peut être aussi associé à des frissons, des malaises, des maux de tête, une splénomégalie transitoire et rarement des myalgies, des rashes cutanés érythémateux^(88,72).

1.6.5.2 Le syndrome de Sweet

Ce syndrome est aussi cité dans les maladies associées aux aphtes. C'est une dermatose aiguë du sujet jeune, associant fièvre, papules annulaires et plaques

violacées douloureuses, à surfaces irrégulières, siégeant sur la face, les avant-bras et les jambes. Il existe une hyper leucocytose à polynucléaires dans le sang et les lésions cutanées.

1.6.5.3 Hypogammaglobulinémie^(64,82,88)

Des ulcérations peuvent aussi s'observer chez les patients souffrant d'hypogammaglobulinémie. Celle de type A est la plus fréquente, elle survient chez environ une personne sur 600. Les hypogammaglobulinémies sont des désordres caractérisés par une baisse de la concentration des différentes immunoglobulines, ce qui rend le malade susceptible à diverses infections bactériennes. Les ulcérations orales et les parodonties chroniques constituent les principales manifestations de ces déficiences dans la cavité buccale.

1.6.5.4 MAGIC syndrome^(69,73)

MAGIC vient de l'anglais «mouth and genital ulcers with inflamed cartilage». Il s'agit donc d'un syndrome rare associant ulcères oraux, génitaux et inflammation du cartilage.

1.6.5.5 Ulcère aiguë de la vulve de Lipschütz⁽⁶⁹⁾

Ou *ulcus vulvae acutum*. Il s'agit d'un sévère épisode d'aphte oral et vulvaire, souvent associée à une gastro-entérite infectieuse.

1.6.5.6 La maladie de Reiter

Ou syndrome oculo-urétrosynovial, conjonctivo-uretrosynovial ou encore syndrome de Fiessinger-Leroy-Reiter (1916). C'est une affection chronique et récidivante, attribuée à une Shigella ou à une Chlamydia et associant un syndrome dysentérique, une urétrite aiguë, une conjonctivite, une polyarthrite pouvant aboutir à une spondylarthrite ankylosante et de lésions cutanéomuqueuses⁽⁹⁴⁾. Affection dans laquelle une ABR peut s'associer⁽⁹⁷⁾.

1.6.5.7 -Iatrogénie

(cf. **2.1.3.8**, facteurs iatrogènes)

1.6.6 -L'INFECTION A VIH

Les aphtes buccaux font partie des manifestations orales de l'infection du virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Ainsi les aphtes et ulcères sont rapportés, dans la littérature⁽⁵¹⁾, parmi les 5 pathologies orales les plus fréquemment rencontrées dans l'infection à VIH (en dehors des problèmes dentaires) : candidose (43%), maladie de Kaposi (35%), leucoplasie orale chevelue (24%), aphtes et ulcères (20%), gingivite (18%).

Au niveau épidémiologique, les différentes données de la littérature concernant l'incidence des aphtes dans l'infection à VIH ne s'accordent pas. Certains auteurs parlent d'ulcérations buccales (non pas d'aphtes) présentes à 10 à 50% des sujets VIH+. Ce sont pour d'autres, des lésions orales communes dans l'infection^(26,31,51) ou bien des lésions pas plus fréquentes que dans la population générale mais plus sévères⁽³³⁾, et pour d'autres encore les aphtes ne sont certainement pas commun dans l'infection à VIH⁽⁴⁸⁾. Dans ces

appréciations, les auteurs englobent ou non, aphtes idiopathiques et ulcérations buccales en général.

Une étude récente et plus précise⁽⁵⁷⁾, rappelle une classification intéressante des pathologies orales décrites chez les patients séropositifs, l'ABR (précisément) est classée parmi le groupe des lésions vues (occasionnellement) dans l'infection à VIH et montrant une association potentielle. Cette même étude basée sur 104 patients séropositifs, trouve 38.4% patients ayant des manifestations orales, parmi eux 3.8% souffrent d'ABR. Ailleurs, les auteurs d'une revue de littérature rapportent 3.1% d'ABR dans une population de 767 séropositifs⁽⁸⁸⁾.

Cliniquement, les aphtes associés à l'infection à VIH sont plus particulièrement de type majeur : diamètre > 1 cm, destructeurs, extrêmement douloureux, handicapants... Leur aspect rappelle les ulcérations buccales extensives des sujets neutropéniques. L'hypopharynx et l'œsophage peuvent être touchés^(18,31,48). Ces lésions sévères sont une cause de morbidité significative, elles interfèrent avec l'alimentation et mènent à la malnutrition et l'amaigrissement, ce qui est grave chez des patients déjà affaiblis.

Le diagnostic est rendu ici plus difficile par la présence d'autres lésions, ulcérations plus ou moins fortement associées à l'infection à VIH. Avant de conclure à une lésion aphteuse, il est important d'écartier toute étiologie infectieuse par des prélèvements virologiques (HSV, CMV), bactériologiques (tuberculose, syphilis), mycologique ou toute étiologie maligne.

Les aphtes sont retrouvés surtout lorsque l'immunodépression est profonde^(12,88), pour des taux de lymphocytes CD4+ < 50/mm³ ^(51,23) (Normales : 700 à 1000 cellules /mm³). Certains suggèrent que l'aphtose majeure serait un marqueur péjoratif de l'évolution du sida⁽²³⁾. Notons encore

que certains antirétroviraux ont été associés à la survenue d'aphtes, zalcitabine⁽¹⁸⁾ et zidovudine⁽⁸⁸⁾.

1.7 DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Le diagnostic d'aphte et d'aphtose, souvent porté en excès, s'appuie sur l'apparence clinique de la lésion et sur l'histoire du patient. Et l'aphte peut être confondu avec d'autres affections touchant la cavité buccale. Le diagnostic se précise alors à l'aide de l'analyse successive des maladies qui pourraient ressembler à l'aphte et aphtose, le diagnostic différentiel. (cf. figure **14**).

Le diagnostic d'une ulcération buccale est évident, et on élimine facilement les autres lésions blanches, pigmentées ou érythémateuses de la cavité buccale. En fait, le plus important est de différencier cliniquement l'aphte d'une ulcération d'autre origine et d'en déterminer l'étiologie.

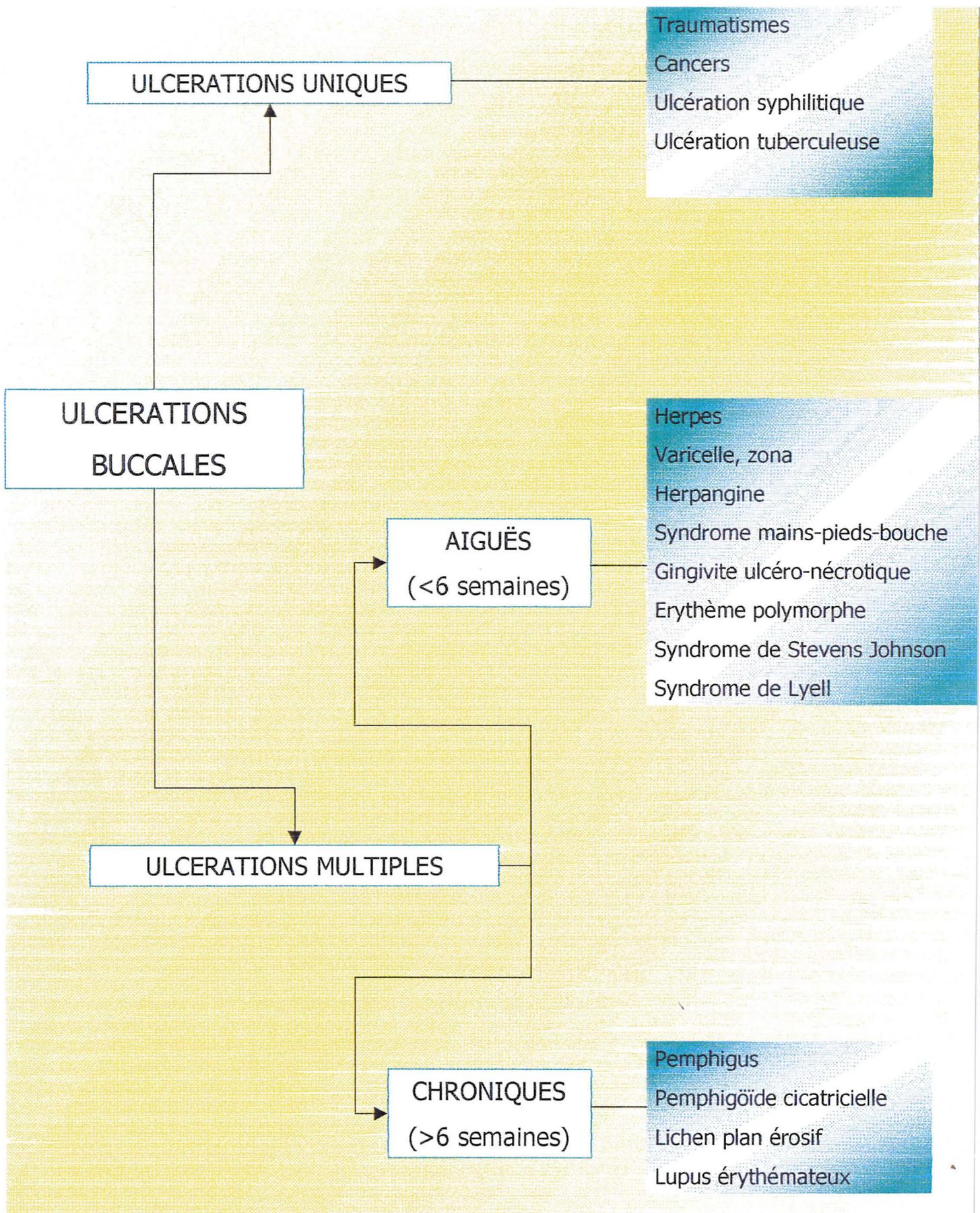


Figure 14 – Arbre décisionnel des ulcérations buccales

1.7.1 -ULCERATION UNIQUE

1.7.1.1 Ulcération traumatique⁽⁸⁰⁾

Il s'agit de la cause la plus fréquente d'ulcération unique. Selon l'agent causal, elle est de siège, de taille et d'aspect variable. Elle peut être due à une prothèse dentaire mal adaptée, à une dent fracturée et délabrée ou à une morsure accidentelle. L'ulcération traumatique guérit en 7 à 10 jours si la cause est supprimée ou traitée. Il faudra s'assurer de la guérison et la persistance de l'ulcération doit faire biopsier la lésion pour éliminer une cause néoplasique.

Les ulcérations buccales au cours de pathomimies et des automutilations sont plus impressionnantes. Elles surviennent dans un contexte psychologique particulier et nécessitent une prise en charge psychiatrique. (cf. photo **15** et photo **16**)

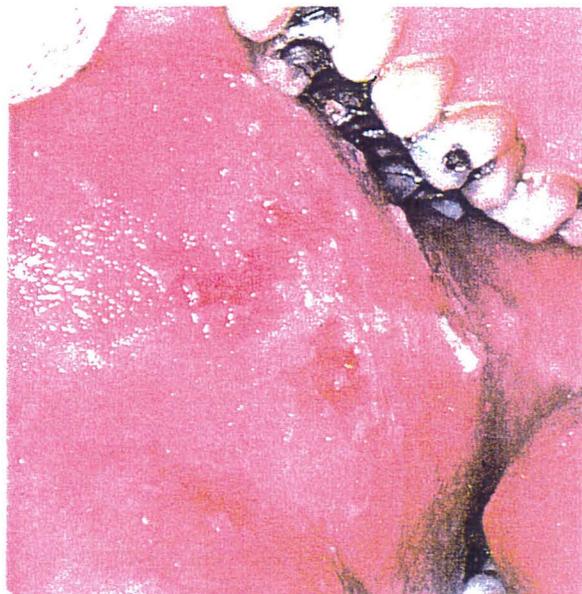


Photo **15** – mordillement des joues⁽⁶⁶⁾



Photo 16 – mordillement labial⁽⁶⁶⁾

1.7.1.2 Ulcération syphilitique^(65,80,7)

Le chancre est la lésion de la syphilis primaire. Il se présente comme une ulcération (unique dans 2/3 des cas) arrondie, indolore, à surface lisse et à contour régulier et à base indurée. La contamination est habituellement oro-génitale. Il siège au point d'inoculation : lèvres, langue, palais ou amygdales. Il existe une adénopathie cervicale satellite dure, indolore, mobile. La localisation orale est plutôt rare.

Les plaques muqueuses sont les manifestations buccales les plus fréquentes de la syphilis secondaire. Leur aspect est polymorphe : érosions, ulcérations superficielles recouvertes d'un enduit membraneux blanc grisâtre. Les lésions gommeuses de la syphilis tertiaire peuvent s'ulcérer.

Le diagnostic repose sur l'examen au microscope, sur des tests sérologiques. (cf. photo 17, photo 18 et figure 19).



Photo 17 – chancre solitaire de la face ventrale de la langue⁽⁴⁹⁾



Photo 18 – plaques muqueuses sur la muqueuse jugale et la lèvre⁽⁴⁹⁾



Figure 19 – chancre syphilitique (15 à 30 mm)⁽³⁸⁾
fond : plat, rose jambon
bords : nets
base : indurée

1.7.1.3 Ulcération tuberculeuse⁽⁸⁰⁾

L'infection tuberculeuse de la muqueuse buccale est rare et elle est souvent secondaire à une atteinte pulmonaire. L'ulcération est chronique, indolore, irrégulière avec une bordure fine mal limitée et dont la surface présente des végétations. Le dos de la langue est le siège le plus fréquent. Le diagnostic repose sur l'examen histologique de la lésion et sur la coloration des bacilles acido-alcoolrésistants (*Mycobacterium tuberculosis*). (cf. photo **20** et figure **21**).

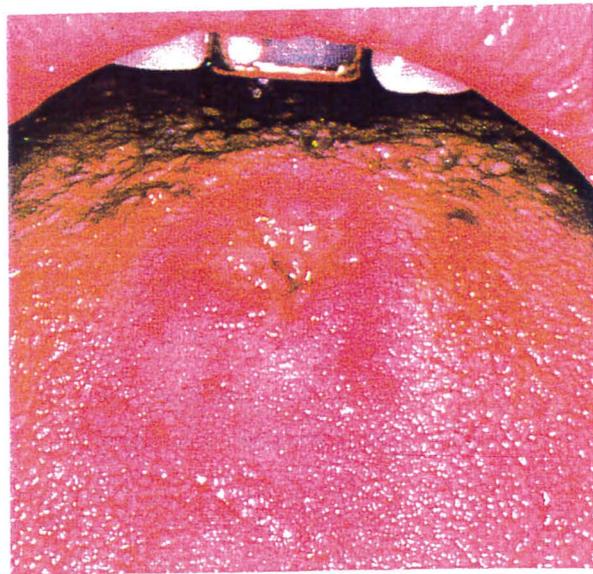


Photo **20** – tuberculose⁽⁶⁶⁾

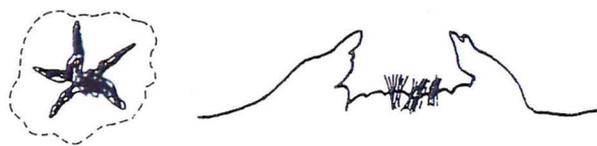


Figure **21** – ulcération tuberculeuse (10 à 20mm)⁽³⁸⁾
fond : anfractueux, filandres
bords : surélevés

1.7.1.4 Ulcération cancéreuse⁽⁸⁰⁾

L'origine maligne d'une ulcération buccale doit être toujours présente à l'esprit. (cf. photo **22** et figure **23**).

Le carcinome épidermoïde ou épithélioma spino-cellulaire représente plus de 90% des tumeurs malignes de la cavité buccale. L'intoxication alcoolique tabagique est le principal facteur de risque. Les sièges habituels sont les lèvres, la langue et le plancher buccal. Dans sa forme ulcéreuse, le carcinome épidermoïde se présente comme une fissure ou une ulcération superficielle non douloureuse qui tend progressivement à devenir plus creusante et douloureuse. Les caractères qui permettent de suspecter la malignité de l'ulcération sont : la fissuration ou le bourgeonnement des bords, l'induration, la fixation aux tissus sous-jacents, l'existence d'adénopathie cervicale satellite.

On citera seulement d'autres tumeurs pouvant se présenter sous forme d'une ulcération : la sialométaplasie, le carcinome muco-épidermoïde, l'épithélioma adénoïde kystique, le cylindrome, mélanomes, sarcomes, histiocytoses, tumeurs secondaires...

L'infection à VIH, favorise dans la cavité buccale l'éclosion de deux variétés de tumeurs malignes qui y sont tout à fait inhabituelles : maladie de Kaposi et les lymphomes non hodgkiniens.



Photo 22 – forme précoce d'un carcinome spino-cellulaire du bord latéral de la langue⁽⁴⁹⁾

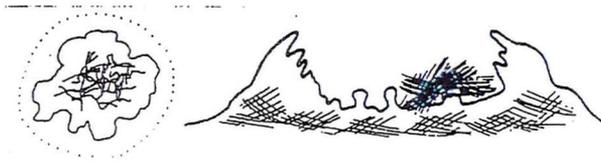


Figure 23 – épithélioma c(étendue variable)⁽³⁶⁾
fond : saillant, épais
base : ligneuse

1.7.2 -ULCERATIONS MULTIPLES

Les ulcérations multiples peuvent se séparer en deux groupes : les ulcérations chroniques et les ulcérations aiguës⁽⁶⁹⁾.

1.7.2.1 Ulcérations aiguës

- L'infection par le virus herpes simplex type 1^(80,7,65)

La primo-infection herpétique survenant habituellement pendant l'enfance, peut passer totalement inaperçue ou au contraire provoquer une gingivostomatite aiguë fébrile et douloureuse (myalgies, douleurs abdominales). Les vésicules fragiles, réparties à l'intérieur de la bouche sur le palais, les joues, les gencives, la langue, les lèvres, sont rapidement rompues, donnant des érosions jaunâtres, confluentes, sur fond érythémateux. On peut observer des vésicules d'herpes sur la peau péri-buccale. Des adénopathies cervicales sont constantes, douloureuses. La résolution spontanée est obtenue en dix jours.

L'herpes récurrent a une localisation uniquement intra buccale que très rarement, chez les immunocompétents. Dans ce cas, les érosions (vésicules rapidement rompues) sont plus petites (1 à 3 mm de diamètre), groupées en bouquets, généralement situées sur le palais dur et la gencive^(69,80). La récurrence

des érosions toujours au même endroit la distingue des aphtes. (cf. figure 24).



Figure 24 – herpès (1 à 2 mm)⁽³⁸⁾
fond : jaune brun
bords : déchiquetés
érythème diffus, périphérique

- **Varicelle et zona**⁽⁸⁰⁾

La varicelle, primo-infection du virus varicelle-zona (herpes virus), touche l'enfant, peut être responsable de lésions ressemblant à la stomatite herpétique mais sans atteinte gingivale. Les lésions buccales sont inconstantes, elles apparaissent en même temps que les lésions cutanées. Il s'agit de petites vésicules entourées d'un halo érythémateux principalement sur le palais, mais parfois aussi sur la muqueuse jugale. Elles se rompent rapidement en laissant des érosions arrondies de petite taille qui vont vite cicatriser. Elles ne sont pas prurigineuses, et sont parfois discrètement douloureuses au stade érosif. (cf. photo 25 et photo 26).

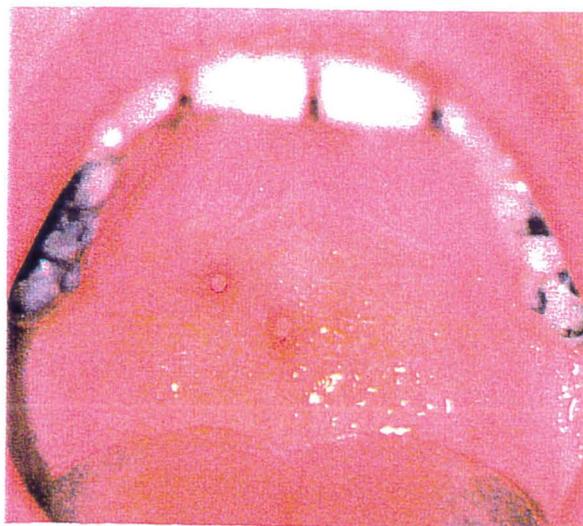


Photo 25 – varicelle⁽⁶⁶⁾



Photo 26 – varicelle, petites vésicules sur la muqueuse de la lèvre inférieure⁽⁴⁹⁾

Le zona, dû à une réactivation du même virus, depuis différents ganglions nerveux sensitifs, donne des lésions buccales, essentiellement dans la forme du zona du nerf trijumeau. Si le zona touche les branches maxillaires supérieures ou maxillaires inférieures de nerf, une éruption de vésicules est observée dans la bouche sur la moitié du palais, de la muqueuse jugale, du plancher de la bouche, parfois de la partie antérieure de la langue. Ces lésions guérissent en une quinzaine de jours. (cf. photo 27)



Photo 27 – zona, atteinte de l'hémilangue gauche⁽⁶⁶⁾

- **Herpangine**^(80,7,65)

L'herpangine est causée par les virus coxsackie de groupe A. Elle survient surtout chez les enfants avant l'âge de 7 ans, en été. Elle se manifeste par une éruption de vésicules, puis d'ulcérations sur le palais mou, la luette, l'oropharynx et les piliers amygdaliens. Elle est accompagnée de fièvre élevée (39-40°C), de douleurs pharyngiennes, de nausées et de douleurs abdominales. L'éruption épargne les régions antérieures de la bouche et disparaît en moins de dix jours. (cf. photo **28** et photo **29**).



Photo **28** – herpangine⁽⁶⁶⁾



Photo **29** – herpangine
nombreuses ulcérations superficielles du palais mou⁽⁴⁹⁾

- **Le syndrome mains-pieds-bouche**^(80,2,65)

Cette infection est également causée par un coxsackie virus (A16). Il s'agit d'une maladie très contagieuse touchant aussi bien les enfants que les adultes. L'infection se manifeste par une fièvre modérée, des céphalées et des brûlures buccales. La stomatite est vésiculeuse. Les vésicules sont peu nombreuses, et laissent place rapidement à des ulcérations douloureuses. Elles se situent sur le palais, la muqueuse jugale, les gencives, la langue. Les lésions cutanées apparaissent en même temps ou peu après, elles sont ovalaires, peu nombreuses, réparties sur les bords des doigts et des orteils (indolores), les fesses sont une autre localisation possible. La guérison est spontanée sans séquelles en une dizaine de jours.

- **La gingivite aiguë ulcéro-nécrotique**^(69,80,65)

L'angine de Vincent est un synonyme. Elle atteint les adultes jeunes. Les agents incriminés sont les anaérobies, les bacilles fusiformes (*Fusobacterium necrophorum*) et *Borellia vincenti*. Il existe des facteurs prédisposant comme le stress, le tabac, la mauvaise hygiène buccale, le traumatisme local et les états de dépression immunitaire. C'est une ulcération avec nécrose de la papille inter dentaire et de la gencive libre qui sont recouvertes d'un enduit sale, jaune grisâtre. La gencive est inflammatoire et très douloureuse.

- **L'érythème polymorphe et le syndrome de Stevens Johnson**^(94,80)

Le syndrome de Stevens Johnson étant une variété grave d'érythème bulleux polymorphe et tous deux étant d'étiologie discutée (infectieuse, toxique...), ils s'accompagnent d'atteinte buccale. Les gencives sont habituellement respectées. La rupture des bulles laisse place à des érosions très douloureuses,

recouvertes de fibrine, à base non infiltrée, à bords plats, entourées d'une large aréole érythémateuse, dite en cocarde. L'érythème polymorphe bulleux guérit sans séquelles en deux à quatre semaines. Les récurrences ne sont pas rares. (cf. photo **30** et figure **31**)

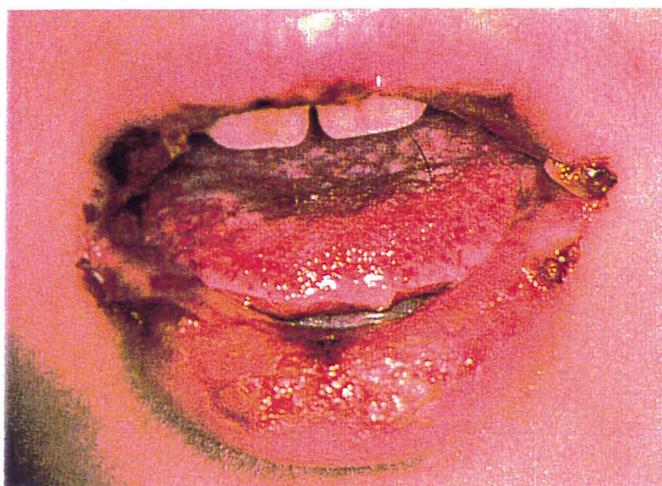


Photo **30** – érythème polymorphe⁽⁴⁹⁾
multiples érosions des lèvres et de la langue

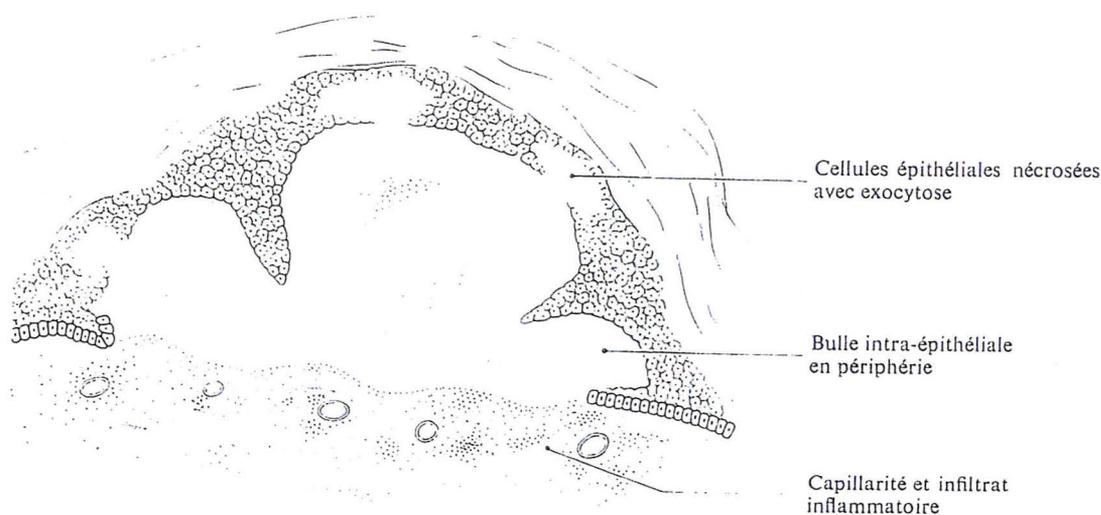


Figure **31** – coupe schématique d'une bulle d'érythème polymorphe⁽⁵³⁾
la bulle est sous épithéliale, souvent polylobée, avec phénomènes de nécrose dans le toit épidermique

- **Le syndrome de Lyell⁽⁸⁰⁾**

Il est responsable d'une nécrose cutanée étendue de l'épiderme. Cela expose donc à des complications identiques à celles d'un brûlé et à une mortalité élevée. L'atteinte buccale est quasi constante et précède les lésions cutanées de un à trois jours dans environ un tiers des cas. Il s'agit d'érosions douloureuses responsables de lésions croûteuses des lèvres, d'une hypersialorrhée et de difficulté d'alimentation. Les médicaments les plus souvent responsables sont ceux pris dans les 7 à 21 jours précédents les ulcérations (sulfamides antibactériens, AINS, antiépileptiques).

1.7.2.2 Ulcérations chroniques

- **Le pemphigus⁽⁸⁰⁾**

Le pemphigus est une maladie bulleuse auto-immune, dont l'antigène cible est une protéine du desmosome. Elle est mucocutanée et caractérisée par une bulle intra épithéliale avec acantholyse. L'atteinte buccale est volontiers inaugurale, dans deux tiers des cas, précédant de deux à trois mois les lésions cutanées. Les bulles étant rapidement rompues, ne sont que rarement vues. Alors on observe des érosions à fond rouge, douloureuses, irrégulières et sans tendance spontanée à la cicatrisation. Elles atteignent le palais (79% des cas), les joues, les lèvres, les gencives (22% des cas, en association).

Le diagnostic est fait sur l'histologie (présence de cellules acantholytiques) et confirmé par immunofluorescence sur une biopsie en muqueuse saine péri-lésionnelle, montrant la présence d'immunoglobulines G interkératinocytaires. (cf. figure **32**).

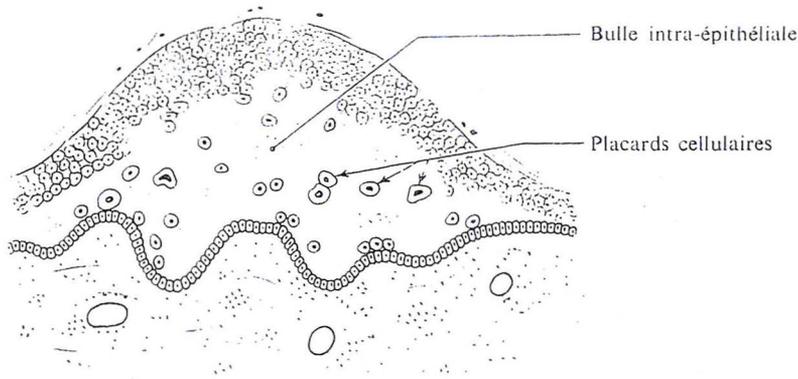


Figure 32 – coupe schématique d'une bulle de pemphigus⁽⁵³⁾
 la bulle est intra épithéliale et contient des amas de grosses cellules dont les caractères
 sont le fondement du cytodiagnostics

- **La pemphigoïde cicatricielle⁽⁸⁰⁾**

Il s'agit d'une autre maladie auto-immune, dont l'antigène cible est localisé à la jonction épithélium chorion, il s'agit d'une maladie des filaments d'encrage. Elle atteint préférentiellement l'adulte de 60-70 ans, avec une nette prédominance féminine. Les lésions buccales sont révélatrices dans 90% des cas, et sont observées dans 90 à 100% des cas au cours de l'évolution d'une pemphigoïde cicatricielle. L'atteinte buccale se manifeste par des érosions de la muqueuse adhérente : gencive ou palais dur. Des lésions extra buccales sont fréquentes, touchant d'autres muqueuses, rarement la peau. L'atteinte oculaire fait la gravité de la maladie.

- **Le lichen plan érosif⁽⁸⁰⁾**

Forme particulière de lichen plan, il est d'étiologie inconnue. Au niveau buccal, il affecte le dos et les bords latéraux de la langue, les faces internes des joues. Les érosions sont souvent larges, légèrement déprimées, à contours irréguliers et douloureux. La muqueuse avoisinante est érythémateuse et brillante avec décapitation de la langue. Il existe souvent des stries blanchâtres caractéristiques. La biopsie confirme le diagnostic. Le lichen plan

érosif doit être traité et suivi régulièrement en raison du risque de transformation maligne. (cf. photo **33**).

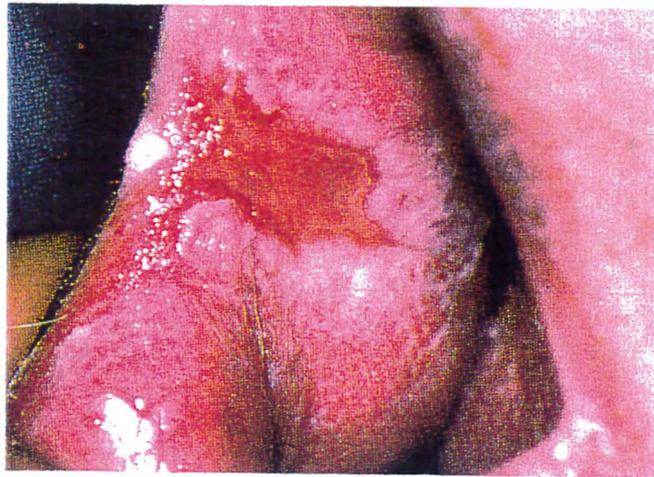


Photo **33** – lichen plan⁽⁴⁹⁾
forme érosive de la muqueuse jugale

- **Le lupus érythémateux systémique ou disséminé (LED)**

Le LED est une affection auto-immune dont l'origine reste encore discutée. De nombreux facteurs génétiques, immunologiques, endocriniens et environnementaux contribuent au déclenchement puis à l'entretien de la maladie.

Les manifestations dermatologiques du LED sont variées. L'érythème localisé sur les joues et les pommettes pour se rejoindre à la racine du nez en est une lésion caractéristique⁽²²⁾. Les ulcérations buccales constituent un des critères de la maladie lupique. Ce sont souvent des érosions superficielles contemporaines des poussées de la maladie et parfois des érosions similaires entourées d'une kératose striée «en rayon de miel», apanage du lupus érythémateux chronique (purement cutané)⁽⁶⁹⁾. Le LED a des manifestations générales, dermatologiques, rhumatologiques, rénales, neurologiques, cardiaques, vasculaires, respiratoires, biologiques...⁽²²⁾.

DEUXIEME PARTIE

SUJETS ACTUELS DE LA RECHERCHE

2 SUJETS ACTUELS DE LA RECHERCHE

L'ABR fait l'objet d'un nombre considérable de publications, presque essentiellement consacrées à l'étiologie, toujours obscure, et au traitement de cette affection.

2.1 ETIOLOGIE

L'étiologie de l'aphte buccal ou de l'ABR est encore mal élucidée, les causes sont probablement multiples et chaque cas semble différent. Tout a été démontré et son contraire aussi. Nous allons passer en revue un grand nombre d'hypothèses. Aucune ne s'impose de façon formelle.

2.1.1 -ETIOLOGIE INFECTIEUSE

2.1.1.1 Etiologie bactérienne

- **Streptocoques**

De nombreuses revues de littérature^(23,88,50,83,7,72) rapportent les résultats de travaux antérieurs sur le rôle potentiel des streptocoques oraux dans la pathogenèse de l'ABR.

Streptococcus sanguis et *Streptococcus mitis* sont cités^(72,83). Dans ces recherches, les anticorps (Ac) anti-*Streptococcus sanguis* ont été dosés, à partir de biopsies d'ulcérations. Ces Ac sont retrouvés en quantité plus importante dans le groupe ABR que dans le groupe contrôle. Le mécanisme

d'action passerait par une hypersensibilité^(7,23) (formation de complexes immuns circulants), entraînant la nécrose des tissus ou passerait par une réaction croisée antigène (Ag) streptococcique et muqueuse orale^(72,83,88). Toutefois, la présence de streptocoques peut aussi être due à une surinfection secondaire des lésions^(7,23,83).

D'autres études basées sur des taux d'Ac, de lymphocytes ont réfuté l'hypothèse streptococcique^(72,83,88).

- **Helicobacter pylori**

Helicobacter pylori, bactérie Gram négative, est le facteur responsable d'une large proportion de gastrite, et d'ulcères peptiques.

Il a été suggéré que la flore buccale pouvait être un réservoir permanent de *H. pylori*, hypothèse très controversée dans de nombreuses études. Plus récemment, des études se sont penchées sur le fait que *H. pylori* pouvait avoir un rôle dans le développement de l'ABR. Des premiers auteurs⁽⁶⁷⁾ n'ont pu montrer aucune différence significative dans la fréquence de séropositivité anti-*H. pylori* entre patients contrôle et patients ABR. Dans une étude plus récente encore⁽⁴⁾, la présence d'*H. pylori* est détectée (par amplification génique) dans 71.9% des prélèvements effectués sur des ulcères aphteux. Ces derniers auteurs suggèrent donc une association fréquente de *H. pylori* avec ABR. Le mécanisme par lequel *H. pylori* induirait une lésion des tissus n'est pas clair.

2.1.1.2 Etiologie virale

Certaines caractéristiques cliniques de l'ABR comme les récurrences chroniques peuvent suggérer une infection virale latente. Les auteurs ont une

forte présomption pour la famille des Herpes virus : herpes simplex (HSV), varicella-zolster (VZV), cytomégalovirus (CMV), Epstein-Barr (EBV).

Les moyens d'étude, pour démontrer le rôle d'un virus précis dans l'étiologie de l'ABR, reposent sur le dépistage du virus (ex : microscopie électronique, culture), d'antigènes viraux (technique ELISA), du génome viral (hybridation génomique, réaction d'amplification enzymatique en chaîne) ou encore sur la mise en évidence d'une réponse sérologique au virus.

- **HSV-1 (ou HHV-1)**

Le virus herpes simplex de type 1 produit le bouton d'herpes buccal. Sa participation dans l'étiologie de l'ABR, a été particulièrement étudié et rapportée.

Les essais de mise en culture du virus à partir de biopsies lésionnelles ont toujours été négatifs^(63,76,77,83,88). Les effets de l'acyclovir (agent antiviral) sur les récurrences de l'affection ont été étudiés et peuvent donner des arguments supplémentaires (sur l'implication de HSV mais aussi de VZV). Des auteurs^(72,83,88) rapportent les résultats de deux études. 400mg d'acyclovir, deux fois par jour pendant un an n'a pas eu d'effet sur la fréquence ou sur la durée des épisodes d'ABR ; alors que 800mg d'acyclovir pris deux fois par jour améliore ou prévient les récurrences d'ABR chez six patients sur huit et sur une période de dix semaines. La question n'est pas résolue.

D'un autre côté, par amplification enzymatique du génome virale, la réaction de polymérisation en chaîne (PCR), des chercheurs^(63,72,76,77,83) ont mis en évidence des ARN complémentaires de HSV dans des cellules mononuclées du sang, chez quatre patients sur huit atteints d'ABR⁽⁸⁸⁾. D'autres études rapportées ont trouvé de l'ADN viral HSV dans le tissu lésionnel^(76,77,88). Des dosages d'anticorps sériques anti-HSV ont donné un niveau significativement plus élevé chez des patients ABR que chez les patients contrôles^(63,76,77).

- **VZV (ou HHV-3)**

Le virus varicella-zolster est l'agent de la varicelle et sa réactivation produit le zona.

VZV n'a jamais, comme les autres herpes virus, été directement isolé ou cultivé à partir de lésions d'ABR⁽⁷³⁾. Différents travaux de Pedersen et coll. ont montré une possible réactivation de l'infection à VZV (et/ou à CMV) associée aux récurrences de l'ABR, travaux basés sur les titres d'anticorps viraux (IgM) sériques de patients ABR (notamment sur leur élévation)⁽⁶³⁾. Il est rapporté que ces mêmes auteurs, par PCR, ont détecté de l'ADN de VZV dans des biopsies de lésions d'ABR^(76,88).

- **CMV (ou HHV-5)**

L'infection à cytomégalovirus est habituellement asymptomatique mais grave dans les immunodéficiences.

Après les travaux de Pedersen et coll.⁽⁶³⁾ suggérant l'ABR comme une possible manifestation de la réactivation de l'infection à CMV, une étude plus récente⁽⁷⁷⁾ a été réalisée. De l'ADN de CMV a été détecté, par PCR, dans cinq des treize lésions orales étudiées, au stade pré-ulcéreux de patients ABR.

- **EBV (ou HHV-4)**

Le virus Epstein-Barr est l'agent de la mononucléose infectieuse.

Toujours dans la recherche d'une potentielle étiologie virale, une étude préliminaire⁽⁷⁶⁾ s'est intéressée à l'association EBV-ABR, notamment au stade pré-ulcératif. De l'ADN viral est détecté par PCR chez cinq sur treize prélèvements de lésions de patients ABR.

Des études supplémentaires sont nécessaires avant que l'étiologie microbienne pour certains cas d'ABR puisse être confirmée ou réfutée.

2.1.2 -ÉTIOLOGIE IMMUNITAIRE

Ce sont des hypothèses d'ordre immunologique, reposant sur de nombreux travaux, qui ont actuellement la faveur de la plupart des auteurs. Quelques-uns rapportent les nombreuses études immunologiques des lésions d'ABR.

Histologiquement, on retrouve au sein de l'ulcération, un infiltrat inflammatoire mixte. Il est composé de lymphocytes T CD4+ et de cellules Natural Killer (NK) à la phase pré-ulcéralive et à la phase de guérison ; de lymphocytes T CD8+ et de polynucléaires à la phase ulcéralive ^(72,83,88).

La recherche a mis en évidence l'expression de molécules du CMH dans l'épithélium, durant tous les stades du développement de la lésion. La cellule épithéliale peut être considérée comme étrangère et être la cible des lymphocytes T ^(72,83,88).

Aussi, chez des patients ABR, il est observé une perturbation dans la proportion des lymphocytes T dans le sang circulant. Le taux des lymphocytes CD4+ diminue alors que les CD8+ augmentent, le tout contribuant à une diminution de rapport CD4/CD8^(23,63,72,88,92). Il a été montré d'autre part, que les lymphocytes des patients atteints d'ABR, mais non ceux de patients témoins, sont cytotoxiques dans des cultures de cellules épithéliales

gingivales cibles ^(70,83). L'immunité à médiation cellulaire peut jouer un rôle important.

Toutefois, la réponse immunitaire à médiation humorale est grandement évoquée. Certains auteurs rapportent une augmentation des anticorps associée à l'ABR ^(72,88). En contraste avec d'autres études, notamment une qui signale des taux sériques significativement bas en immunoglobulines G₂ ⁽⁸²⁾, suggérant un rôle dans l'étiologie de l'ABR.

Une élévation des réacteurs de phase aiguë, comme le facteur C9 du complément et la β -2 microglobuline, a été décrit ⁽⁸⁸⁾. Les complexes immuns sont impliqués aussi par certains ^(23,88,70). A noter que certains patients manifesteraient un déficit phagocytaire de leur polynucléaires ⁽⁷⁰⁾. Et donc, des complexes immuns pourraient être responsables d'une lyse cellulaire sous la dépendance directe du complément ; et d'un effet indirect, par atténuation de la fonction des phagocytes à éliminer, entre autres, les complexes immuns.

Une étude récente ⁽¹¹⁾ a montré des anomalies de l'expression des cytokines pro-inflammatoires dans la muqueuse orale de patients ABR, (réaction inflammatoire initiée par un traumatisme ou autres stimuli externes). Ces chercheurs trouvent des taux élevés en interleukine(IL) 2, 4 et 5, interféron γ , tumor necrosis factor α (TNF- α), et des taux abaissés en IL 10. Ce déséquilibre augmente encore la réponse immunitaire à médiation cellulaire, mais aussi celle à médiation humorale.

Plusieurs études encore ont exploré le rôle des molécules d'adhésion dans l'ABR, connues pour leur rôle crucial dans le recrutement des cellules inflammatoires aux sites d'inflammation. Elles ont montré la présence de

molécules d'adhésion dans des biopsies d'ulcères aphteux⁽⁷¹⁾. Résultats confirmés par une étude récente⁽³⁷⁾, où les investigateurs retrouvent une expression des différentes molécules d'adhésion par les cellules endothéliales et les kératinocytes, significativement plus élevée dans les lésions aphteuses que celles retrouvées dans des muqueuses normales ou dans des ulcères induits expérimentalement.

Une preuve indirecte suggérant que l'ABR est le résultat d'une réponse inflammatoire non-infectieuse, réside aussi dans l'effet clinique des corticoïdes topiques et systémiques (cf. 3, les médicaments de l'aphte).

On retrouve dans la littérature, d'autres travaux sur d'autres pistes étiologiques moins connues, moins citées. C'est le cas d'une étude basée sur deux substances cytoprotectrices de la salive : les prostaglandines E2 (PGE2) et le facteur de croissance épidermique. Cette étude préliminaire montre que les concentrations salivaires en PGE2 et en facteur de croissance épidermique étaient significativement réduites chez les patients ABR au stade ulcéreux, par rapport aux patients contrôles. Ceci suggère que la diminution de ces substances de la salive peut être associée au développement aphteux⁽⁸⁹⁾. A noter que PGE2 médie entre autres une variété d'effets biologiques incluant les réponses inflammatoires.

Les données actuelles suggèrent donc que la destruction de l'épithélium médiée par l'immunité est le mécanisme final dans la pathogénèse de l'ABR. Quel est l'événement premier ?

2.1.3 -FACTEURS INHERENTS AU TERRAIN

2.1.3.1 Hérité – génétique

Des antécédents familiaux sont souvent rapportés par les auteurs qui les signalent dans 24 à 46% des cas d'ABR⁽⁷⁰⁾, bien que le mode précis de transmission génétique n'ai pas été identifié⁽⁹²⁾. De plus les patients ayant une histoire familiale positive d'ABR peuvent en développer une à un âge plus précoce et avoir des symptômes plus sévères que les individus atteints sans histoire familiale d'ABR⁽⁷²⁾. La probabilité qu'un enfant a de développer une ABR est donc influencée par le statut ABR de ses parents^(69,72, 73) (augmentée de 20% par rapport à la population générale chez des enfants de deux parents atteint⁽⁸³⁾). Dans le même ordre d'idée, un auteur rapporte que 50% des personnes apparentées au 1^{er} degré (père, mère, frère, sœur) à des patients ABR, présentent aussi une ABR⁽⁸⁸⁾. Autre fait marquant, il y a une forte corrélation entre vrais jumeaux que l'on ne retrouve pas entre faux jumeaux^(69,72,73,83).

Les recherches au niveau des antigènes d'histocompatibilité du système HLA viennent étayer ces arguments. Les associations phénotypes HLA et ABR ont été montrées par les uns mais pas par les autres.

Plusieurs rapportent tout d'abord qu'une étude n'a trouvé aucune différence HLA entre patients ABR et patients contrôles^(83,92). D'autre part, les associations de certains antigènes HLA avec l'ABR ont été notés mais seraient variables géographiquement^(69,73). Ainsi, on observe une augmentation de la fréquence d'antigènes HLA-A2, B12, DR2, DR5 et A28⁽⁸⁸⁾ dans la population grecque ; HLA-DR7, MT3⁽⁸⁸⁾ dans la population sicilienne et HLA-DRw9⁽⁸⁸⁾ et DRw8⁽⁷⁷⁾ dans la population chinoise de

patients ABR. On rapporte ailleurs l'association HLA-B51 et ABR ^(23,92), alors qu'elle est négative pour d'autres ^(72,88) et qu'elle concerne plutôt la maladie de Behçet.

Tout ceci pourrait indiquer une base génétique pour l'ABR. L'expression augmentée d'antigènes HLA de classe I et II sur des cellules épithéliales de la muqueuse orale peut cibler et déclencher une réaction cytotoxique ⁽⁸³⁾. Il serait possible que ces antigènes HLA puissent agir comme récepteurs spécifiques pour des pathogènes ou que les déterminants antigéniques de certains pathogènes exogènes puissent imiter les antigènes HLA ⁽⁷⁰⁾. En conclusion d'une étude impliquant le virus HCMV dans l'étiologie de l'ABR, l'auteur émet une hypothèse ⁽⁷⁷⁾ : certains antigènes HLA sont grandement associés à l'ABR et les cellules épithéliales de la muqueuse orale de patients ABR expriment fortement des molécules HLA de classe II (HLA-DR), en contraste avec les cellules épithéliales de la muqueuse orale normale qui n'expriment pas ces antigènes. Alors, il est possible que le système immunitaire « ignore » les antigènes de HCMV présents sur les cellules épithéliales où manquent les molécules HLA-DR de surface. Toutefois, quand une réaction virale se manifeste dans les cellules épithéliales exprimant les molécules de classe II, alors une réponse à médiation cellulaire pourrait se diriger contre le virus contenu dans ces cellules. De cette manière, HCMV peut jouer un rôle dans la réponse immune générée dans l'épithélium de la muqueuse orale d'individus génétiquement prédisposés.

2.1.3.2 Déficiences en vitamines, fer, zinc

Les déficiences en vitamines B, fer et zinc ont été traitées dans les ABR secondaires (cf. **1.6.3**, déficiences en vitamines B, folates, fer et zinc). Ils trouvent leur place ici aussi dans la recherche d'une étiologie à l'ABR. En effet, on

retrouve fréquemment des carences en vitamines et autres dans l'ABR. Constituent-elles un facteur étiologique ou sont-elles elles mêmes secondaires (comme dans la maladie cœliaque) ?

Une étude récente⁽³⁵⁾ a trouvé 70% de patients ABR déficients en thiamine (vitamine B₁) contre 4% dans le groupe contrôle, ce qui confirme les observations antérieures d'autres chercheurs déjà cités⁽⁶¹⁾, donnant 28.2% de patients ABR déficients en une ou plusieurs des vitamines B₁, B₂ et B₆. Mais la vitaminothérapie substitutive ne donne pas des résultats favorables (positifs pour certains⁽⁶¹⁾) dans toutes les études, ce qui suggérerait que la carence n'est singulièrement pas un facteur étiologique. A l'inverse, il est difficile de croire que l'ABR mène secondairement à la déficience, par une gêne à l'alimentation par exemple.

Ces mêmes auteurs, compte tenu des résultats controversés sur la thérapie substitutive et de l'hypothèse multifactorielle pour l'étiologie, considèrent cette substitution en supplément d'autres traitements. Elucider le facteur causant les déficits aiderait peut-être à résoudre l'énigme de l'étiopathogénèse de l'ABR.

2.1.3.3 Facteurs psychologiques-stress

Malgré les difficultés d'impliquer les facteurs psychologiques dans l'ABR, la littérature les évoque toujours au rang des facteurs favorisants ou importants. Elle rapporte^(7,23,28,47,54,59,72,73) par exemple, une étude où l'on a observé une augmentation de la fréquence de survenue des récurrences chez des étudiants pendant la période d'examens et une diminution pendant les vacances, ou encore une autre étude⁽⁶⁹⁾ où le stress est impliqué particulièrement au sein

d'une population d'étudiants en dentaire, médecine, ou autres étudiants très sollicités et à responsabilité.

On retrouve aussi associés, ABR et sujets à personnalité psychique particulière dite de «type A»^(53,83) : *dystoniques anxieux, hypocondriaques, dépressifs obsessionnels se plaignant fréquemment de troubles divers (troubles menstruels, palpitation, dyspepsie, constipation...)...*⁽⁵³⁾. Une étude récente⁽⁵⁴⁾ s'est penché plus particulièrement sur l'anxiété comme étant à la base du stress que les patients perçoivent. L'anxiété et le statut psychologique des sujets ABR de l'étude ont été estimés, à l'aide d'un questionnaire d'une part et la mesure du cortisol salivaire d'autre part, pour observer une possible association entre anxiété, stress et ABR. Ils concluent que l'anxiété est une caractéristique de certains patients atteints d'ABR.

Les mécanismes impliqués restent à être élucidés. Ce pourrait être un effet biochimique inconnu ou bien l'anxiété pourrait mener à des comportements para fonctionnels incluant mordillement des lèvres et joues, traumatismes qui déclenchent une ulcération chez des individus susceptibles.

2.1.3.4 Alimentation

Certains aliments sont plus ou moins célèbres pour favoriser ou précipiter des aphtes buccaux. Voici une liste non exhaustive d'aliments grandement cités dans la littérature :

- fromage (gruyère)
- citron, ananas, tomates, fraises, framboises, pommes (fruits acides)
- noix, noisettes, amandes, raisins secs, dattes, figues
- chocolat

- épices
- céréales (blé, orge, seigle, avoine, soja)
- épices (poivre, paprika, moutarde), vinaigre
- coquillages et crustacés
- lait de vache
- chou
- les chips
- colorants azoïques (E1..)
- conservateurs : acide benzoïque et benzoates (E210,211,212,213), acide sorbique et sorbates (E200,201,202,203)
- aromatisants : cinnamaldéhyde

Un grand nombre d'études ont été réalisées sur ce sujet⁽⁷²⁾. Certaines suggèrent une réaction allergique possible à certains produits alimentaires (aliments, additifs...) alors que d'autres ne réussissent pas à montrer l'association entre aphtes et prise d'un aliment précis. En particulier, les travaux d'une équipe⁽⁶⁰⁾, ont démontré le rôle de l'alimentation comme facteur précipitant chez les personnes allergiques répondant au test cutané. Ils suggèrent la réalisation de ce test pour déterminer l'allergie majeure et proposer sa suppression de l'alimentation.

Une revue de littérature⁽⁸⁸⁾ résume différentes études ayant associé certains aliments à l'ABR. (cf. tableau **34**).

Tableau 34-résumé des aliments associés à l'ABR dans la littérature⁽⁸⁸⁾

Date des études	Produits alimentaires	Méthodes d'identification
1973	Lait de vache	Dosage d'anticorps (48% des 25 patients ont un dosage positif)
1981	Gluten	Test au gluten positif (bonne réponse à l'élimination du gluten de l'alimentation chez 25% des patients)
1982	Sarrasin, blé seigle, orge, chocolat, noix, coquillages et crustacés, soja, tomates, pommes, fromage	<i>Dosage de l'histamine libérée (38% de dosages positifs parmi 60 patients)</i>
1984	Figues, fromage, tomates, citron, vinaigre, moutarde, ananas, pommes, lait, farine de blé	Elimination dans l'alimentation (42% des 15 patients sont améliorés)
1986	Blé, orge, seigle, avoine, lait de vache, colorants azoïques, conservateurs	Elimination dans l'alimentation (42% de rémission sur 15 patients)
1991	Gluten	Dosage des anticorps de l' α -gliadine Elimination de l'alimentation (75% des 4 patients dosés positifs ont été en rémission avec le régime)
1991 Nolan et Al ⁽⁶⁰⁾	<i>Les + significatifs :</i> Ac. Benzoïque, cinnamaldéhyde, nickel, paraben, dichromate, ac.sorbique <i>Aussi significatifs :</i> Mercure, parfums, méthyl-méthacrylate, phosphore, Baume du Pérou	Test cutané (95% des 21 patients sont positifs) <i>Agents évités (38% des 21 patients ont été améliorés)</i>

Cas particulier du gluten

L'intolérance alimentaire, provoquée par le gluten, renfermé dans de nombreux aliments à base de céréales, est à l'origine de la maladie cœliaque, (cf. **1.6.2.3**, la maladie cœliaque). Or le gluten est à évoquer ici aussi, car de nombreuses études réalisées au sein de populations de patients ABR et sans signes ou symptômes de la maladie cœliaque, ont montré son implication dans l'apparition d'ABR^(40,44,72,88).

2.1.3.5 Traumatismes

Les traumatismes ont été traités dans le paragraphe du diagnostic différentiel, en effet il était important de distinguer les ulcérations traumatiques de celles qui ne l'étaient pas. Le facteur traumatique est rappelé ici car il n'aboutit pas à des ulcérations aphteuses chez tout le monde, là encore, il y aurait une certaine susceptibilité du sujet^(72,83,88). Les traumatismes peuvent être causés par des injections anesthésiques, le brossage des dents, des aliments à bords tranchants (chips par exemple)...

Ainsi dans le cadre d'une étude sur les cytokines et l'ABR⁽¹¹⁾, les chercheurs ont réalisé des traumatismes chez des patients ABR et chez des patients contrôles. Tous les patients ABR ont développé des lésions ulcéreuses aux sites du trauma, comparés aux contrôles chez lesquels une inflammation minime était notée. Cela dit beaucoup de patients ABR ne développent pas de lésions après un traumatisme⁽⁷³⁾.

2.1.3.6 Facteur hormonal

Le facteur hormonal, comme facteur favorisant l'apparition d'ABR, est étudié chez la femme au cours de son cycle menstruel. Il a été mis en évidence une relation entre les aphtes et la phase lutéale prémenstruelle, une disparition des poussées durant la grossesse, et l'apparition d'aphtes plus particulièrement récidivants après l'accouchement et à la ménopause^(69,72). Aussi, on rapporte une amélioration de l'ABR chez des patientes sous contraception orale à tendance estrogénique^(7,69). Ces associations s'expliqueraient pour certains par une diminution du taux plasmatique d'œstrogènes, responsable d'un défaut de kératinisation de la muqueuse buccale⁽⁵³⁾.

Toutefois, après avoir passé en revue un grand nombre d'articles concernant les associations entre ABR, cycle menstruel, hormonothérapie substitutive et ménopause, un groupe d'investigateurs concluent qu'aucune étude valable n'avait pu montrer une quelconque corrélation entre ABR et les dérèglements des hormones sexuelles^(23,69,88).

2.1.3.7 Le tabagisme

Il est rapporté partout une relation inverse entre le tabagisme et la survenue d'ABR, bien que de rares études aient montré une association négative⁽⁸⁸⁾. Donc on reconnaît, depuis des années, une incidence plus basse d'ABR chez les fumeurs que chez les non-fumeurs^(69,72,83,88,92). Les fumeurs souffrent d'ABR moins souvent et avec moins de sévérité que les non-fumeurs⁽⁶⁹⁾. Incroyablement, certains notent une première attaque ou une recrudescence d'ABR lors d'arrêt du tabac et une rémission lors de la reprise du tabagisme^(69,88). L'augmentation de la kératinisation secondaire au traumatisme que représente le tabagisme semble expliquer la protection de la

muqueuse contre l'ulcération^(48,69,88). Les sujets désireux d'arrêter de fumer ont vraisemblablement moins de risque de développer une ABR s'ils réalisent un traitement de substitution nicotinique. Ceci suggère que la nicotine peut jouer un rôle dans la prévention de l'ABR^(69,88)...

Un cas intéressant d'ABR après plusieurs tentatives d'arrêt du tabac est décrit⁽⁴⁸⁾. Lors de chaque tentative, des aphtes nombreux apparaissaient et ceci même avec un traitement nicotinique (gommes, patchs), et disparaissaient à la reprise du tabac. La chronologie des faits permettait d'attribuer à l'arrêt de tabac la survenue de ces poussées, celles-ci cédant à la reprise. Cette éventualité est à classer au rang des causes exceptionnelles des difficultés à l'arrêt du tabac.

2.1.3.8 Facteurs iatrogènes^(8,17,24,80,95)

Les médicaments peuvent être la cause déclenchante de la survenue d'aphtes buccaux, dont l'arrêt entraîne la guérison. Les aphtes ou parfois appelés ulcérations aphtoïdes, apparaissent alors dans les effets indésirables de médicaments. Certains cas surviennent particulièrement si les comprimés ou produits sont retenus dans la bouche au lieu d'être avalés⁽¹⁷⁾. Voici une liste des médicaments incriminés dans l'apparition de lésions aphtoïdes :

- **aspirine**

Certaines personnes placent un comprimé d'aspirine directement sur une zone douloureuse dans la bouche.

- **indométhacine** (INDOCID[®]), **phénylbutazone** (BUTAZOLIDINE[®]), **ibuprofène** (BRUFEN[®]), **naproxène** (APRANAX[®]), **flurbiprofène** (CEBUTID[®], ANTADYS[®]), **acide niflumique** (NIFLURIL[®]) : anti-inflammatoires

L'ulcération serait due à un processus vasculaire plutôt qu'à un effet direct sur la synthèse des prostaglandines.

- **sels d'or** (RIDAURAN[®]) : polyarthrite rhumatoïde
- **penicillamine** (TROLOVOL[®]) : polyarthrite rhumatoïde
- **tiopronine** (ACADIONE[®]) : polyarthrite rhumatoïde
- **phénindione** (PINDIONE[®]) : antivitamine-K
- **labétalol** (TRANDATE[®]) : β bloquant
- **emepronium** (antidiurétique, parasympholytique)
- **pinavérium** (DICETEL[®]) : antispasmodique
- **isoprénaline** (ISUPREL[®]) : tonicardiaque
- **proguanil** (PALUDRINE[®]) : antipaludéens

Incidence d'ulcérations buccales dans un groupe de soldats recevant proguanil seul : 24%, et recevant proguanil + chloroquine : 37%⁽²⁴⁾

- **lévamisole** (SOLASKIL[®]) : antihelminthique

Retrouvé dans des cas de thérapie à long terme

- **menthol**
- **chlorures de potassium** (DIFFU-K[®], KALEORID[®])
- **alendronate de sodium** (FOSAMAX[®]) : ostéoporose
- **sulfate ferreux** (FERO-GRAD[®], TARDYFERON[®])
- **ergotamine** (GYNERGENE-CAFEINE[®], MIGWELL[®]) : anti-migraineux
- **cocaïne**

chez ceux qui testent sa pureté en la mettant directement dans la bouche

- **lithium** (TERALITHE[®])
- **doxycycline**

- certains **anticancéreux**
soit par action primaire, soit par la leucopénie induite⁽⁹⁵⁾

- **interleukine 2**

- **interféron α**

- **nicorandil** (ADANCOR[®], IKOREL[®])

Un article récent⁽⁸⁾ rapporte deux cas d'aphtose géante liée à sa prise.

- **sulfate de sodium laurylé** : tensioactif, détergent puissant présent dans de nombreux dentifrices

Plusieurs études^(9,10,13) ont montré que l'effet dénaturant du sulfate de sodium laurylé sur la couche de mucine protectrice de la muqueuse orale, avec l'exposition de l'épithélium sous-jacent, induit une augmentation de l'incidence d'ABR et que l'utilisation d'un dentifrice sans sulfate de sodium laurylé diminue les récurrences. (REMBRANDT[®] lésions buccales)

- les médicaments **anticholinergiques** qui diminuent les sécrétions salivaires favorisent peut-être le déclenchement d'aphtes⁽⁹⁵⁾

- **vaccination contre l'hépatite B**⁽³⁴⁾

2.2 TRAITEMENTS

En ce qui concerne le traitement de l'ABR, de très nombreuses recherches sont effectuées sur de nouveaux médicaments ou traitements locaux et systémiques

2.2.1 -PENTOXIFYLLINE

La pentoxifylline, principe actif de TORENTAL[®] et PENTOFLEX[®], est indiquée dans le traitement symptomatique de la claudication intermittente des artériopathies chroniques oblitérantes des membres inférieurs. Elle est proposée aussi pour améliorer certains symptômes du déficit intellectuel pathologique du sujet âgé. En effet, la pentoxifylline restitue aux globules rouges leur déformabilité diminuée dans l'artérite.

En outre, la pentoxifylline a des effets sur la fonction des polynucléaires neutrophiles (PN). Elle bloque l'augmentation de l'adhésivité des PN induit par IL-1 et TNF- α . Plus récemment, il a été montré une inhibition de l'activation des lymphocytes T et B, ainsi que de l'activité des cellules NK^(14,84,90). Certains évoquent plus précisément une inhibition de la production de TNF- α ^(30,87). Ces propriétés s'opposant aux caractéristiques retrouvées dans l'ABR, ont encouragé les cliniciens à étudier la pentoxifylline dans le traitement de l'ABR.

Dans une première étude⁽⁸⁴⁾ de 3 mois sur 6 patients, avec la pentoxifylline administrée à raison de 400mg 3 fois par jour durant le second mois, des résultats encourageants ont été obtenus. A la fin des 3 mois, tous les patients étaient en rémission.

Des travaux récents⁽¹⁴⁾ viennent confirmer ces précédents résultats. Menés sur 24 patients ABR, sur une période de 6 semaines, dont 4 semaines de traitements par pentoxifylline 400mg 3 fois par jour, ils montrent 62.5% de bonnes réponses (amélioration franche + amélioration légère). Les effets indésirables apparaissent mineurs, transitoires et n'ont pas fait l'objet d'un arrêt de traitement.

Des études contrôlées et en double aveugle sont nécessaires, pour une estimation définitive de l'efficacité de la pentoxifylline dans le traitement de l'ABR.

2.2.2 -DICLOFENAC – ACIDE HYALURONIQUE

L'acide hyaluronique est un polysaccharide endogène présent dans les membranes basales de nombreux tissus, dont la muqueuse orale. Dans l'inflammation, l'acide hyaluronique augmente, il interagit avec les leucocytes et stimule la migration cellulaire, ceci peut-être en relation avec sa capacité à fixer les molécules d'adhésion (cf. 2.1.2, étiologie immunitaire).

Une étude récente⁽⁷¹⁾ s'est penché sur l'association diclofénac-acide hyaluronique au sein d'un gel buccal pour soulager la douleur de l'aphte. L'efficacité préalablement montrée, dans d'autres pathologies, d'une telle association, serait due à l'habileté de l'acide hyaluronique à mener le diclofénac (anti-inflammatoire non stéroïdien, AINS), au site même de l'inflammation, où les molécules d'adhésion serviraient de cible. Ces travaux comparent l'action analgésique du diclofénac dans l'acide hyaluronique, de l'acide hyaluronique seul et de la lidocaïne visqueuse. Ils montrent la supériorité significative de l'analgésie réalisée par l'association en terme de durée d'action. Ils soulignent encore l'importance de l'action couvrante d'agent visqueux sur les lésions buccales, avec la relative efficacité de l'acide hyaluronique seul (dépourvu d'activité analgésique ou anesthésique).

2.2.3 -AMLEXANOX A 5%

Il s'agit de l'amlexanox (antiallergique utilisé dans le traitement de l'asthme et de la rhinite allergique) à 5% dans une pâte buccale. Différents auteurs^(3,45,46) rapportent les résultats de larges études (1124 patients), montrant l'amlexanox à 5% pâte orale comme un nouveau traitement qui accélère la guérison des aphtes, de manière significative. Trois jours de comparaison entre aucun traitement et l'amlexanox, indiquent la guérison de 8% et 21% respectivement. Après trois jours, la douleur est complètement soulagée pour 20% et 44% respectivement.

2.2.4 -TRICLOSAN

On a récemment constaté que le triclosan, agent antibactérien introduit dans les dentifrices et les bains de bouche, avait des propriétés anti-inflammatoires et analgésiques. Des auteurs⁽⁷⁴⁾ ont examiné dans une étude croisée en double aveugle, l'effet du triclosan en bains de bouche sur l'incidence des ulcérations d'ABR.

Les résultats ont montré que les patients présentaient une diminution du nombre des lésions pendant la période expérimentale où les bains de bouche (30 secondes, 2 fois par jour) contenaient du triclosan. Les auteurs ont conclu que le triclosan peut réduire le nombre de récurrences, probablement en raison de ses propriétés anti-inflammatoires et antibactériennes.

2.2.5 -CYANOACRYLATE SEUL OU COMBINE

Dans la littérature, on décrit l'utilisation de substances bio adhésives comme le cyanoacrylate, dans le traitement de l'ABR.

Des auteurs⁽⁴³⁾, rapportent leurs observations de cette « colle chirurgicale ». Elle peut couvrir les aphtes mineurs, réalisant ainsi une barrière physiologique qui prévient l'invasion bactérienne et des agents irritants, et calmer la douleur en quelques minutes. Elle est appliquée en goutte sur la lésion séchée préalablement à l'aide d'une seringue à air. Le cyanoacrylate durcit et reste en place plus ou moins longtemps (quelques heures à quelques jours). La douleur et l'inconfort disparaissent rapidement, et le temps de guérison serait réduit.

D'autres auteurs, dans des études plus poussées, ont travaillé sur ces bioadhésifs, et particulièrement sur son association avec un principe actif (PA), qui serait idéalement gardé au contact de la lésion aussi longtemps que possible, privilégiant ainsi l'observance du patient.

Une première étude⁽⁵⁸⁾ compare l'efficacité sur la douleur, de deux PA placés sous la barrière du cyanoacrylate. Il s'agit de l'**acétonide de triamcinolone** (corticoïde), et de la **chlorhéxidine**. Le contrôle étant le cyanoacrylate seul. Ils n'ont pas trouvé de différences significatives entre les deux PA. Les différences sont par contre grandement significatives entre les deux PA et le contrôle. L'efficacité du cyanoacrylate seul ne peut être estimée ici.

Dans des travaux récents⁽⁹³⁾, des auteurs ont étudié l'association Doxymycine-cyanoacrylate. Les **tétracyclines** en systémiques ou en local sont utilisées dans le traitement de l'ABR en raison de leurs caractéristiques d'antibiotiques. Et de nouvelles propriétés ont été montrées, inhibition de la production de prostaglandines, suppression des activités des leucocytes, inhibition de l'activité des collagénases (rôle dans la destruction cellulaire dans l'ABR). Une réduction significativement plus importante de l'intensité de la douleur est obtenue avec le traitement doxymycine-cyanoacrylate qu'avec le placebo-cyanoacrylate. Ici le cyanoacrylate est resté en moyenne 3,5h en place, ce qui fut suffisant pour l'action du PA. Mais ceci indique que le cyanoacrylate lui-même n'est pas efficace pour réduire la douleur en couvrant la lésion.

Ils existent d'autres topiques⁽⁵⁶⁾ utilisés et avec succès, ayant des propriétés adhésives sur la muqueuse buccale. On citera l'ORABASE[®] (base de pommade de carboxyméthylcellulose) utilisé avec ou sans corticoïdes, le ZILACTIN[®] (hydroxypropylcellulose).

L'amélioration de la rétention de ces patchs bio adhésifs au niveau de la muqueuse buccale est à encourager.

TROISIEME PARTIE

LES MEDICAMENTS DE L'APHTE

3 LES MEDICAMENTS DE L'APLTE

L'étiologie restant incertaine, le traitement est largement symptomatique.

3.1 PRINCIPES GENERAUX DU TRAITEMENT

Il convient d'être sûr d'avoir un diagnostic correct. Il faut écarter les maladies systémiques sous-jacentes, qui seront traitées par ailleurs. Le praticien pourra de façon routinière faire pratiquer une analyse de sang pour écarter diverses déficiences (fer, vitamines B) ou autres anomalies. Il conviendra aussi d'éliminer un facteur favorisant si celui-ci est clairement défini : suppression des aliments aphtogènes, traitement d'un stress... Cela dit, la majorité des patients affectés par l'ABR sont par ailleurs en bonne santé.

La prise en charge de leur ABR consiste à contrôler localement la douleur, réduire la fréquence et la sévérité des récurrences, avec pour but de prolonger les rémissions. Les traitements disponibles agissent, avec plus ou moins d'efficacité d'un patient à l'autre, sur les diverses caractéristiques d'une lésion : durée, douleur, surinfections, fréquence des récurrences. Et le traitement sera adapté à la forme clinique de l'ABR, à sa sévérité et à la réactivité individuelle du malade.

D'une façon générale, les soins locaux sont adaptés et suffisants dans le cas d'aphtoses peu fréquentes, et régressant spontanément (antiseptiques, anesthésiques, antibiotiques, anti-inflammatoires, enzymes...). Les traitements par voie systémique seront employés dans les formes plus récidivantes, sévères, réfractaires (corticothérapie, colchicine, thalidomide...).

3.2 TRAITEMENTS LOCAUX^(23,50,53,72,73,80,83,88,96,98)

Le traitement local ne doit pas dépasser 10 jours, période au-delà de laquelle la conduite à tenir devra être réévaluée. (cf. tableau **35**)

3.2.1 -A VISEE ANTISEPTIQUE

Ce traitement vise surtout à prévenir les surinfections bactériennes, ou fongiques, susceptibles d'influer sur la sévérité et la durée des ulcérations.

Quelques généralités :

- Les spécialités contenant un anesthésique local comportent des risques de fausse route par anesthésie du carrefour oropharyngé. Leur usage avant les repas est à éviter.

- La présentation en collutoire présente certains avantages par rapport aux bains de bouche, l'action est plus précise du spray dont la pression permet également une meilleure présentation du produit.

- Le traitement est de courte durée (souvent 5 jours), le traitement prolongé pourrait exposer à un déséquilibre de la flore microbienne normale de la cavité buccale avec un risque de diffusion bactérienne ou fongique.

Les différents principes actifs utilisés sont :

3.2.1.1 La chlorhexidine

- Propriétés :

Antibactérien cationique appartenant à la classe des bisdiguandines, actif à faible concentration, possède un large spectre qui couvre les bactéries Gram+ et Gram et la flore fongique. Son pouvoir rémanent assure une activité bactéricide de longue durée.

Dans une étude britannique⁽²⁵⁾, simple et hautement subjective, jugeant l'efficacité des principaux agents locaux sur l'ABR, la chlorhexidine sort numéro 1 (PA le plus souvent cité le plus efficace et le moins souvent cité le moins efficace par 50 patients ABR) Des études contrôlées et en double aveugle sont nécessaires.

La chlorhexidine expose à une coloration brune de la langue, elle disparaît à l'arrêt du traitement, et une coloration des dents peut également apparaître, et être prévenue par le brossage des dents avant l'utilisation. Une dysgueusie peut être notée, peu fréquente et transitoire.

- Présentation et emploi :

✓ ELUDRIL[®] solution pour bain de bouche

- renferme du digluconate de chlorhexidine, associée à du chlorbutanol et du chloroforme (sédatifs)

- utiliser le gobelet doseur, remplir jusqu'au trait de 10, 15 ou 20 ml, compléter avec de l'eau tiède jusqu'au trait supérieur. Faire 2 à 3 bains de bouche par jour

- réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 6 ans

✓ ELUDRIL® collutoire

- chlorhexidine en association avec un anesthésique local (tétracaïne)
- contre-indiqué aussi chez l'enfant de moins de 6 ans (risque de laryngospasme)

✓ ELUDRIL® tablette

- association avec un anesthésique local et de la vitamine C
- contre-indiqué chez l'enfant de moins de 30 mois (présence de menthol)

✓ COLLUNOVAR® 150mg/100ml

- solution pour bain de bouche contenant de gluconate de chlorhexidine
- à utiliser pur ou dilué au demi avec de l'eau, 2 à 3 bains de bouche par jour

✓ COLLUNOVAR® collutoire

- flacon ou flacon pressurisé
- contre-indiqué chez l'enfant de moins de 3 ans
- prises espacées d'au moins 4 heures, appliquer sur les zones à traiter à l'aide d'une compresse ou pulvériser, 1 application 4 à 6 fois par jour chez l'adulte et 1 application 2 à 3 fois par jour chez l'enfant de plus de 3 ans

✓ CORSODYL®

- solution pour bain de bouche à 0.2% de digluconate de chlorhexidine
- à utiliser pur, 2 bains de bouche par jour

Et aussi :

✓ PAROEX, bain de bouche (chlorhexidine)

- ✓ PREXIDINE[®] bain de bouche à 0.12% (chlorhexidine)
- ✓ DONTOPIVALONE[®] (chlorhexidine + tixocortol + menthol), liste II
- ✓ AMYGDOL[®] collutoire (chlorhexidine + amyléine)
- ✓ COLLUSTAN[®] collutoire (chlorhexidine + amyléine + menthol)
- ✓ APHTORAL cp à sucer (chlorhexidine + tétracaïne + vit. C)

3.2.1.2 L'héxétidine

- Propriétés :

Antiseptique actif contre la plupart des bactéries de la sphère bucco-pharyngée. Son action est rapide et prolongée dans le temps. Elle possède également un pouvoir antifongique.

- Présentation et emploi :

- ✓ HEXTRIL[®] bain de bouche

- bain de bouche à 0.1%
- utiliser le gobelet doseur, pur ou dilué à raison de 2 à 3 fois par jour
- contre-indiqué chez l'enfant de moins de 6 ans

- ✓ HEXTRIL[®] gel gingival

- gel gingival à 0.5%
- masser la lésion à traiter 3 à 4 fois par jour, déposer le gel sur l'extrémité d'un doigt propre ou d'un Coton-Tige

✓ COLLU-HEXTRIL[®] collutoire

- contre-indiqué chez l'enfant de moins de 30 mois (menthol)

✓ GIVALEX[®]

- solution pour bain de bouche, association avec des principes actifs antalgiques (chlorobutanol, choline salicylate)

- diluer 2 cuillères à café dans un demi-verre d'eau tiède, 2 à 4 bains de bouche par jour

-réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 6 ans

Et aussi :

✓ NIFLURIL[®] gel gingival (acide niflumique + hémétidine) (cf. 3.2.3.5)

3.2.1.3 L'héxamidine

- Propriétés :

Antiseptique local de la famille des diamidines, activité exercée sur les bactéries Gram+, potentiellement sur Candida albicans.

Ici encore, pas de traitement prolongé au-delà de 10 jours.

- Présentation et emploi :

✓ HEXOMEDINE[®] collutoire

- hexamidine associée à la tétracaïne, anesthésique local

- les prises doivent être espacées d'au moins 4 heures ; chez l'adulte, 1 à 3 pulvérisations 2 à 3 fois par jour ; chez l'enfant de 6 à 12 ans, 1 pulvérisation 2 à 3 fois par jour
- contre- indiqué chez l'enfant de moins de 6 ans

Et aussi :

- ✓ **HEXO-IMOTRYL[®]** collutoire (benzydamine + hexamidine), liste II (cf. **3.2.3.2**)
- ✓ **OROMEDINE[®]** collutoire (hexamidine + tétracaïne)
- ✓ **OROSEPTOL[®]** maux de gorge collutoire (hexamidine + tétracaïne)

3.2.1.4 Le lysozyme (chlorhydrate de)

- **Propriétés :**

Le lysozyme est une mucopolysaccharidase physiologique qui exerce une action antibactérienne, sur les bactéries Gram+, et antivirale. Par ailleurs, le lysozyme renforce les défenses immunitaires humorales et cellulaires locales et, par son inhibition de l'histamine, participe à la réaction anti-inflammatoire.

Ici encore le traitement prolongé peut exposer à un déséquilibre de la flore buccale normale.

- Présentation et emploi

- ✓ LYSO-6®

- comprimé sublingual, lysozyme en association avec la vitamine B6 aux propriétés cicatrisantes (à noter que la vitamine B6 diminue les effets de la lévodopa, donc ne pas associer)
- en moyenne 6 à 8 comprimés répartis régulièrement la journée, laisser fondre sous la langue

- ✓ LYSOPAÏNE ORL®

- comprimé sublingual, lysozyme en association avec du suc de papayer (papaïne), enzyme protéolytique à activité bactériostatique, de détersion des plaies et de cicatrisation ; et avec de la bacitracine, antibiotique actif contre les germes ORL
- 6 comprimés par jour, à laisser fondre lentement sous la langue
- contre-indiqué chez l'enfant de moins de 30 mois (présence d'essence de menthe)

- ✓ GLOSSITHIASE®

- comprimé sublingual, lysozyme en association avec l'acide ténoïque possédant une action mucolytique, et trophique
- chez adulte et enfant, 6 à 10 comprimés par jour à laisser fondre sous la langue ou au contact de la muqueuse affectée

- ✓ HEXALYSE®

- comprimé à sucer, lysozyme en association avec le biclothymol, antibactérien et antalgique ; et avec l'énoloxone, anti-inflammatoire et antalgique

- 6 à 8 comprimés à sucer par 24 heures

Et aussi

✓ LYSOCALM[®] (lysozyme + lévomenthol à visée adoucissante) cp à sucer

✓ CANTALENE[®] (lysozyme + chlohexidine + tétracaïne) cp à sucer

✓ OROSEPTOL LYSOZYME[®] (déqualinium + tétracaïne + lysozyme) cp à sucer

3.2.1.5 Hydrate de chloral

- Propriétés :

Bactériostatique

- Présentation et emploi :

✓ BUCCAWALTER[®]

- solution pour bain de bouche contenant aussi du phénosalyl du borate de sodium (antiseptiques) et du chlorhydrate d'amyléine (anesthésique local)

- en usage local ou bain de bouche ; chez l'adulte 3 à 4 cuillères à café pour un verre d'eau bouillie chaude 2 à 4 fois par jour ; chez l'enfant de plus de 6 ans 1 à 2 cuillères à café pour un verre 2 à 4 fois par jour

- contre-indiqué chez l'enfant de moins de 6 ans

✓ SYNTHOL[®] LIQUIDE

- solution pour application locale et bain de bouche renfermant aussi du lévomenthol (adouçissant), du veratrol, du résorcinol (kératolytique, facilite le contact) et l'acide salicylique (antiseptique, analgésique et décongestionnant)
- 2 à 3 bains de bouche par jour, après avoir dilué ce produit à 10% (1 cuillère à soupe dans un verre d'eau)
- réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 7 ans

Et aussi :

✓ DOLODENT[®] (amyléine + chloral) (cf. 3.2.2.2)

3.2.1.6 Composés phénoliques et terpéniques

- Propriétés :

Antiseptique local

- Présentation et emploi

✓ BOROSTYROL[®]

- 2 à 3 applications locales par jour sur les zones à traiter, à l'aide de coton hydrophile ou de Coton-Tige
- réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 7 ans

✓ GLYCO-THYMOLINE 55[®]

- solution pour application locale (moussante, rouge)
- placer des tampons d'ouate imbibés de produit, coupé de son volume d'eau, bain de bouche possible
- contre-indiqué chez l'enfant de moins de 30 mois

3.2.2 -A VISEE ANTALGIQUE

3.2.2.1 Salicylés

Aspirine

- Propriétés : antalgique, anesthésique local
- Présentation et emploi :

En bain de bouche, 0.5 à 1g d'aspirine soluble dans un demi-verre d'eau, à raison de 4 à 5 fois par jour (en particulier ¼ d'heure avant chaque repas, pour faciliter l'alimentation)

✓ ASPEGIC[®] 500, ASPEGIC[®] 1000, ASPIRINE UPSA[®] 1000 EFFERVESCENTE

Acide salicylique + rhubarbe

- Propriétés :

Anti-inflammatoire et antalgique de par l'effet constrictif (astringence), sur l'endothélium vasculaire, des dérivés anthraquinoniques contenus dans l'extrait de rhubarbe.

Kératolytique par l'action de l'acide salicylique.

Antiseptique de par la présence d'alcool éthylique dans la spécialité ci-dessous.

- Présentation et emploi :

- ✓ PYRALVEX[®] SOLUTION

- solution buccale et gingivale
- appliquer au pinceau (joint au flacon) ou avec un Coton-tige, 2 à 4 fois par jour, notamment avant le coucher
- contre-indiqué chez l'enfant (moins de 15 ans)
- coloration jaune des dents qui disparaît rapidement

- ✓ PYRALVEX[®] GEL

- gel buccal et gingival
- mettre une petite quantité de gel sur la lésion et masser doucement, 2 à 4 fois par jour
- contre-indiqué chez l'enfant

Choline salicylate + cétalkonium chlorure

- Propriétés :

Le salicylate de choline est un composé très hydrophile soluble rapidement résorbé par la muqueuse, son effet analgésique se manifeste en quelques minutes. Antiseptique avec le chlorure de cétalkonium.

- Présentation et emploi :

✓ PANSORAL®

- gel buccal

- déposer avec le doigt, une noisette de gel sur la partie douloureuse de la bouche et masser légèrement, 4 fois par jour et notamment avant le coucher

Remarque : Les expérimentations cliniques ont montré que la douleur disparaît 2 à 3 minutes après l'application du gel pour une durée de 3 à 4 heures.

3.2.2.2 Anesthésiques

Les anesthésiques locaux provoquent un soulagement rapide de la douleur mais leur effet est très passager. Ils sont particulièrement indiqués juste avant les repas, pour faciliter l'alimentation rendue pénible par la douleur.

Attention au risque de « fausse route » qui contre-indique souvent leur utilisation chez l'enfant de moins de 6 ans, (voire 12 ans).

Lidocaïne

- Propriétés : anesthésique de contact

- Présentation et emploi :

✓ XYLOCAINE® VISQUEUSE

- gel pour anesthésie de contact, aromatisé (fraise des bois, framboise)

- appliquer sur chaque aphte avec la langue, puis recracher (ne pas dépasser une cuillère à soupe par jour)

- liste II

✓ XYLOCAINE® 5%

- solution pour anesthésie de contact des muqueuses
- 6 à 8 applications par jour sur l'aphte à l'aide d'un Coton-tige
- liste II

Et aussi :

✓ STREPSILSPRAY® LIDOCAINE (amylmétacrésol et alcool dichloro-2,4 benzylique, antiseptiques, + lidocaïne), collutoire

✓ HUMEX FOURNIER® collutoire (benzalkonium chlorure, antiseptique + lidocaïne)

✓ APHTAGEL (lidocaïne + sulfate de zinc, astringence), gel buccal

Paréthoxycaine

- Propriétés : anesthésique local
- Présentation et emploi :

✓ MAXICAINE®

-comprimé à sucer

-6 à 12 comprimés par jour chez l'adulte, 3 à 6 comprimés par jour chez l'enfant de 6 à 15 ans

- contre-indiqué chez l'enfant de moins de 6 ans

Chlorhydrate d'amyléine

- Propriétés : anesthésique local
- Présentation et emploi :

✓ DOLODENT[®]

- baume gingival, associant amyléine et chloral (sédatif, antiseptique)
- appliquer sur l'aphte et masser doucement, 3 à 4 fois par jour

Tétracaïne

- Propriétés : anesthésique local
- Présentation et emploi :

En association dans des spécialités à visée antiseptique

✓ CANTALENE[®] (lysozyme + chlorhexidine + tétracaïne) comprimé à sucer

✓ ELUDRIL[®] collutoire (chlorhexidine + tétracaïne) (cf. 3.2.1.1)

✓ ELUDRIL[®] tablette (chlorhexidine + tétracaïne + acide ascorbique) (cf. 3.2.1.1)

✓ HEXOMEDINE[®] collutoire (hexamidine + tétracaïne) (cf. 3.2.1.3)

✓ OROMEDINE[®] (hexamidine+ tétracaïne) collutoire (cf. 3.2.1.3)

✓ OROSEPTOL LYSOZYME[®] (déqualinium + tétracaïne + lysozyme) comprimé à sucer

3.2.2.3 Topiques caustiques

En application par attouchements avec un coton-tige. Ils provoquent en quelques instants la nécrose de coagulation des couches superficielles de la muqueuse apportant une protection des couches profondes et un effet antalgique rapide. Ils stopperaient l'évolution des aphtes mineurs.

On utilise : -l'acide trichloracétique à 33%

-l'acide nitrique à 10%

-le nitrate d'argent en crayon

3.2.2.4 Autres

Beta-escine

- Propriétés : analgésique et anti-inflammatoire local. La β -escine possédant des propriétés toniques et protectrices de la micro circulation capillaire, a une action antalgique et anti-œdémateuse importante.
- Présentation et emploi :

✓ FLOGENCYL[®]

- gel gingival
- appliquer directement avec l'embout spécial, sur la lésion à traiter en appuyant légèrement sur le tube souple, l'équivalent d'un petit pois ; ou utiliser un Coton-tige. 5 applications par jour pendant 5 jours en moyenne.
- contre-indiqué chez le nourrisson de moins de 30 mois (menthol).

Remarque : son excipient spécial permet d'obtenir une adhérence très bonne et prolongée du principe actif sur la muqueuse buccale, malgré le flux salivaire. En constituant un film protecteur, il assure la réparation des muqueuses et renforce l'action antalgique de la β -escine.

3.2.3 -A VISEE ANTI-INFLAMMATOIRE

Le traitement à visée anti-inflammatoire est représenté principalement par les corticoïdes en application locale. L'utilisation de ces corticoïdes représente l'un des volets essentiels du traitement des aphtoses récidivantes, ils atténuent la composante inflammatoire de l'aphte, ils ne préviennent cependant pas les récurrences.

Les corticoïdes locaux sont particulièrement efficaces s'ils sont appliqués dès les premiers prodromes. Les lésions buccales peuvent être traitées par des tablettes adaptées, par des aérosols ou par des bases fluides, les spécialités adaptées sont rares en France. Des corticoïdes peuvent être injectés dans les berges des aphtes géants^(7,80).

Remarque : l'utilisation des corticoïdes au long cours expose au risque de candidose buccale.

3.2.3.1 Bétaméthasone (valérate de)

- Propriétés

Corticostéroïdes de synthèse aux propriétés anti-inflammatoires fortes (classe II)

- Présentation et emploi

✓ BETNEVAL[®] buccal

- tablette (=comprimé) à sucer

- 5 à 10 comprimés par jour, en répartissant les prises ; sucer lentement les comprimés sans les croquer ou les placer en regard des lésions⁽²³⁾, ni les avaler jusqu'au délitement complet (8-10 jours)

- contre indiqué chez l'enfant de moins de 6 ans.

- liste I

3.2.3.2 Triamcinolone (acétonide de)

- Propriétés :

Corticoïdes de synthèse

- Présentation et emploi :

✓ KENACORT RETARD 40[®]

- suspension aqueuse injectable pour une injection intra lésionnelle à réserver en cas d'aphtes géants (ABR majeure)

Remarque : Dans d'autres pays (Grande-Bretagne), on utilise largement l'acétonide de triamcinolone à 0.1% dans une préparation de carboxyméthylcellulose, ORABASE[®], utilisée pour la protection de lésions de la bouche et de la peau.

3.2.3.3 Tixocortol

- Propriétés : corticoïde

- Présentation et emploi :

✓ OROPIVALONE BACITRACINE[®]

- spécialité associant le tixocortol à la bacitracine (antibiotique local)

- comprimé à sucer, 8 à 10 comprimés par jour à laisser fondre, sans croquer

- contre indiqué chez l'enfant de moins de 30 mois

- liste II

3.2.3.4 Autres corticoïdes

-L'utilisation de prednisolone en bains de bouche peut être possible (SOLUPRED®)

-Certains auteurs évoquent l'utilisation de fluocinomide (SYNALAR®) à 0.05% dans un gel de méthylcellulose^(B).

3.2.3.5 Autres anti-inflammatoires

Benzydamine

- Propriétés : anti-inflammatoires de la classe chimique des indazoles
- Présentation et emploi :
 - ✓HEXO-IMOTRYL® collutoire
 - composé de chlorhydrate de benzydamine et d'hexamidine (antiseptique)
 - 3 à 6 pulvérisations par jour
 - contre-indiqué chez l'enfant de moins de 30 mois (menthe)
 - liste II

Acide niflumique

- Propriétés : anti-inflammatoire, dérivé de l'acide nicotinique
- Présentation et emploi :
 - ✓NIFLURIL® gel gingival
 - spécialité associant l'acide niflumique et l'hexétidine
 - utilisé en brossage ou en massages, 2 à 3 fois par jour ; le bain de bouche est possible à la dose de 2 cuillères à café de gel à dissoudre dans un verre d'eau tiède

- contre-indiqué chez l'enfant de moins de 30 mois (menthol) et chez la femme enceinte (dernier trimestre)

β -escine (cf. 3.2.2.4)

Acide acétylsalicylique (cf. 3.2.2.1)

Salicylate de choline (cf. 3.2.2.1)

3.2.4 ANTIBIOTIQUES

L'utilisation des antibiotiques locaux est souvent décrite. Les tétracyclines en sont les chefs de file.

3.2.4.1 Tétracyclines

- Propriétés :

Propriétés antibiotiques, associées de propriétés analgésiques et facilitant la cicatrisation (mécanisme lié à l'inhibition des collagénases MMP-8, impliquées dans la destruction des tissus, lors de la phase active⁽²³⁾). (cf. 2.2.5).

- Présentation et emploi :

✓ TETRACYCLINE DIAMANT[®]

- comprimé de tétracycline base, à 250 mg

- utilisé en bain de bouche avec la suspension aqueuse de tétracycline à 250 mg (1 cp) pour 5 ml, 4 minutes, 4 fois par jour

- contre-indiqué chez l'enfant de moins de 8 ans

- liste I

3.2.4.2 Autres

Fusafungine

- Propriétés : antibiotique d'utilisation locale potentiellement actif in vivo sur cocci gram+, pas de passage systémique, se dépose sur les muqueuses
- Présentation et emploi :
 - ✓ LOCABIOTAL[®] 1%
 - solution pour pulvérisation buccale ou nasale
 - 4 pulvérisations par séance, 4 fois par jour
 - contre-indiqué chez l'enfant de moins de 30 mois

Bacitracine

- Propriétés : antibiotique d'utilisation locale, action bactéricide sur Gram+ aérobies et anaérobies
- Présentation et emploi :
 - ✓ MAXILASE-BACITRACINE[®]
 - association avec de l'alpha-amylase, à visée anti-œdémateuse et anti-inflammatoire
 - 6 comprimés à sucer lentement dans la journée, intervalle d'au moins 1 heure entre les prises
 - contre indiqué chez l'enfant de moins de 6 ans

✓ COLLUNOVAR[®] SEC

- comprimé à sucer, associant bacitracine et tyrothricine (autre antibiotique local)
- 6 à 8 comprimés par jour chez l'adulte, 2 à 4 comprimés par jour chez l'enfant de 6 à 15 ans
- contre indiqué chez l'enfant de moins de 6 ans

✓ LYSOPAINE ORL[®] (bacitracine + lysozyme + papayer) (cf. 3.2.1.4)

✓ OROPIVALONE BACITRACINE[®] (tixocortol + bacitracine) (cf. 3.2.3.3)

Tyrothricine

- Propriétés : antibiotique réservé à l'usage local, actif sur cocci Gram + et Gram-

- Présentation et emploi :

✓ SOLUTRICINE[®] VITAMINE C

- comprimé à sucer
- 1 comprimé 8 à 10 fois par jour chez l'adulte, 1 comprimé 3 à 6 fois par jour en répartissant les prises
- contre-indiqué chez l'enfant de moins de 6 ans

✓ VEYBIROL TYROTHRINE[®]

- solution pour bain de bouche, associant tyrothricine et formaldéhyde
- diluer 2 doses de chaque flacon dans 1 demi-verre d'eau, 3 à 4 bains de bouche par jour chez l'adulte, laisser le produit en contact quelques secondes, 2 à 3 bains de bouche par jour chez l'enfant de 6 à 12 ans

- contre indiqué chez l'enfant de moins de 6 ans

✓ SOLUTRICINE[®] TETRACAINE (antibiotique + anesthésique local), cp à sucer

✓ TYROTRICYL[®] (tyrothricine + chlorhydrate de tétracaïne), cp à sucer

✓ TYRCINE[®] (tyrothricine + tétracaïne)

✓ CODETRICINE[®] (tyrothricine), pâte à sucer

✓ CODETRICINE[®] vitamine C sans sucre (tyrothricine + tétracaïne + acide ascorbique)

Gramicidine

• Propriétés :

- antibiotique, polypeptidique à usage local dont l'activité se superpose à celle de la pénicilline pour les Gram+

• Présentation et emploi :

✓ PHARMACILLINE 0.25‰

- collutoire

- 6 à 8 pulvérisations par jour chez l'adulte et 4 à 6 pulvérisations chez l'enfant de 3 à 15 ans

- contre-indiqué chez l'enfant de moins de 3 ans

3.2.5 -IMMUNOTHERAPIE

Elle est représentée par IMUDON[®].

- Propriétés :

- complexe antigénique polyvalent, dont la composition correspond aux germes les plus fréquemment rencontrés dans la sphère bucco-dentaire, aux propriétés anti-infectieuses et anti-inflammatoires liées à un mode d'action immunologique (augmentation du pouvoir phagocytaire, augmentation du taux de lysozyme salivaire, stimulation et augmentation du nombre des cellules immunocompétentes chargées de la production des anticorps, élévation du taux des anticorps locaux).

- Présentation et emploi :

- ✓ IMUDON®

- comprimé à délitement buccal

- en curatif, 8 comprimés par jour à laisser fondre dans la bouche pendant 10 jours ; en préventif, 6 comprimés par jour pendant 20 jours, et 2 à 3 cures par an

- les bains de bouche proches de l'utilisation d'IMUDON® peuvent en altérer les propriétés antigéniques

Tableau 35 - Principaux traitements locaux de l'aphtose buccale

Principe actif	Principes actifs associés	Spécialités correspondantes	Formes pharmaceutiques	Propriétés thérapeutiques
Chlorhexidine	-chlorobutanol, chloroforme	ELUDRIL	Bain de bouche	Antiseptique, analgésique Antiseptique, anesthésique local
	-tétracaine	ELUDRIL collutoire	collutoire	
	-tétracaine, vitamine C	ELUDRIL tablette	tablettes	} Antiseptique, anesthésique local, anti-infectieux
		COLLUNOVAR	Bain de bouche	
		COLLUNOVAR collutoire	collutoire	
		CORSODYL	Bain de bouche	} Antiseptique, anesthésique local, anti-infectieux
	PAROEX	Bain de bouche		
	PREXIDINE	Bain de bouche	} Antiseptique, anesthésique local, anti-infectieux	
	APHTORAL	Cp. à sucer		
	-Lidocaïne, Vitamine C	AMYGDOL	collutoire	} Antiseptique, anesthésique local
	-amyléine, menthol	COLLUSTAN	collutoire	
	-tixocortol, menthol	DONTOPIVALONE (liste II)	Poudre pour bain de bouche	Antiseptique, anti-inflammatoire
Hexétidine		HEXTRIL	Bain de bouche	} Antiseptique
		HEXTRIL gel gingival	Gel gingival	
		COLLU-HEXTRIL	collutoire	} Antiseptique, antalgique
		GIVALEX	Bain de bouche	
Hexamidine		HEXOMEDINE collutoire	collutoire	} Antiseptique, anesthésique local
		OROMEDINE	collutoire	
		OROSEPTOL maux de gorge	collutoire	
Lysozyme	-Vitamine B6	LYSO-6	Cp sublingual	} Antiseptique, immunostimulant, anti-inflammatoire, cicatrisant
	-papaine, bacitracine	LYSOPAINE ORL	Cp sublingual	
	-acide ténoïque	GLOSSITHIASE	Cp sublingual	} Antiseptique, immunostimulant, anti-inflammatoire, mucolytique
	-bictiothymol, énoloxone	HEXALYSE	Cp à sucer	
	-lévométhol	LYSOCALM	Cp à sucer	
		CANTALENE	Cp à sucer	} Antiseptique, immunostimulant, anti-inflammatoire, adoucissant
	-chlorhexidine, tétracaine	OROSEPTOL LYSOZYME	Cp à sucer	
				} Antiseptique, immunostimulant, anti-inflammatoire, anesthésique local
Hydrate de chloral	-phénosalyl, borate de Na, chlorhydrate d'amyléine	BUCCOWALTER	Bain de bouche	Antiseptique, antalgique local
	-lévométhol, veratrol, résorcinol, ac. salicylique	SYNTHOL liquide	Bain de bouche	Antiseptique, antalgique, décongestionnant
Composés phénoliques et terpéniques	-alcool éthylique	BOROSTYROL	Solution pour application locale	} Antiseptique, antalgique
		GLYCOTHYMOLINE 55	Solution pour application locale	
Aspirine		ASPEGIC	Sachet, utilisation en bain de bouche	Antalgique
Acide salicylique	-alcool éthylique, rhubarbe	PYRALVEX solution	Solution pour application locale	} Antiseptique, antalgique, anti-inflammatoire
		PYRALVEX gel	Gel buccal	
Salicylate de choline	-chlorure de cétalkonium	PANSORAL	Gel buccal	Antalgique, antiseptique
Lidocaïne		XYLOCAINE VISQUEUSE (liste II)	Gel buccal	} Anesthésique de contact
		XYLOCAINE 5% (liste II)	Solution	
		STREPSILSPRAY	Collutoire	} Anesthésique, antiseptique
	-amylmétacrésol, alcool dichloro-2,4 benzylique	LIDOCAINE	Collutoire	
	-chlorure de benzalkonium	HUMEXFOURNIER collutoire	Collutoire	
	-sulfate de zinc	APHTAGEL	Gel buccal	Anesthésique, astringent

Principe actif	Principes actifs associés	Spécialités correspondantes	Formes pharmaceutiques	Propriétés thérapeutiques
Paréthoxycaine		MAXICAINE	Cp. à sucer	Anesthésique local
Chlorhydrate d'amyléine	-hydrate de chloral	DOLODENT	Baume gingival	Anesthésique local, sédatif, antiseptique
Tétracaine				cf. chlorhexidine, lysozyme, hexamidine, thyrotricine
Bescine		FLOGENCYL	Gel gingival	Analgésique, anti-inflammatoire local
Valérate de bétaméthasone		BETNEVAL buccal (liste I)	Tablette à sucer	Anti-inflammatoire
Tixocortol	-bacitracine	OROPIVALONE BACITRACINE (liste I)	Cp. à sucer	Anti-inflammatoire, antibiotique local cf. chlorhexidine
Benzylamine	-hexamidine	HEXO-IMOTRYL	Collutoire	Anti-inflammatoire, antiseptique
Acide niflurique	-hexétidine	NIFLURIL gel gingival	Gel gingival	Anti-inflammatoire
tétracycline		TETRACYCLINE DIAMANT (liste I)	Cp à diluer pour bain de bouche	Antibiotique, analgésique
Fusafungine		LOCABIOTAL 1%	Solution pour pulvérisation buccale ou nasale	Antibiotique
Bacitracine	-alpha-amylase -tyrothricine	MAXILASE BACITRACINE COLLUNOVAR SEC	Cp. à sucer Cp. à sucer	Antibiotique, anti-inflammatoire Antibiotique cf. lysozyme et tixocortol
Tyrothricine	-vitamine C -formaldéhyde -tétracaine	SOLUTRICINE VIT. C VEYBIROL TYROTHICINE SOLUTRICINE TETRA-CAINE TYRCINE CODETRICINE TYROTRICYL	Cp. à sucer Bain de bouche Cp. à sucer Cp. à sucer Pâte à sucer	Antibiotique, antiinfectieux Antibiotique, antiseptique } Antibiotique, anesthésique local
	-Vitamine C, tétracaine	CODETRICINE VIT.C	Pâte à sucer	Antibiotique, anesthésique, anti-inflammatoire
Gramicidine		PHAMACILLINE 0.25%/ ₁₀₀	Collutoire	Antibiotique
Lysats microbiens		IMUDON	Cp à délitement buccal	Immunostimulant

3.3 TRAITEMENTS SYSTEMIQUES

Dans les cas plus sévères d'ABR mineurs, où les aphtes sont multiples ou particulièrement récidivants, dans les cas d'ABR majeure où les aphtes sont géants, les traitements locaux ne sont généralement pas assez efficaces pour lutter contre la symptomatologie douloureuse ou la fréquence des poussées. C'est pourquoi on leur adjoint des thérapies générales.

Trois traitements ont fait la preuve de leur efficacité et sont employés dans le respect de leur autorisation de mise sur le marché (A.M.M). De nombreux autres médicaments sont ou ont été essayés mais n'ont pas fait preuve d'une véritable efficacité. Dans tous les cas, les traitements généraux seront employés après avoir évalué le rapport bénéfice/risque de traitements potentiellement lourds et aux effets indésirables potentiellement sévères.

3.3.1 -COLCHICINE

La colchicine se justifie en première intention⁽⁵²⁾ en cas d'ABR sévère.

- Propriétés :

La colchicine est un alcaloïde du colchique ayant de nombreuses activités, dont une activité anti-inflammatoire. Ses mécanismes d'action sont multiples, a priori partiellement découverts. La colchicine diminue voire normalise, le chimiotactisme des polynucléaires, elle bloque la phagocytose, diminuant ainsi la libération de facteurs chemotactiques⁽⁵²⁾.

Les auteurs rapportent sa grande efficacité prouvée dans diverses études. Elle a montré récemment une réduction de 70% du nombre « d'aphtes par semaine » et de la douleur⁽²³⁾. Ailleurs, son succès était complet pour 60% et

partiel pour 115% des 20 patients en 7 à 30 jours alors que d'autres médicaments avaient plus ou moins échoué ^(7,52).

La colchicine a un effet suspensif, ne prévient pas les récives à l'arrêt, un traitement d'entretien est donc nécessaire.

Les effets indésirables sont faibles et régressent à l'arrêt du traitement : nausées, vomissements, diarrhées et douleurs abdominales (sont les premiers signes d'un surdosage, pour une dose d'environ 10 mg), neuropathie périphérique et myopathie exceptionnelles ; leucopénie, agranulocytose, anémie et thrombopénie rares ; azoospermie quelques cas. En cas de traitement au long cours, une surveillance de la NFS est nécessaire.

- Présentation et emploi :

- ✓ COLCHICINE HOUDE[®]

- comprimé à 1 mg de colchicine

- la posologie est de 1 mg le soir pendant 3 mois, puis un traitement d'entretien de 0.5 mg le soir sur au moins 6 mois.

- liste I

- ✓ COLCHIMAX[®]

- colchicine associée à de la poudre d'opium et au méthylsulfate de tiémonium, destinés à limiter l'apparition des phénomènes diarrhéiques provoqués par la colchicine, et qui donnent les contre-indications suivantes, glaucome par fermeture de l'angle, troubles urétroprostatiques, allaitement.

3.3.2 -CORTICOTHERAPIE GENERALE

L'emploi de la corticothérapie générale est discuté, même si les auteurs s'accordent sur son utilisation en première intention en courte cure (5 jours) pour passer un cap difficile dans les cas d'aphtes géants ou dans les aphtes subintrants^(80,88) (indications exceptionnelles).

- Propriétés :

Utilisée pour ses propriétés immunosuppressives et anti-inflammatoires, la corticothérapie est très efficace. Si elle ne l'était pas, le diagnostic serait à reconsidérer. La douleur cesse, généralement en 48 heures avec régression rapide des lésions. Le traitement ne prévient pas les récives.

Les effets indésirables, pouvant être des problèmes significatifs, constituent le facteur limitant l'utilisation d'une corticothérapie systémique dans l'ABR supérieure à 10 jours (désordres hydroélectriques, troubles endocriniens, métaboliques, musculo-squelettiques, digestifs, cutanés, neuropsychiques, oculaires, phénomène de rebond à l'arrêt du traitement s'il n'y a pas de diminution progressive des doses).

Prednisone et prednisolone sont les corticostéroïdes utilisés^(7,18,23,50,55,73,80,88,92,98).

Bien que les corticoïdes systémiques soient déconseillés dans les infections VIH, certains auteurs rapportent le succès de leur emploi. Ainsi des auteurs ont pris en charge avec succès des ABR sévères résistantes aux traitements locaux, chez des enfants atteints du sida, avec de la prednisone, 2 à 5 mg par kg et par jour⁽¹⁸⁾, sans effets indésirables. Pour minimiser les effets indésirables, certains auteurs préfèrent prescrire des hautes doses sur une période courte et stopper.

• Présentation et emploi :

✓ CORTANCYL[®]

- comprimé de prednisone

- la posologie est de 0.5 mg à 1 mg par kg et par jour (dose d'attaque), pendant 3 à 5 jours au mieux, jusqu'à plusieurs semaines si ABR très sévères à des doses d'entretien plus faibles (10 mg par jour). Diminution progressive des doses si le traitement est supérieur à 10 jours.

- contre-indications de la corticothérapie générale : état infectieux ou mycosique non contrôlé par un traitement spécifique, viroses en évolution (zona, herpès), goutte, psychose, cirrhose, association avec des médicaments donnant des torsades de pointes (astémizole, bépridil...).

✓ SOLUPRED[®]

- prednisolone

- idem CORTANCYL[®]

3.3.3 -THALIDOMIDE

Il y a à nouveau, un intérêt pour le thalidomide ou α -N-phthalimidoglutaramide, hypnotique non barbiturique, retiré du marché en 1961 en raison des risques tératogènes et neurotoxiques. Ce médicament, est réservé à l'usage hospitalier, (délivré uniquement par la pharmacie des hôpitaux). Sa prescription en France nécessite une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) de cohorte dans l'aphtose sévère notamment celle observée au cours des infections VIH (et dans les réactions lépromateuses de type II, la maladie de Jessner-Kanoff, les lupus érythémateux cutanés résistants aux traitements classiques).

Ce médicament jouit d'une efficacité qualifiée de spectaculaire dans l'ABR^(7,23,80). Ce traitement est très efficace dans la maladie de Behçet et dans l'ABR associée au sida. Les effets indésirables majeurs constituent le principal facteur limitant son utilisation, il est prescrit dans l'ABR majeure quand toutes les autres thérapies ont échoué^(88,98). Il y a une grande quantité d'essais, d'articles montrant le succès du thalidomide dans l'ABR sévère^(19,68,80), la maladie de Behçet^(16,29,79,91), et l'ABR associée au sida^(1,5,31,41,42,75,78,80,86).

- Propriétés :

Les mécanismes d'action du thalidomide sont mal connus. Il a des effets anti-inflammatoires et immunomodulateurs, mais il ne s'agit pas d'un immunosuppresseur. Il agirait en modulant les sécrétions du TNF α et les migrations leucocytaires. On constate l'arrêt des douleurs sous 48 heures et la cicatrisation en quelques jours. Les récurrences apparaissent à l'arrêt.

Les effets indésirables mineurs disparaissent à l'arrêt du traitement ou à la diminution des doses et ne posent pas de problèmes en pratique courante : somnolence, constipation, céphalées, xérostomie, nausées, vomissements, douleurs abdominales, diminution de la libido, augmentation de l'appétit, vertiges, troubles visuels et de l'humeur, sécheresse et éruption cutanée transitoires, œdème des extrémités. En raison de sa tératogénicité, le thalidomide ne peut être prescrit à la femme enceinte en âge de procréer que si une contraception efficace, contrôlée et après le consentement éclairé de la malade. Le principal effet indésirable qui limite son emploi est la neuropathie périphérique, de type axonale, à prédominance sensitive. Cette neurotoxicité nécessite des examens neurologiques et électromyographiques avant l'institution du traitement puis régulièrement lors des traitements prolongés

(tous les 6 mois à 1 an). Pour certains la neurotoxicité serait dose dépendante⁽¹⁹⁾.

Dans le cadre de l'utilisation du thalidomide dans l'ABR sévère, une étude randomisée, croisée thalidomide contre placebo et multicentrique, a montré que 100mg/j pendant 2 mois aboutit à une rémission complète chez 32 des 67 patients ABR de l'étude. La plupart des patients qui n'ont pas atteint la rémission complète ont vu une amélioration importante (diminution du nombre moyen d'aphtes)⁽⁶⁸⁾. Une étude pilote très récente confirme que 50mg/j sont efficaces comme dose initiale (minimale efficace) et qu'un comprimé tous les 2 ou 3 jours est suffisant pour maintenir la rémission chez plus de 60% des 17 patients. Les auteurs concluent que le thalidomide est un traitement sûr dans l'aphtose récidivante si les critères de surveillance sont respectés⁽¹⁹⁾.

Dans le sida, de nombreuses études sur son utilisation pour une ABR ont été menées. Il est une alternative à l'utilisation des corticoïdes plutôt contre-indiqués dans le sida. Mais ses effets indésirables peuvent être problématiques dans une maladie et dans un traitement, susceptibles déjà d'induire des neuropathies périphériques⁽⁵⁵⁾.

- Présentation et emploi :

- ✓ THALIDOMIDE®

- comprimé à 50mg (laboratoires LAPHAL)

- la posologie recommandée est de 50 à 100 mg/j pendant 1 mois puis 50 mg, 3 jours par semaine voire moins.

- une contraception efficace est impérative, et avant toute prescription, un test de grossesse datant de moins de 3 jours doit être effectué, puis renouvelé tous les 2 mois. L'utilisation de préservatifs chez l'homme est nécessaire (thalidomide mis en évidence dans le sperme)

- contrôles électromyographiques réguliers et examens cliniques à chaque consultation à la recherche de signes de neurotoxicité.
- Le don de sang est une contre-indication.

3.3.4 -ISOPRINOSINE⁽⁹⁶⁾

L'isoprinosine (ou inosine acédobène dimépranol) est un immunostimulant. Elle intervient à la fois sur la composante cellulaire et sur la composante humorale de la réponse immunitaire :

- elle stimule l'activité des macrophages ;
- elle stimule l'activité des lymphocytes B et T ; elle potentialise l'action de certaines lymphokines.

L'isoprinosine possède une activité antivirale indirecte, par le biais de la stimulation de la réponse immunitaire. Elle semblerait raccourcir la durée des poussées et diminuer la fréquence des récurrences⁽⁷⁾.

Dans l'ABR mineure, ISOPRINOSINE[®] a sa place, à la dose proposée de 8 comprimés par jour pendant 6 jours en 6 prises quotidiennes, puis 6 comprimés par jour 2 jours par semaine pendant 6 semaines^(7,50) (posologie basée sur 50mg/kg/jour adulte et enfant).

3.3.5 -LEVAMISOLE

En vertu de ses larges effets immunostimulants, le lévamisole (SOLASKIL[®], antihelminthique), a été proposé comme traitement possible de l'ABR. Il a été montré efficace sur la réduction de la durée des poussées et la prévention des récurrences^(23,88), alors qu'ailleurs, les améliorations ne sont que subjectives^(16,23,72,88).

Il a été plus utilisé (hors AMM) dans les années 70-80 dans les ABR sévères, à raison de 150mg par jour pendant 2 à 3 mois ou de manière discontinue, 150mg par jour pendant 3 jours sur 7⁽¹⁶⁾. Ses effets indésirables, agranulocytose et néphropathies (entre autres) limitent son utilisation qui n'est par conséquent pas recommandée^(72,98).

3.3.6 -AZELASTINE

L'azélastine est un antihistaminique H1 (principe actif disponible dans ALLERGODIL[®] spray seulement), et un antiradicaux libres. Elle réduit les sécrétions de radicaux superoxydes par les polynucléaires neutrophiles.

Plusieurs auteurs^(23,88,98) rapportent une même étude ouverte, où l'azélastine, administrée par voie orale, réduit la douleur et les récives (1 mg 2 fois par jour pendant 1 semaine). Des études plus poussées seraient nécessaires.

3.3.7 -ZINC ET VITAMINES B

Plusieurs études ont démontré l'importance du zinc en physiologie humaine. Cet oligo-élément est essentiel pour la cicatrisation des blessures et des ulcérations.

Quel que soit son taux plasmatique normal ou diminué, son action thérapeutique au cours de l'ABR a été montrée. Administré à la dose de 2 ampoules par jour pendant 15 jours, puis 1 ampoule par jour pendant 1 à 6 mois, il permettrait d'obtenir 80% de bons résultats avec disparition des ulcérations sans récives après 3 mois de traitement⁽⁵⁰⁾ (ZINC OLIGOSOL[®]).

On a vu plus haut, en 1.6.3 et 2.1.3.2 que la vitaminothérapie B ne donne pas des résultats uniformes.

3.3.8 -AZATHIOPRINE

L'azathioprine, ainsi que d'autres immunosuppresseurs, cyclophosphamide, ciclosporine, chlorambucil ont été étudiés. Ils sont particulièrement d'actualité dans la maladie de Behçet et ses diverses manifestations.

Dans l'ABR majeure, l'azathioprine systémique en combinaison avec un corticoïde (à la dose ainsi limitée)s'est révélée efficace (2-2.5mg/kg, 50 mg maximum)⁽⁹⁸⁾.

3.3.9 -INTERFERON α

En se basant sur l'hypothèse virale de l'étiologie de l'ABR, l'interféron α , immunomodulateur et antiviral non spécifique, a fait l'objet d'une étude préliminaire dans le traitement de l'ABR, rapportée par certains auteurs^(73,88).

L'interféron α a été utilisé, en double aveugle, chez 19 patients affectés par une ABR mineure et, en 2 semaines tous les patients furent en rémission (1200UI/j en bain de bouche pendant 1 minute, puis avalé). Pas de récurrence pour 11 patients sur 19 sur une période d'observation de 6 mois.

Maintenant, l'interféron α est plutôt une nouvelle alternative, plus ou moins prometteuse, dans le traitement de la maladie de Behçet^(79,91).

3.3.10 -AUTRES

Des publications anciennes ont rapporté un effet bénéfique des gammaglobulines, de la dapsoné (sulfone, antilépreux), du cromoglycate de sodium, de la carbenoxolone ou encore des inhibiteurs de la monoamine oxydase. Ces rapports n'ont pas été confirmés par d'autres études⁽¹⁶⁾.

L'acyclovir, également proposé dans la prévention des aphtes sévères, requiert des études complémentaires⁽⁷³⁾ (cf. **2.1.1.2**).

On retrouve aussi, quelques traitement ou principe actifs cités dans la littérature : vitamine C IV⁽⁵⁰⁾ (pour ses propriétés anti-infectieuses), éthinyl-œstradiol⁽²³⁾ (influence hormonale controversée, cf. **2.1.3.6**, facteur hormonal).

3.4 HOMEOPATHIE

L'homéopathie est d'une manière générale en plein cœur du conseil à l'officine. Bien que très controversée, elle apporte des solutions, notamment dans le traitement des aphtes buccaux. Les pathogénésies correspondant aux différents remèdes décrits dans la littérature homéopathique^(6,81) ne respectent pas la description clinique, sobre, unique, énoncée dans la première partie de ce travail. L'approche homéopathique est différente de l'approche allopathique, il convient donc de se placer dans l'optique, plus globale de l'homéopathie.

✓ BORAX

- les aphtes de Borax se présentent sous forme de vésicules rouges siégeant sur la langue ou la face interne des joues, très douloureuses au contact des aliments acides ou salés
- 5 granules, dilution 4 ou 5 CH, 2 à 3 fois par jour

✓ MERCURIUS SOLUBILIS

- Les ulcérations sont couvertes d'une membrane grisâtre, les douleurs sont brûlantes, surtout la nuit
- 5 granules, dilution 4 ou 5 CH, 2 à 3 fois par jour

✓ SULFURICUM ACIDUM

- Les ulcérations sont ici recouvertes d'un exsudat blanchâtre ou jaunâtre et peuvent être une manifestation d'un état général.
- 5 granules, dilution 4 ou 5 CH, 2 à 3 fois par jour

On trouve aussi d'autres remèdes à pathogénésies plus complexes et donc plus difficiles à conseiller, moins flagrants : magnesia carbonica, hydrastis, nitri acidum, kalium bichromicum.

3.5 AUTRES APPROCHES

On retrouve aussi évoqué, la pratique du laser^(15,53). Le traitement au laser de l'ABR est, d'après un auteur⁽¹⁵⁾, plus qu'un traitement prometteur, efficace et le temps est venu de l'utiliser.

Dans un autre registre, l'aromathérapie propose une solution pour application locale, composée d'huile essentielle de *Laurus nobilis* (laurier noble)(4 ml) et d'huile végétale de noisette (qsp 10 ml).

Enfin, dans certaines cures thermales, on pratique des soins en stomatologie, et notamment pour les aphtes buccaux^(53,96). On citera :

- Aix-Les-Bains – Marlioz (Savoie), dont l'utilisation des eaux sulfurées est particulièrement recommandée pour le traitement des muqueuses bucco-linguales⁽⁹⁶⁾.
- Saint-Christau (Pyrénées-Atlantiques), les eaux ferro-cuivreuses, bicarbonatées calciques ont une action légèrement stimulante, cicatrisante, antiseptique, décongestionnante et sédative locale.

QUATRIEME PARTIE

ROLE DU PHARMACIEN

4 RÔLE DU PHARMACIEN

Le pharmacien rencontre ainsi, de façon quotidienne dans la pratique officinale, des demandes spontanées de médicaments ou de conseils concernant les aphtes buccaux. Et souvent les patients sont désespérés quant à trouver un remède miracle.

Le pharmacien est seulement concerné par la survenue brutale, et récente d'aphtes buccaux mineurs chez un patient en bonne santé. Tout autre contexte clinique est du ressort du médecin.

L'interrogatoire du pharmacien doit permettre de s'assurer tout d'abord du bon «diagnostic» (réalisé souvent par le patient), de déceler des facteurs favorisants, de conseiller leur éviction autant que possible et de conseiller un traitement (local, antiseptique, antalgique, homéopathique...) et pourquoi pas l'utilisation d'un dentifrice sans sulfate de sodium laurylé au quotidien. (Cf. **2.1.3.8**). Le pharmacien se doit aussi d'apprécier le handicap, la gêne, ressentis par le malade, à savoir si le patient vit bien avec son problème ou si au contraire, il le supporte très mal. Et dans ce dernier cas, le pharmacien pourra informer le patient sur les autres alternatives thérapeutiques possibles et l'orienter vers la consultation médicale. (Cf. figure **36**).

Dans une étude britannique sur le rôle de conseil du pharmacien dans la santé buccale en général, les auteurs discutent, des connaissances assez pauvres de pharmaciens en la matière... alors qu'ils sont très sollicités par la population. A propos des ulcères buccaux, demande la plus commune, les pharmaciens doivent comprendre leur nature et le cas échéant référer leurs patients à un dentiste ou un médecin. Ils concluent que les pharmaciens britanniques

doivent acquérir ces connaissances durant leurs études pour continuer à être de véritables sources sûres de conseil⁽²⁰⁾.

Dans une autre étude plus ancienne, on apprend que moins de 10% des pharmaciens ou collaborateurs ont conseillé à un client, qui leur décrivait un ulcère sur la langue persistant depuis six mois, d'aller consulter un médecin ou un dentiste...⁽³²⁾

Une fiche conseil peut être disponible à l'officine, lieu d'information à part entière :

Aphtes...

- 20% de la population est concernée: ils apparaissent à l'adolescence, et deviennent moins fréquents et moins sévères avec l'âge.

Comment reconnaître l'aphte?

- lésion douloureuse, à répétition, d'apparition récente,
- ulcéreuse, fond blanc-jaunâtre, et creusante à bords saillants,
- cernée d'une auréole rouge assez large,
- arrondie ou ovale,
- respectant en général la gencive et le palais dur.



Aphte banal

Quelle en est la cause?

- Infectieuse, immunologique, leur origine n'est pas définie de façon formelle.
- Certains facteurs favorisent leur apparition : hérédité, déficiences nutritionnelles, stress, alimentation (gruyère, fruits acides, noix, chocolat, épices, crustacés...), médicaments...

Attention...

- Certains aphtes peuvent être très handicapants, quand ils sont multiples ou quand ils sont de grande taille (>1cm).
- Survenant surtout chez des patients en bonne santé, ils peuvent cependant être associés à des maladies générales sous-jacentes.
- L'ulcération aphteuse peut être confondue avec d'autres ulcérations buccales d'autre origine (traumatisme, cancer, herpes...).

Dans ces cas une consultation médicale est requise

Comment traiter un aphte banal?

- Supprimer si possible les facteurs favorisants.
- Améliorer l'hygiène buccale: soins dentaires, dentifrice adapté, antiseptiques locaux, antibiotiques locaux (bains de bouche, applications locales, comprimés à sucer, collutoires).
- Soulager la douleur: anesthésiques locaux, anti-inflammatoires (bains de bouche, applications locales, comprimés à sucer, collutoires).
- Autres solutions: stimulation des défenses immunitaires, homéopathie...



ULCERATION BUCCALE

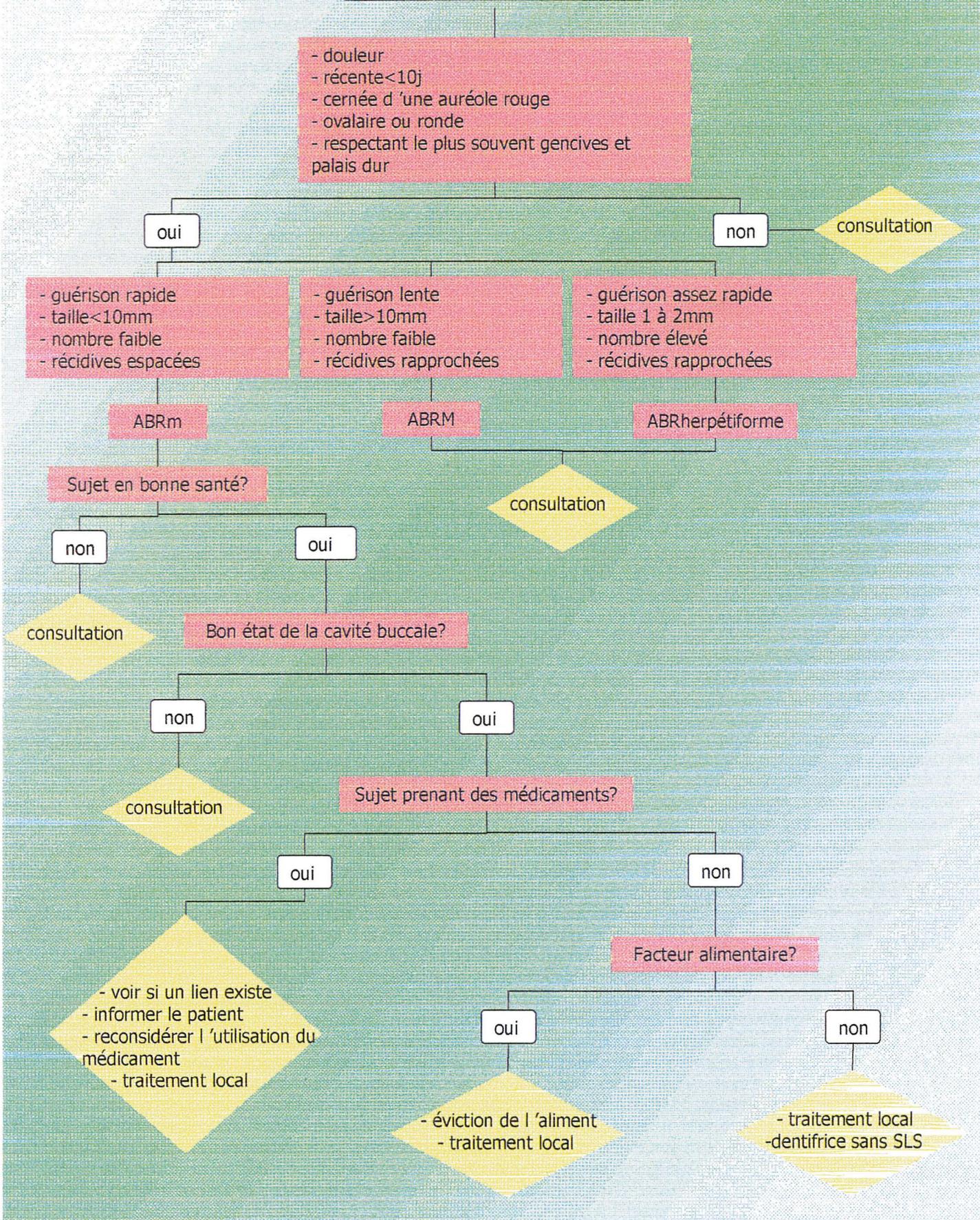


Figure 36 – arbre décisionnel pour le conseil du pharmacien

CONCLUSION

THESE SOUTENUE PAR : Isabelle FAYNOT

TITRE : Les aphtes buccaux : données actuelles et rôle du pharmacien

CONCLUSION

Les aphtes buccaux surviennent fréquemment dans la population générale. Les lésions aphteuses sont parfaitement connues sur le plan clinique, elles sont bien décrites et font partie des aphtoses buccales récidivantes.

Souvent bénins (mais douloureux), les aphtes buccaux peuvent cependant être les marqueurs d'une pathologie sous jacente. De plus, l'aphte buccal peut être confondu avec d'autres types de lésions de la cavité buccale qui signent d'autres maladies. Le diagnostic souvent aisé, se doit d'être exact et complet, une prudence relative est donc requise (pour le praticien et pour le pharmacien).

Les recherches effectuées sur les aphtes buccaux sont nombreuses, particulièrement sur l'étiologie de l'aphte et sur d'éventuels nouveaux traitements. L'étiologie n'est pas déterminée de façon formelle, cependant les hypothèses d'ordre immunologique ont la faveur de nombreux auteurs. De nouvelles thérapeutiques sont expérimentées aussi. Des études supplémentaires restent à être effectuées afin de confirmer ces nouveautés.

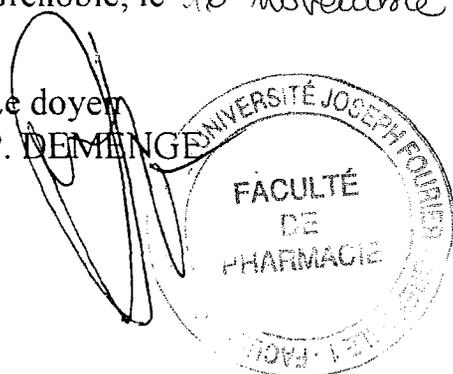
La réponse thérapeutique offerte est largement symptomatique, la cause de l'aphte buccal restant incertaine. Les traitements locaux sont nombreux. Seuls, ils sont destinés aux formes courantes, peu sévères. Ils ne «guérissent» pas mais sont utilisés dans le but de soulager les patients, de leur permettre d'attendre plus facilement voire d'accélérer la disparition de l'aphte. Quant aux formes plus sévères et invalidantes, les traitements systémiques plus lourds et non sans risque s'ajoutent aux traitements locaux.

Face à une demande fréquente de conseil à l'officine, le pharmacien est un interlocuteur privilégié. Tout d'abord le pharmacien devrait toujours s'assurer du diagnostic et ensuite évaluer précisément le besoin du patient. Des traitements nombreux et variés peuvent être conseillés et essayés à l'officine (dans les cas mineurs). Une information des patients sur d'autres thérapeutiques et l'orientation vers une consultation médicale (généraliste, dermatologue, stomatologue, dentiste) dans les cas plus problématiques s'avèrent nécessaires.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le 16 novembre 2000

Le doyen
P. DEMENGE



le président de thèse
PROFESSEUR C. RIBUOT

A handwritten signature in black ink, appearing to read "C. Ribout", written over a horizontal line.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 ALEXANDER L.N., WILCOX C.M. A prospective trial of thamidomide for the treatment of HIV-Associated Idiopathic Esophageal Ulcers.
AIDS research and human retroviruses, 1997, **13** (4) : 301-304.
- 2 BELON J.P. *Conseil en pharmacie* (abrégés de pharmacie), Masson, Paris, 1997.
- 3 BINNIE W.H., CURRO F.A., KHANDWALA A., VAN INWEGEN R.G. Amlexanox oral paste : a novel treatment that accelerate the healing of aphthous ulcers.
Compend. Contin. Educ. Dent., 1997, **18**(11) : 1116-1126.
- 4 BIREK C., GRANDHI R., MCNEILL K., SINGER D., FICARRA G., BOWDEN G. Detection of Helicobacter pylori in oral aphthous ulcers.
J. Oral. Pathol. Med., 1999 **28** : 197-203.
- 5 BIRNKRANT D. Thalidomide for aphthous ulcers in HIV infection.
N. Engl. J. Med., 1997, **337**(15) : 1086-1087.
- 7 BOISNIC S., TOVARU S. Bilan et traitements des aphtoses buccales.
Ann.Dermatol.Venereol., 1991, **118** : 53-59.
- 8 BOULINGUEZ S., BEDANE C., BOUYSSON M.L., CORNEE-LEPLAT I., TRUONG E., BONNETBLANC J.M. [Giant buccal aphthosis caused by nicorandil]. [Article in French].
Presse. Med., 1997, **26**(12) : 558.
- 9 BROKSTAD HERLOFSON B., BARKVOLL P. The effect of two toothpaste detergents on the frequency of recurrent aphthous ulcers.
Acta. Odontol. Scand., 1996, **54**(3) : 150-153.
- 10 BROKSTAD HERLOFSON B., BARKVOLL P. Sodium lauryl sulfate and recurrent aphtous ulcers, a preliminary study.
Acta. Odontol. Scand., 1994, **52** : 257-259.

- 11 BUÑO I.J., CLARK HUFF J., WESTON W.L., COOK D.T., BRICE S.L. Elevated levels of interferon gamma, tumor necrosis factor alpha, interleukins 2,4, and 5, but not interleukin 10, are present in recurrent aphthous stomatitis.
Arch. Dermatol., 1998 Jul, **134**(7) :827-831.
- 12 CEBALLOS-SALOBREÑA A., AGUIRRE-URIZAR J.M., GAGAN-SEBASTIAN J.V. Oral manifestations associated with human immunodeficiency virus infection in a spanish population.
J. Oral. Pathol. Med., 1996, **25** : 523-526.
- 13 CHAHINE L., SEMPSON N., WAGONER C. The effect of sodium lauryl sulfate on recurrent aphtous ulcers :a clinical study.
Compendium, 1997, **18**(12) : 1238-1240.
- 14 CHANDRASEKHAR J., LIEM A.A., COX N.H., PATERSON A.W. Oxyptentifylline in the management of recurrent aphthous oral ulcers.
Oral. Surg. Oral. Med. Oral. Pathol. Oral. Radiol. Endod., 1999, **87** : 564-567.
- 15 CONVISSAR R.A. Aphthous ulcers and lasers.
Oral. Surg. Oral. Med. Oral. Pathol. Oral. Radiol. Endod., 1996 Aug, **82**(2) : 118.
- 16 COULON J.P., PIETTE E. Aphtes, aphtose buccale récidivante et maladie de Behçet. Encycl. Méd. Chir. (Elsevier, Paris), stomatologie, 22-050-N-10, 1999, 12p.
- 17 D'ARCY P.F., GRIFFINE J.P. *Iatrogenic dideases*, Oxford Medical Publications, third edition, 1986.
- 18 DE ASIS M.L.B., BERNSTEIN L.J., SCHLIOZBERG J. Treatment of resistant oral aphthous ulcers in children with acquired immunodeficiency syndrome.
J. Pediatr., 1995, **127**(4) : 663-665.
- 19 DE WAZIERES B., GIL H., MAGY N., BERTHIER S., VUITTON D.A., DUPOND J.L. Traitement de l'aphtose récurrente par thalidomide à faible dose. Etude pilote chez 17 patients.
Rev. Med. Interne., 1999, **20** : 567-570.
- 20 DICKINSON C., HOWLETT J.A., BULMAN J.S. The role of the community pharmacist as a dental health adviser.
Community Dental Health, 1995, **12** : 235-237.

- 21 DILSEN N. Historique de la maladie de Behçet.
Rev. Rhum. [Ed. Fr], 1996, **63**(7-8), 599-606.
- 22 DOUTRE MS. *Immuno-dermatologie*, Ellipses, 1994.
- 23 DUCRUET L. L'aphtose buccale récidivante : étiologie et traitement.
Lyon Pharmaceutique, 1997; **48** : 408-412.
- 24 DUKES M.N.G., *Meyler's side effects of drugs*, Elsevier, 30th edition,
1996.
- 25 EDRES M.A.G. ,SCULLY C., GELBIER M. Use of proprietary agents
to relieve recurrent aphthous stomatitis.
Br. Dent. J., 1997, **182** : 144-146.
- 26 FEIGAL D.W., KATZ M.H., GREENSPAN D. et al. The prevalence of
oral lesions in HIV-infected homosexual and bisexual men. Three San
Francisco epidemiological cohorts.
AIDS, 1991, **5** : 519-529.
- 27 FILALI-ANSARY N., TAZI-MEZALEK Z., MOHATTANE A. et al.
La maladie de Behçet, 162 observations.
Ann. Med. Interne., 1999, **150**(3) : 178-188.
- 28 FISHMAN S.L. Oral ulcerations.
Seminars in dermatology, 1994, **13**(2) : 74-77.
- 29 GARDNER-MEDWIN J.M.M., SMITH N.J., POWELL R.J. Clinical
experience with thalidomide in the management of severe oral and
genital ulceration in conditions such as Behçet's disease : use of
neurophysiological studies to detect thalidomide neuropathy.
Annals of the rheumatic diseases, 1994, **53** : 828-832.
- 30 GERRITSEN M.J.P., VAN ERP P.E.J., VAN DE KERKHOF P.C.M.,
Treatment of recurrent aphthous stomatitis with pentoxifylline.
British Journal of dermatology, 1995, **133** : 659-660.
- 31 GHIGLIOTTI G., REPETTO T., FARRIS A., ROY M., DEMARCH R.
Thalidomide for severe aphtous ulcération in patients with human
immuno deficiency virus (HIV) infection.
Am. J. Gastroenterol., 1994, **89**(12) : 2276-2277.

- 32 GILL Y., GILL Z., SCULLY C. How community pharmacy staff manage recurrent month ulcers.
The Pharmaceutical Journal, 1988, **16** : 82-83.
- 33 GREENSPAN D., GREENSPAN J.S. HIV-related disease.
Lancet, 1996, **348** : 729-733.
- 34 GREZARD P., CHEFAÏ M., PHILIPPOT V., PERROT H., FAISANT M. [Cutaneous lupus erythematosus and buccal aphthosis after hepatitis B vaccination in a 6-year-old child]. [Article in French].
Ann. Dermatol. Venereol., 1996, **123**(10) : 657-659.
- 35 HAISRAELI-SALISH M., LIVNEH A., KATZ J., DOOLMAN R., SELA B.A. Recurrent aphtous stomatitis and thiamine deficiency.
Oral. Surg. Oral. Med. Oral. Pathol. Oral. Radiol. Endod., 1996, **82** : 634-636.
- 36 HAUK M., BERKOWITZ R.J., MOSS M., MEYEROWITZ C., GASSMAN B., WEINBERG G.A. Hospitalizations associated with oral lesions in perinatally HIV-infected children.
Pediatric Dentistry, 1997, **19**(8) : 484-485.
- 37 HEALY C.M., THORNHILL M.H. Induction of adhesion molecule expression on blood vessels and keratinocytes in recurrent oral ulceration.
J. Oral. Pathol. Med., 1999, **28** : 5-11.
- 38 HERITIER M. *Anatomo-pathologie des dents et de la muqueuse buccale*. Masson, Paris, 1989.
- 39 HOLBROOK P., KRISTMUNDSOLOTTIR T., LOFTSSON T. Aqueous hydrocortisone mouthwash solution : clinical evaluation.
Acta. Odontol. Scand., 1998, **56** : 157-160.
- 40 HUNTER I.P., FERGUSON M.M., SCULLY C., GALLOWAY A.R., MAIN A.N.H., RUSSEL R.I. Effects of dietary gluten elimination in patients with recurrent minor aphtous stomatitis and no detectable gluten enteropathy.
Oral. Surg. Oral. Med. Oral. Pathol., 1993, **75** : 595-598.

- 41 JACOBSON J.M., GREENSPAN J.S., SPRITZLER J. et al. Thalidomide for the treatment of oral aphthous ulcers in patients with human immunodeficiency virus infection. National Institute of Allergy and Infectious Diseases AIDS Clinical Trials Group. *N. Engl. J. Med.*, 1997, **336**(21) : 1487-1493.
- 42 JACOBSON J.M., SPRITZLER J., FOX L. et al. Thalidomide for the treatment of œsophageal aphtous ulcers in patients with HIV infection. *The Journal of Infectious Diseases*, 1999, **180** : 61-67.
- 43 JASMIN J.R., MULLER-GIAMARCHI M., JONESCO-BENAICHE N. Local treatment of minor aphtous ulceration in children. *Journal of dentistry for children*, 1993, Jan-Feb : 26-28.
- 44 KAQUELER JC., LE MAY O. *Anatomie pathologique bucco-dentaire*. Masson, Paris.
- 45 KHANDWALA A., VAN INWEGEN R.G., ALFANO M.C. 5% Amlexanox oral paste, a new treatment for recurrent minor aphthous ulcers. I.Clinical demonstration of acceleration of healing and resolution of pain. *Oral. Surg. Oral. Med. Oral. Pathol. Oral. Radiol. Endod.*, 1997, **83** : 222-230.
- 46 KHANDWALA A., VAN INWEGEN R.G., CHARNEY M.R., ALFANO M.C. 5% amelanox oral paste, a new treatment for recurrent minor aphtous ulcers. *Oral. Surg. Oral. Med. Oral. Pathol. Oral. Radiol. Endod.*, 1997, **83** : 231-238.
- 47 KRAUSE I., ROSEN Y., KAPLAN I., MILO G., GUEGJ D., MOLAD Y., WEINBERGER A. Recurrent aphthous stomatitis in Behçet's disease : clinical features and correlation with systemic disease expression and severity. *J. Oral. Pathol. Med.*, 1999, **28** : 193-196.
- 48 LAGRUE G., CORNIER S., LIGER C. [Recurrent buccal apthosis after smoking cessation]. [Article in French]. *Presse. Med.*, 1996, **25**(40) : 2043.
- 49 LASKARIS G. *Atlas des maladies buccales*. Flammarion, Paris, 1994.

- 50 LE CARBONNIER E., CHAMPY M. Conduite à tenir devant une aphtose buccale récidivante.
J. Med. Strasbourg., 1995, **26**, 193-195.
- 51 LE CHARPENTIER Y., AURIOL M. *Histologie bucco-dentaire et maxillo-faciale*. Masson, Paris, 1997.
- 52 LE HELLO C. La colchicine.
Ann. Med. Interne., 1996, **147**(3) :185-211.
- 53 LENOURICHEL V. Les aphtes buccaux : diagnostic et traitements,
Thèse : Chir. Dent. : Lyon I,1997, 003.
- 54 MCCARTAN B.E., LAMEY P.-J., WALLACE A.M. Salivary cortisol and anxiety in recurrent aphthous stomatitis.
J. Oral. Pathol. Med., 1996, **25** : 357-359.
- 55 MACPHAIL L.A., GREENSPAN D., GREENSPAN J.S. Recurrent aphtous ulcers in association with HIV infection.
Oral. Surg. Oral. Med. Oral. Pathol., 1992, **73** : 283-288.
- 56 MAHDI A.B., COULTER W.A., WOOLFSON A.D., LAMEY P.-J. Efficacy of bioadhesive patches in the treatment of recurrent aphthous stomatitis.
J. Oral. Pathol. Med., 1996, **25** : 416-419.
- 57 MARGIOTTA V., CAMPISI G., MANCUSO S., ACCURSO V., ABBADESSA V. HIV infection : oral lesions, CD4+ cell count and viral load in an Italian study population.
J. Oral. Pathol. Med., 1999, **28** : 173-177.
- 58 MILES A., BRICKER S.L., RAZMUS T.F., POTTER R.H. Triamcinolone acetonide versus chlohexidine for treatment of recurrent stomatitis.
Oral. Surg. Oral. Med. Oral. Pathol., 1993, **75** : 397-402.
- 59 NATAH S.S., HÄYRINEN-IMONEN R., HIETANEN J., MALMSTRÖM M., KONTTINEN Y.T. Quantitive assessment of mast cells in recurrent aphtous ulcers (RAU).
J. Oral. Pathol. Med., 1998, **27** : 124-129.
- 60 NOLAN A., LAMEY P.-J., MILLIGAN K.A., FORSYTH A. Recurrent aphtous ulceration and food sensitivity.
J. Oral. Pathol. Med., 1991, **20** : 473-475.

- 61 NOLAN A., McINTOSCH W.B., ALLAM B.F., LAMEY P.-J. Recurrent aphthous ulceration : vitamin B1, B2 and B6 status and response to replacement therapy.
J. Oral. Pathol. Med. 1991, **20** : 389-391.
- 62 OLLIER C., ALLAIRE A. L'essentiel de l'aromathérapie. Le moniteur des pharmacies et des laboratoires, 2000, cahier II du n°2341.
- 63 PEDERSEN A., HORNSLETH A. Recurrent aphthous ulceration : a possible clinical manifestation of reactivation of varicella zoster or cytomegalovirus infection.
J. Oral. Pathol. Med., 1993, **22** :64-68.
- 64 PERUSSE R. Ulcérations orales récurrentes d'origine systémique.
Information dentaire, 1998, **13** : 977-982.
- 65 PILLY E. *Maladies infectieuses*, 1997.
- 66 PINDBORG J.J. *Atlas des maladies de la muqueuse buccale*. Masson, Paris, 1995.
- 67 PORTER R., BARKER G.R., SCULLY C., MACFARLANE G., BAIN L. Serum IgG antibodies to Helicobacter pylori in patients with recurrent aphthous stomatitis and other oral disorders.
Oral. Surg. Oral. Med. Oral. Pathol. Oral. Radiol. Endod., 1997, **83** : 325-328.
- 68 REVUZ J. GUILLAUME J.C. JANIER . Crossover Study of Thalidomide vs Placebo in severe Recurrent Aphthous Stomatitis.
Arch. Dermatol., 1991, **126** : 923-927.
- 69 ROGERS R.S. Recurrent aphthous stomatitis in the diagnosis of Behcet's disease.
Yonsei Med. J., 1997, **38**(6) : 370-379.
- 70 ROIT I.M., LEHNER T. *Immunologie des maladies de la bouche*, SIMEP, Paris, 1987.
- 71 SAXEN M.A., AMBROSIUS W.T., REHEMTULA A-K. F., RUSSELL A.L., ECKERT G.J. Sustained relief of oral aphthous ulcer pain from topical diclofenac in hyaluronan.
Oral. Surg. Oral. Med. Oral. Pathol. Oral. Radiol. Endod., 1997, **84** : 356-361.

- 72 SCULLY C., PORTER S. Recurrent aphthous stomatitis : current concepts of etiology, pathogenesis and management. J. Oral. Pathol. Med., 1989, **18** : 21-27.
- 73 SHIP J.A., ARBOR A. Recurrent aphthous stomatitis : an update. Oral. Surg. Oral. Med. Oral. Pathol. Oral. Radiol. Endod., 1996, **81**(2) : 141-147.
- 74 SKAARE A.B., HERLOFSON B.B., BARKVOLL P. Mouthrinses containing triclosan reduce the incidence of recurrent aphthous ulcers. J. Clin. Periodontol., 1996, **23** : 778-781.
- 75 SOLER R.A., MIGLIORATI C., VAN WAES H., NADAL D. Thalidomide treatment of mucosal ulcerations in HIV infection. Arch. Dis. Child., 1996, **74**(1) : 64-65.
- 76 SUN A., CHANG J.-G., CHU C.-T., LIU B.-Y., YUAN J.H., CHIANG C.P. Preliminary evidence for an association of Epstein-barr virus with pre-ulcerative oral lesions in patients with recurrent aphthous ulcers or Behçet's disease. J. Oral. Pathol. Med., 1998, **27** : 168-175.
- 77 SUN A., CHANG J.-G., KAO C.-L. et al. Human cytomegalovirus as a potential etiologic agent in recurrent aphthous ulcers and Behçet's disease. J. Oral. Pathol. Med., 1996, **25** : 212-218.
- 78 THOMPSON C. Thalidomide effective for AIDS-related oral ulcers. Lancet, 1995, **346**(8985),:1289.
- 79 TOHME A., EL-KHOURY I., GHAYAD E. La Maladie de Behçet, facteurs génétiques, aspects immunologiques et nouveautés thérapeutiques. La Presse Médicale, 1999, **28**(20) : 1080-1082.
- 80 VAILLANT L., GOGA D. *Dermatologie buccale*, DOIN, 1997
- 81 VANNIER L. Aphtes, *In* : Précis de thérapeutique homéopathique, éditions Boiron, Lyon, 1996.

- 82** VICENTE M., SORIA A., MOSQUERA A., PEREZ J., LAMAS A., CASTELLANO T., RAMOS A. Immunoglobulin G subclass measurements in recurrent aphthous stomatitis.
J. Oral. Pathol. Med. 1996, **25** : 538-540.
- 83** VINCENT S.D., LILLY G.E. Clinical, historic, and therapeutic features of aphthous stomatitis.
Oral. Surg. Oral. Med. Oral. Pathol., 1992, **74** : 79-86.
- 84** WAHBA-YAHAV V. Pentoxifylline in intractable recurrent aphthous stomatitis: an open trial.
J. Am. Acad. Dermatol., 1995 Oct, **33**(4) : 680-682.
- 85** WECHSLER B., DU BOUTIN L.T.H. Maladie de Behçet.
La revue du praticien, 1996, **46** : 1316-1322.
- 86** WEIDLE P.J. Thalidomide for aphthous ulcers in patients infected with the human immunodeficiency virus.
Am. J. Health. Syst. Pharm., 1996, **53**(4) : 368, 371-372, 378.
- 87** WOLCHOK J.D. Treatment of Behçet Disease with pentoxifylline.
Annals of Internal medicine, 1997, **126**(6) : 493-494.
- 88** WOO S.B., SONIS S.T. Recurrent aphthous ulcers : a review of diagnosis and treatment.
JADA, 1996, **127**, : 1202-1213.
- 89** WU-WANG C.Y., PATEL M., FENG J., MILLES M., WANG S.L. Decreased levels of salivary prostaglandin E2 and epidermal growth factor in recurrent aphthous stomatitis.
Archs. Oral. Biol., 1995, **40**(12) : 1093-1098.
- 90** YASUI K., OHTA K., KOBAYASHI M., AIZAWA T., KOMIYAMA A., Successful treatment of Behçet disease with pentoxifylline.
Annals of Internal Medicine, 1996, **124**(10) : 891-893.
- 91** YAZICI H., YURDAKUL S., HAMURYUDAN V. The management of Behçet syndrome : How are we doing ?
Clinical and Experimental Rheumatology, 1999, **17** : 145-147.
- 92** YEL L., TEZCAN I., HASTURK H., ERSOY F., SANAL O., YAVUZYILMAZ E. Oral findings, treatment and follow-up of a case with major aphthous stomatitis (Sutton's Disease).
The journal of clinical Pediatric Dentistry, 1994, **19**(1) : 49-53.

- 93 YLIKONTIOLA L., SORSA T., HÄYRINEN-IMMONEN R., SALO T. Doxymycine-cyanoacrylate treatment of recurrent aphthous ulcers. *Oral. Surg. Oral. Med. Oral. Pathol. Oral. Radiol. Endod.*, 1997, **83** : 329-333.
- 94 *Dictionnaire de médecine*, Flammarion, Paris, 1998.
- 95 *Davies's Textbook of adverse Drug Reactions*, Chapman and Hall medical, 5th edition, 1998.
- 96 VIDAL® 2000. Editions du Vidal®, Paris.
- 97 Pages internet : [http : //www.umds.ac.uk/dental/opath/daphtrt1.htm](http://www.umds.ac.uk/dental/opath/daphtrt1.htm)
- 98 Pages internet : [http : //www.umds.ac.uk/dental/opath/daphtrt2.htm](http://www.umds.ac.uk/dental/opath/daphtrt2.htm)

ABREVIATIONS

- ABR** : aphtose buccale récidivante
- ABRm** : aphtose buccale récidivante mineure
- ABRM** : aphtose buccale récidivante majeure
- AMM** : autorisation de mise sur le marché
- ATU** : autorisation temporaire d'utilisation
- CMV** : cytomégalovirus
- HSV-1** : virus herpes simplex de type I
- Ig** : immunoglobulines
- IL** : interleukine
- LED** : lupus érythémateux disséminé
- MB** : maladie de Behçet
- NFS** : numération formule sanguine
- NK** : natural killer
- PCR** : réaction de polymérisation en chaîne
- PGE2** : prostaglandine E2
- PN** : polynucléaires neutrophiles
- SNC** : système nerveux central
- TNF- α** : tumor necrosis factor alpha
- VIH** : virus de l'immunodéficience humaine
- VZV** : virus varicella-zolster

LEXIQUE

Acantholyse. Lésion histologique élémentaire de l'épiderme touchant les cellules du corps muqueux de Malpighi, définie par la rupture des ponts d'union intercellulaires associée à des altérations cellulaires (cellules acantholytiques), entraînant la formation de fissures et/ou de bulles intraépidermiques, et caractéristique du pemphigus.

Anévrismes. Tumeur vasculaire circonscrite, remplie de sang, de caillots organisés ou non, se développant sur le trajet d'une artère, par dilatation de ses parois, et communiquant avec sa lumière.

Desmosome. Dispositif d'attache limité à une petite surface circulaire de forme discoïde, localisé en périphérie de certaines cellules épithéliales afin d'assurer la cohésion intercellulaire.

Epididymite. Inflammation aiguë ou chronique de l'épididyme (organe constitué d'un canal pelotonné sur lui même, le canal épидидymaire qui fait partie des voies spermatiques).

Erythème noueux. Eruption de nodosités dermo-hypodermiques de la taille d'une noix, saillantes, d'un rouge violacé, fermes et douloureuses à la pression, siégeant surtout sur les jambes, les pieds et parfois les avant-bras, s'accompagnant de fièvre et d'arthralgie, évoluant en 10 à 20 jours.

Gencive attachée. Gencive attachée par opposition à la gencive libre qui est la partie de la gencive qui entoure et sertit les dents et qui forme un espace entre dent et gencive.

Glycogénose. Terme générique désignant un groupe de maladies héréditaires affectant le métabolisme du glycogène. La glycogénose de type 1 est la conséquence d'un déficit en glucose-6-phosphatase localisé au foie et au rein.

Hyperergie. Réactivité allergique anormalement forte.

Iritis. Inflammation de l'iris, entrant en règle générale dans le cadre d'une uvéite antérieure.

Laryngospasme. Contraction brusque des muscles laryngés, entraînant un blocage de la filière glottique par accolement des deux cordes vocales.

Maladie de Kaposi. Affection spontanément mortelle, caractérisée cliniquement par des placards d'un rouge sombre angiomateux, des nodules durs, violacés et un œdème diffus et douloureux, débutant aux extrémités et envahissant symétriquement les membres et parfois le corps entier, associés ou non à une atteinte osseuse et viscérale. Elle est une des manifestations du SIDA.

Maladie granulomateuse chronique. Maladie grave de l'enfant mâle, à transmission récessive liée au sexe, marquée par des infections bactériennes n'évoluant pas vers la suppuration, mais vers la constitution de granulomes notamment pulmonaires et hépatiques et traduisant un trouble de la capacité bactéricide des polynucléaires.

Pathergie. Ensemble des manifestations morbides d'origine allergique.

Pathogénésies. Terme utilisé en homéopathie pour désigner l'ensemble des symptômes provoqués par l'administration expérimentale d'un médicament à un sujet sain, sensible à la substance étudiée.

Pathomimies. Simulation, inconsciente ou délibérée, des symptômes d'une maladie.

Plasmocytes. Cellule lymphoïde de 10 à 15µm, à noyau excentré, à chromatine en mottes, à cytoplasme très basophile, riche en mitochondrie et ergastoplasme, qui synthétise et excrète les immunoglobulines. Normalement absent du sang circulant, le plasmocyte est le terme de la différenciation du lymphocyte B.

Réaction en chaîne de la polymérase (PCR). Réaction enzymatique de réplication in vitro de molécules d'ADN par extension d'amorces oligonucléotidiques spécifiques, complémentaires de la séquence cible.

Réaction croisée. Deux antigènes présentent une réaction croisée lorsqu'un même anticorps est capable de se combiner avec l'un ou l'autre d'entre eux. Ces réactions croisées correspondent en général à l'existence de deux déterminants antigéniques identiques ou très proches.

Sclérolipomatose. Fibrose du tissu adipeux qui entoure un organe.

Spondylarthrite ankylosante. Affection chronique, de cause inconnue, atteignant avec prédilection l'adulte jeune de sexe masculin, caractérisée par une ankylose (diminution ou suppression des mouvements) douloureuse progressive des articulations sacro-iliaques avec élargissement de l'interligne et ostéosclérose du pourtour du rachis, souvent associée à des arthrites des membres, et quelquefois à une iritis.

Subintrant. Désigne des manifestations répétées de façon si rapprochées, qu'un accès survient avant même que l'autre soit terminé.

Syndrome de Chédiak-Higashi. Variété d'albinisme universel incomplet s'accompagnant d'une particulière sensibilité aux infections notamment staphylococciques (liée à un déficit des fonctions phagocytaires), d'inclusions géantes leucocytaires, d'une thrombopénie avec hémorragies et évoluant en quelques années vers la mort par insuffisance médullaire ou lymphome malin.

Syndrome de Job. Etat cachectique provoqué chez l'enfant par des suppurations froides multiples récidivantes à staphylocoques. Elles sont associées à un eczéma chronique, à une faible pigmentation de la peau et à la couleur rousse des cheveux. Cet aspect des suppurations, sans inflammation locale, semble dû à une anomalie particulière des polynucléaires neutrophiles, dépourvus de chimiotactisme et sécrétant peu d'enzymes lysosomiales et d'histamine.

Uvéite. Inflammation de l'uvée, peut être antérieure, postérieure ou totale.

Xérostomie. Etat de sécheresse de la cavité buccale lié à une importante diminution ou à une disparition de la sécrétion salivaire, résultant d'une atteinte de la totalité des glandes salivaires principales et accessoires.



Serment des Apothicaire

Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

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.



