



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



CLINIQUE

Accroissements gingivaux : approche pragmatique



Gingival enlargement: Practical management

V. Sibaud^{a,*}, E. Vigarios^{b,c}, S. Tavitian^d, P. Cougoul^e,
C. de Bataille^{b,c}, F. Campana^f, J.-C. Fricain^{g,h}

^a Oncodermatologie, consultation pluridisciplinaire de pathologies de la muqueuse buccale, institut Claudius-Regaud, institut universitaire du cancer, Toulouse oncopole, 1, avenue Irène-Joliot-Curie, 31059 Toulouse cedex 9, France

^b Médecine bucco-dentaire, consultation pluridisciplinaire de pathologies de la muqueuse buccale, institut Claudius-Regaud, institut universitaire du cancer, Toulouse oncopole, 1, avenue Irène-Joliot-Curie, 31059 Toulouse cedex 9, France

^c UFR d'odontologie, 3, rue des Maraîchers, 31062 Toulouse, France

^d Hématologie, institut universitaire du cancer, Toulouse oncopole, 1, avenue Irène-Joliot-Curie, 31059 Toulouse cedex 9, France

^e Médecine interne, institut universitaire du cancer, Toulouse oncopole, 1, avenue Irène-Joliot-Curie, 31059 Toulouse cedex 9, France

^f Chirurgie orale, centre Massilien de la face, 24, avenue du Prado, 13006 Marseille, France

^g Chirurgie orale, consultation pluridisciplinaire de pathologies de la muqueuse buccale, hôpital Pellegrin, CHU de Bordeaux, place Amélie-Raba-Léon, 33076 Bordeaux cedex, France

^h UFR d'odontologie, 16-20, cours de la Marne, 33082 Bordeaux cedex, France

Reçu le 3 janvier 2016 ; accepté le 1^{er} avril 2016

Disponible sur Internet le 31 mai 2016

Introduction

Un accroissement gingival (AG) provient avant tout d'une augmentation des tissus mous. Le tissu osseux mandibulaire ou maxillaire sous-jacent est beaucoup plus rarement en cause. La muqueuse gingivale comprend trois parties distinctes (gencive marginale, muqueuse située autour du collet dentaire, d'une hauteur d'1 mm environ ; papilles interdentaires ; gencive attachée) qui peuvent toutes être

concernées par une augmentation de volume, localisée ou diffuse (Fig. 1). Elle est de type kératinisée et représente un des éléments constitutionnels du parodonte, avec l'os alvéolaire sous-jacent, le desmodonte (ou ligament alvéolo-dentaire, structure conjonctive qui relie la dent à l'os alvéolaire) et le cément qui recouvre la racine des dents.

Cet accroissement gingival est le plus souvent secondaire à une augmentation du tissu conjonctif de la muqueuse (ou chorion), plus rarement de l'épithélium. Il s'agit alors surtout d'un accroissement de la matrice extracellulaire du chorion (collagène et substance fondamentale, cette dernière comprenant notamment les glycosaminoglycanes comme l'acide hyaluronique, l'héparane sulfate ou la

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : sibaud.vincent@iuct-oncopole.fr (V. Sibaud).



Figure 1. Anatomie de la muqueuse gingivale.

chondroïtine sulfate mais aussi l'élastine, la laminine ou la fibronectine), qui n'est pas nécessairement associée à une augmentation du nombre ou de la taille des fibroblastes. Il s'agit donc plus volontiers d'un élargissement ou d'un accroissement gingival («gingival overgrowth or gingival enlargement» en terminologie anglo-saxonne) que, strictement, d'une hypertrophie ou d'une hyperplasie gingivale.

De nombreuses étiologies peuvent être à l'origine d'un AG et nécessitent parfois une prise en charge rapide. Le clinicien doit donc avoir une approche diagnostique rigoureuse, surtout en cas d'AG survenant de façon isolée. Il convient tout d'abord d'éliminer une «hypertrophie» d'origine osseuse, comme une exostose (excroissance osseuse de l'os alvéolaire, prédominant en région maxillaire antérieure) (Fig. 2a), des torus (mandibulaires ou palatins) (Fig. 2b) ou, plus rarement, une tumeur [1]. Il faut également rechercher une cause évidente (origine buccodentaire, traitement médicamenteux inducteur, maladie génétique). Néanmoins, plusieurs facteurs doivent être systématiquement pris en compte lors de l'évaluation de tout AG : délai d'apparition (aiguë ou chronique) ; forme localisée (≤ 3 dents), régionale ou diffuse ; localisation (mandibulaire, maxillaire, versant lingual ou palatin, versant vestibulaire) ; aspect clinique (fibreuse, inflammatoire, couleur, signes fonctionnels) ; forme isolée ou symptômes associés. En cas d'AG isolé et en l'absence d'étiologie clairement individualisée, une biopsie muqueuse doit être rapidement envisagée au moindre doute afin d'identifier une étiologie systémique et surtout d'éliminer un processus tumoral, notamment un carcinome épidermoïde ou une hémopathie (Fig. 3). Une origine «idiopathique» doit rester un diagnostic d'élimination et le patient doit alors être régulièrement suivi.

L'AG peut être parfois majeur, avec recouvrement de la partie coronaire ou occlusale de la dent et être à l'origine de traumatismes muqueux. En conséquence, l'impact fonctionnel doit être également évalué dans le même temps, notamment chez l'enfant (retentissement sur la phonation, la mastication ou l'implantation dentaire ; malocclusion ; déficit esthétique), permettant d'adapter la prise en charge thérapeutique.



Figure 2. a : augmentation de volume de l'os maxillaire dans sa partie antérieure, avec aspect de «pseudo-hypertrophie» (exostose) ; b : torus maxillaire.

Accroissements gingivaux diffus

Dans ce chapitre, sont regroupées les étiologies se présentant habituellement par une atteinte diffuse ou régionale. Il faut néanmoins noter ici que cette atteinte peut rester localisée dans un premier temps, avant de s'étendre progressivement.

Accroissement d'origine buccodentaire

Il s'agit assurément de l'étiologie la plus fréquente et sans doute celle qui est le moins bien individualisée par les dermatologues. Elle doit être évoquée devant tout accroissement gingival (AG). Un examen buccodentaire minutieux doit être systématiquement réalisé dans ce contexte, afin d'individualiser la présence de plaque dentaire (ou biofilm dentaire, correspondant à l'accumulation de bactéries dans le sillon gingivo-dentaire et à la surface coronaire des dents). Ce biofilm dentaire peut progressivement se minéraliser et former le tartre.

La symptomatologie débute le plus souvent par une gingivite érythémateuse, qui ne concerne que la muqueuse marginale et les papilles interdentaires (Fig. 4a et b). Les lésions peuvent être initialement localisées à une ou quelques dents seulement [2], faisant suite à la présence de

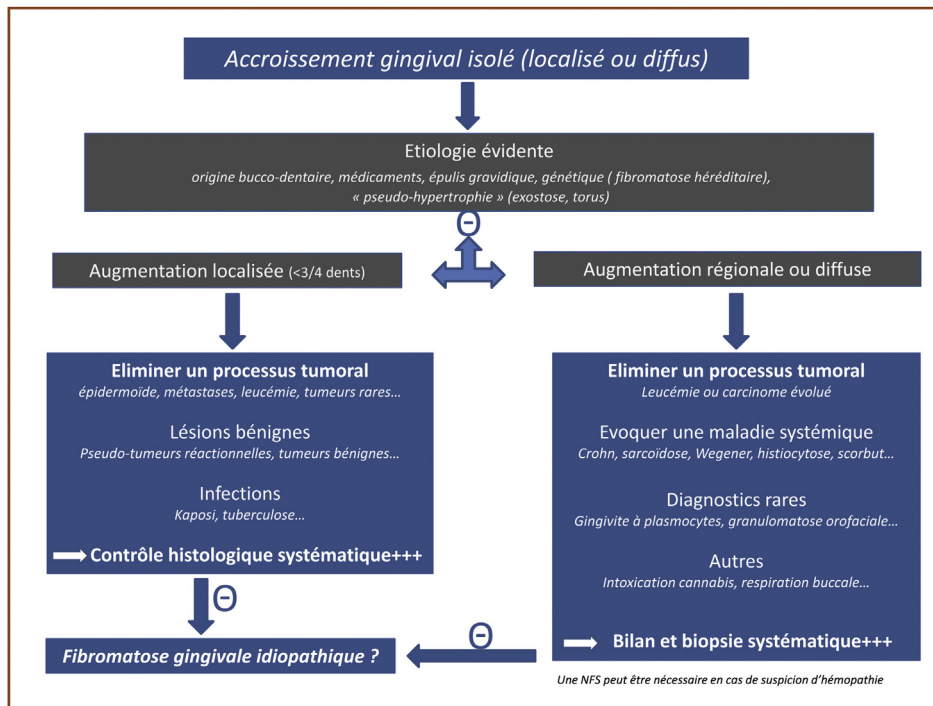


Figure 3. Algorithme simplifié de prise en charge des accroissements gingivaux survenant de façon isolée.



Figure 4. a : gingivite érythémateuse (gencive marginale), avec plaque dentaire visible ; b : gingivite érythémateuse (gencive marginale) sur couronnes (accumulation de plaque dentaire à la jonction entre la dent et la couronne).

tarte et/ou de plaque dentaire à ce niveau. En l'absence de prise en charge à ce stade, l'inflammation s'étend progressivement à la muqueuse attachée [1]. Il peut alors se développer un accroissement gingival réactionnel (Fig. 5) [2] et inflammatoire, le plus souvent asymptomatique mais avec saignements spontanés ou au moindre contact [1]. Les lésions prédominent en région mandibulaire ou maxillaire antérieure, sur le versant vestibulaire. Une évolution fibreuse, avec augmentation des fibres de collagène, est également possible [1].

Il faut, de principe, rechercher de façon associée :

- une parodontite, caractérisée par une perte de l'attache gingivo-dentaire et la formation d'une poche parodontale



Figure 5. Accroissance gingival d'origine buccodentaire, prédominant au niveau des papilles interdentaires (versant vestibulaire).

(supérieure à 3 mm, par définition) plus ou moins purulente, explorée par insertion d'une sonde graduée dans le sulcus ou sillon gingivo-dentaire ; un déchaussement dentaire progressif peut être associé ;

- une atteinte odontologique, avec carie voire kyste ou granulome périapical, cellulite, fistule ou ostéite.

Il est aussi capital de noter qu'un mauvais état buccodentaire et une hygiène inadaptée représentent des facteurs favorisants ou aggravants avérés de tout AG, quelle qu'en soit l'étiologie. Il se crée alors un véritable cercle vicieux : l'AG, en limitant l'observance d'une bonne hygiène buccodentaire, induit une gingivite inflammatoire secondaire qui à son tour auto-entretient l'augmentation du tissu gingival. En conséquence, la prise en charge de tout AG repose d'abord et avant tout sur une prise en charge odontologique optimisée avec réhabilitation buccodentaire, incluant détartrage et assainissement gingivo-dentaire (avec utilisation d'antiseptiques locaux). Une éducation rigoureuse au brossage est aussi nécessaire, ainsi que l'élimination de facteurs favorisants associés (respiration buccale, malposition dentaire, brackets orthodontiques (ou « bagues »), sécheresse buccale, tabagisme non sevré, diabète...) [2]. Des soins parodontaux peuvent être nécessaires, avec traitement d'éventuelles caries ou kystes et granulomes périapicaux associés.

Bien que les lésions soient le plus souvent réversibles après une prise en charge adaptée, une gingivectomie complémentaire est parfois nécessaire dans certaines formes d'AG chroniques d'origine buccodentaire.

Accroissement d'origine médicamenteuse

Il s'agit d'une cause classique d'AG chronique. Il faut la rechercher par l'interrogatoire devant tout tableau d'AG régional ou diffus. Les incidences rapportées dans la littérature sont souvent élevées ; on doit néanmoins souligner que les critères de diagnostic utilisés ainsi que les populations étudiées sont très hétérogènes [3]. Elles sont donc sans doute surestimées et il s'agit d'une situation clinique qui reste en pratique relativement rare. De manière générale, cet effet indésirable apparaît globalement plus fréquent chez l'enfant et chez le sujet masculin [3–6].

Classes thérapeutiques incriminées

Trois classes pharmacologiques principales peuvent induire ce type de lésions :

- les anticonvulsivants. Il s'agit quasi exclusivement de la phénytoïne, avec le premier cas documenté dès 1939. La phénytoïne représente la principale molécule inductrice d'AG et sans doute la mieux documentée et la plus étudiée dans ce cadre. Son incidence a été estimée entre 40 et 50% [3,4,7], aussi bien chez l'adulte que chez l'enfant traité. Cependant, l'utilisation de cette molécule est aujourd'hui extrêmement restreinte en Europe. Quelques cas ont été beaucoup plus rarement rapportés avec d'autres anticonvulsivants, comme le phénobarbital, la carbamazépine ou l'acide valproïque [4,8,9] ;
- les antihypertenseurs. La seule famille impliquée est celle des inhibiteurs calciques. Elle représente la première cause d'AG médicamenteux en France [4], décrite avec toutes les molécules (vérapamil, amlodipine, nicardipine,

felodipine, diltiazem...) de cette classe. L'incidence est cependant plus élevée avec la nifédipine (de 6 à 83% selon les séries) [7,9–11] ;

- les immunosuppresseurs. L'AG représente une complication bien individualisée de la ciclosporine, notamment après greffe d'organe. Son incidence est estimée autour de 30% (15 à 81% selon les séries) [9,12]. Le tacrolimus en monothérapie apparaît également capable d'induire un AG dans ce contexte, tout comme le sirolimus [12–14]. Cette atteinte est cependant clairement moins fréquente, moins sévère et plus tardive en comparaison à la ciclosporine [12,14,15]. L'association aux inhibiteurs calciques ou l'utilisation de ces molécules de façon concomitante ou successive après la greffe augmente le risque [2,5]. À l'inverse, la modification des schémas immunosuppresseurs – par exemple l'utilisation croissante de mycophénolate mofetil ou d'azathioprine – réduit sans doute l'incidence de ces AG induits [12]. Quelques cas ont cependant été aussi imputés au mycophénolate mofetil [4,8] ;
- autres médicaments. De façon beaucoup plus anecdotique, quelques cas sporadiques ont été rapportés en association avec certains contraceptifs oraux, des antibiotiques (érythromycine), des bêtabloquants ou des anti-TNF [4,5].

Histologie

Histologiquement, ce tableau clinique correspond surtout à une augmentation de volume du tissu conjonctif [5,16]. La principale anomalie individualisable est une augmentation de la matrice extracellulaire, associée à une densification des paquets de fibres de collagène et un infiltrat inflammatoire lympho-plasmocytaire chronique. Au niveau épidermique, on peut observer une acanthose avec parakératose et une augmentation de la pénétration des crêtes épithéliales dans le tissu conjonctif [3,5,16]. Le nombre de fibroblastes peut apparaître quantitativement normal [2,16].

Physiopathologie

L'origine de cette perturbation de la balance homéostatique de la matrice extracellulaire reste incertaine et très probablement multifactorielle. Les fibres de collagène sont synthétisées par les fibroblastes et sont dégradées à la fois par voie extracellulaire (métalloprotéinases, de type collagénase) et intracellulaire (phagocytose par les fibroblastes) [11,16]. Une augmentation de la production du collagène et/ou des glycosaminoglycanes par les fibroblastes a été individualisée *in vitro* dans ce contexte [5,8]. À l'inverse, une altération de la synthèse de collagénase active ou une diminution de la phagocytose par les fibroblastes a été mise en évidence pour certaines molécules [5]. On considère aujourd'hui que cette augmentation du volume de la matrice extracellulaire est avant tout secondaire à une diminution de la dégradation du collagène plutôt qu'à une augmentation de sa synthèse [8,16]. L'expression de différents facteurs de croissance apparaît également modifiée (TGF β , EGF, PDGF) et ceci participe assurément à l'altération de la balance métabolisme/catabolisme et aux différents mécanismes proposés précédemment [5].

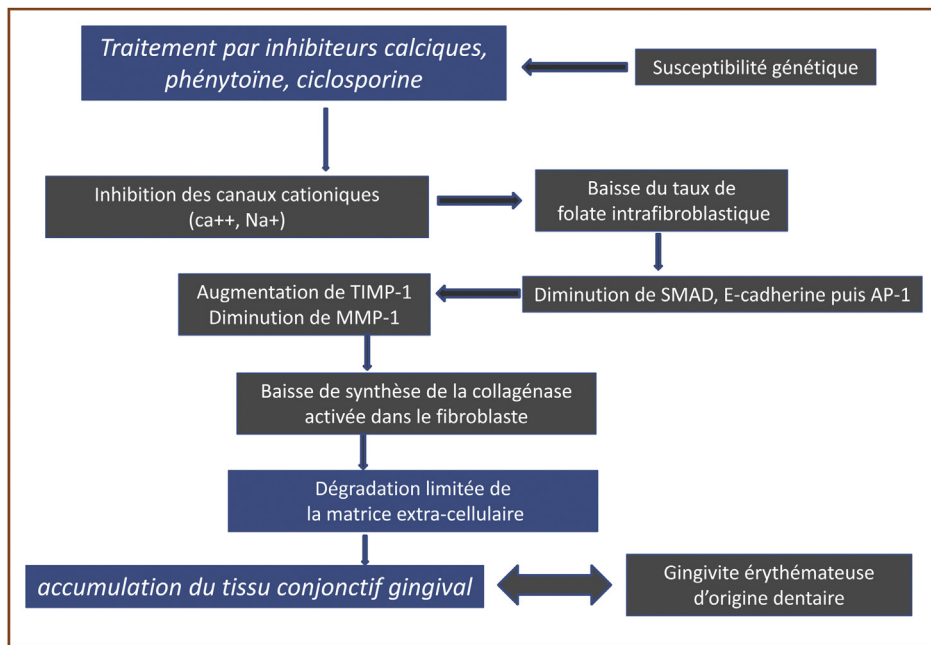


Figure 6. Physiopathologie de l'accroissement gingival d'origine médicamenteuse.

Le rôle de l'état buccodentaire – et plus spécifiquement de l'importance de la plaque dentaire, de l'inflammation gingivale et de la composition du biofilm bactérien – a aussi été largement discuté [5,13]. Si ces facteurs locaux ne sont probablement pas suffisants pour induire les lésions, ils participent très certainement à la croissance gingivale dans ce contexte, notamment par stimulation des fibroblastes (et donc de la synthèse collagénique et des glycosaminoglycanes) après relargage de certaines cytokines pro-inflammatoires, comme l'IL-1 β ou l'IL 6 [5,11]. Au minimum, ils représentent un facteur de risque avéré de développer un AG d'origine médicamenteuse [3,11]. De plus, une fois installée, l'AG favorise la prolifération bactérienne buccodentaire et l'accumulation de la plaque dentaire, qui auto-entretiennent l'augmentation tissulaire gingivale. Pour réduire ce cercle vicieux, un contrôle strict de l'inflammation parodontale et une optimisation des soins buccodentaires apparaissent absolument nécessaires, aussi bien pour la prévention que pour la prise en charge de tout AG iatrogène [8].

Certaines données pharmacocinétiques ont aussi individualisé, chez des patients atteints, une augmentation de la concentration de molécules inductrices (nifédipine) dans le fluide gingival [5].

Si les mécanismes régissant l'apparition de ces lésions ne sont pas strictement identiques entre ces différentes classes pharmacologiques, on peut tout de même noter que les principales molécules impliquées (phénytoïne, inhibiteurs calciques, ciclosporine) modifient le gradient intracellulaire calcique [16]. Il a ainsi été suggéré que la baisse du flux calcique intracellulaire pourrait diminuer la production de la forme active de collagénase [5,11] et donc la dégradation du collagène. Très récemment, Brown et Arany [8] ont proposé un modèle unifié physiopathologique (Fig. 6), sans doute le plus séduisant actuellement : les trois familles thérapeutiques impliquées ont en commun de modifier le flux

cationique (calcique surtout mais aussi sodique), diminuant ainsi l'intégration des folates dans les fibroblastes ; cela induit une augmentation de la synthèse de TIMP-1, molécule inhibitrice de la métalloprotéase (MMP 1), cette dernière étant indispensable pour l'activation de la collagénase dans le fibroblaste. La conséquence directe est une accumulation des fibres de collagène (et donc de la matrice extracellulaire) secondaire à la diminution de leur dégradation par la collagénase activée et l'apparition progressive de l'AG.

Enfin, une prédisposition génétique est probable [2], concernant notamment l'expression de certaines glycoprotéines (P-gp, *drug transporter permeability protein*). De même, une variabilité du système HLA a été évoquée chez certains patients transplantés, avec une association significative avec l'HLA-B37 [16]. Ceci pourrait en partie expliquer la susceptibilité individuelle à développer ou non les lésions gingivales au cours de ces traitements, avec des fibroblastes de phénotypes variables [8].

Présentation clinique [2,3,5–7,9,11,16,17]

La présentation est assez similaire quelle que soit la molécule inductrice. L'atteinte est le plus souvent diffuse (Fig. 7) mais les lésions prédominent sur la partie antérieure de la gencive et la gencive vestibulaire est plus fréquemment et plus sévèrement atteinte que les versants internes (palatin ou lingual). L'AG peut apparaître après seulement 1 à 3 mois de traitement (surtout avec les immunosuppresseurs), puis augmente progressivement. Il ne semble pas y avoir de corrélation directe avec la dose reçue.

La symptomatologie débute en général au niveau des papilles interdentaires puis les gencives marginale et attachée sont concernées. La consistance peut être souple et inflammatoire (ciclosporine) ou plus fibreuse (phénytoïne). L'AG est souvent plus important en regard des zones concernées par une accumulation de la plaque dentaire.



Figure 7. Accroissement gingival (versant vestibulaire) antérieur chez un patient sous ciclosporine.

Cet AG est le plus souvent non douloureux et moins inflammatoire comparativement à un AG d'origine uniquement buccodentaire, avec une gingivite érythémateuse sous-jacente. Il peut cependant saigner facilement au contact et favoriser également la prolifération bactérienne et l'accumulation de la plaque dentaire, entraînant gingivite ou parodontite qui auto-entretiennent l'augmentation tissulaire gingivale.

Les lésions peuvent se développer de façon considérable, avec recouvrement total de la surface coronaire de la dent (Fig. 8), et l'impact fonctionnel être majeur, notamment chez l'enfant. Une perte osseuse et un déchaussement dentaire sont possibles.

Traitement

La prise en charge est souvent délicate. L'objectif initial doit être de contrôler l'inflammation gingivale. Dans ce sens, la présence d'un biofilm dentaire important est un facteur favorisant bien identifié. En fait, l'accumulation du biofilm représente à la fois une des causes et une des conséquences de l'AG médicamenteux. Le suivi d'une



Figure 8. Accroissement gingival sur la branche mandibulaire postérieure (faces linguale et vestibulaire) sous phénytoïne.

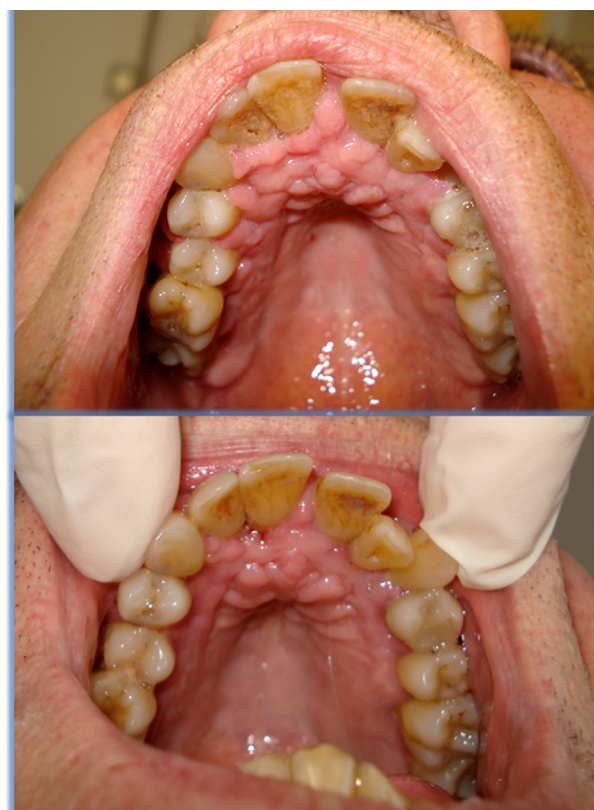


Figure 9. Régression des lésions après trois mois d'arrêt d'un traitement par lercanidipine (inhibiteur calcique).

hygiène buccodentaire efficace devient difficile dans ce contexte, favorisant la prolifération bactérienne et le biofilm dentaire qui eux-mêmes accentuent l'AG. Les mesures permettant un contrôle méticuleux de la plaque dentaire apparaissent absolument indispensables, aussi bien en préventif (patients greffés par exemple) qu'en curatif [3,6,7,9,15]. Ce suivi odontologique rigoureux peut à lui seul permettre le maintien du traitement responsable, en réduisant le volume gingival à un niveau acceptable pour le patient [6].

Un changement de classe thérapeutique doit bien sûr être envisagé lorsque les mesures précédentes apparaissent insuffisantes et que la situation médicale l'autorise (par exemple passage de la ciclosporine au tacrolimus dans un contexte de greffe d'organes). Cela peut permettre la régression – au moins partielle – des lésions en quelques semaines (Fig. 9) mais, en cas de fibrose importante, l'AG peut persister malgré l'arrêt du traitement inducteur [3,15].

L'adjonction de traitement anti-infectieux au long cours (métrorodazole, azithromycine) a également été proposée. Les bénéfices rapportés apparaissent contradictoires et la qualité méthodologique des études réalisées était dans l'ensemble de faible niveau [15]. L'intérêt des folates (notamment par voie topique) dans cette indication reste aussi à démontrer [9].

En cas d'échec et de retentissement fonctionnel significatif, une gingivectomie à la lame froide (ou par lambeau) avec gingivoplastie ou destruction par laser CO₂ (ou diode) doivent être discutées [9,11,15].

Accroissements d'origine génétique

Fibromatose gingivale héréditaire

Elle représente la principale étiologie génétique. Maladie rare de transmission très majoritairement autosomique dominante, son incidence est de 1 pour 175 000 naissances [18–20]. Il n'y a pas de prédominance de sexe et sa pénétrance ainsi que son expression phénotypique est variable. Cet AG gingival concerne la gencive attachée [2,19]. Elle se développe progressivement, de façon isolée, et se manifeste le plus souvent chez l'enfant, notamment lors du développement de la dentition temporaire ou permanente. Elle peut être localisée, régionale (Fig. 10) ou diffuse et prédomine au niveau des tubérosités maxillaires et de la gencive mandibulaire (partie antérieure ou au niveau molaire) [18]. Cet AG a une consistance ferme, très fibreuse, et une coloration normale. Il est en général asymptomatique mais le déficit fonctionnel ou esthétique peut être important, ainsi que l'impact sur la dentition (rétention de la denture primaire, retard de l'éruption des dents définitives, malpositions dentaires). Histologiquement, on individualise une augmentation significative de la matrice extracellulaire avec des fibres de collagène denses, désorganisées et augmentées en nombre [18,20]. Cet aspect n'est cependant pas spécifique et le diagnostic repose avant tout sur l'histoire de la maladie et la présentation clinique. L'origine physiopathologique n'est pas clairement élucidée mais une modification de la balance synthèse/dégradation et du turnover du collagène est là aussi évoquée. Dans ce cadre, une surexpression de l'interleukine 6 ou du TGF (*transforming growth factor*) bêta et une diminution de l'expression et de l'activité des métalloprotéinases (MMP 1 et 2) ont été individualisées [18,20].

La fibromatose gingivale héréditaire peut parfois s'inscrire dans un tableau syndromique plus complexe, comme la fibromatose hyaline juvénile (mutation localisée sur le chromosome 4q21, transmission autosomique récessive avec association de fibromes hyalins cutanés,



Figure 10. Fibromatose gingivale héréditaire (versant palatin et vestibule).

ostéolyse, hyperplasie gingivale) [21], la hyalinose systémique infantile ou les syndromes de Zimmermann-Laband, de Jones, de Ramon ou de Rutherford (Tableau 1) [18–22]. L'hypertrichose et le retard mental sont les symptômes les plus souvent associés à l'AG [18].

La prise en charge est symptomatique avec hygiène buccodentaire rigoureuse et gingivectomie si nécessaire. Idéalement, celle-ci doit être réalisée après apparition de la denture définitive, les récurrences étant plus rares à l'âge adulte.

Fibromatose gingivale idiopathique

La fibromatose gingivale idiopathique est une forme d'AG qui survient en l'absence de tout contexte familial, de traitement médicamenteux ou de cause locale buccodentaire. L'AG se développe en général dans l'enfance, devenant symptomatique au moment de l'éruption de la dentition temporaire ou permanente. L'atteinte peut être localisée ou diffuse, mais le retentissement fonctionnel (notamment dentaire) peut là encore être majeur. Histologiquement, on met en évidence une augmentation de la matrice extracellulaire avec une accumulation conséquente des fibres de collagène [23,24]. Elle pourrait correspondre à une expression génétique variable de la fibromatose gingivale héréditaire ou une mutation de novo [23]. Il s'agit avant tout d'un diagnostic d'élimination.

Syndrome de Cowden

Le syndrome de Cowden s'associe quasi constamment à une atteinte buccale qui concerne surtout la gencive, les lèvres et la langue. Il s'agit de papules de couleur normale qui deviennent progressivement confluentes, donnant un aspect pavimenteux « pseudo-papillomateux » à la gencive. Il peut également s'agir de neuromes ou de fibromes. Il faut rechercher les autres lésions dermatologiques potentiellement associées, notamment des trichilemmomes (surtout sur la face), des fibromes scléreux avec lésions kératosiques acrales ou palmoplantaires. De transmission autosomique dominant, il est très majoritairement lié à une mutation germinale du gène PTEN [25].

Neurofibromatose de type 1

La place de la neurofibromatose de type 1 dans ce chapitre est un peu artificielle, l'AG observé dans ce contexte étant le plus souvent localisé. Des formes plus diffuses sont cependant possibles (tumeur plexiforme).

Bien que la langue soit le site le plus souvent concerné, la neurofibromatose de type 1 peut s'associer à des neurofibromes au niveau de la gencive attachée. Il s'agit de lésions nodulaires le plus souvent limitées en taille et en nombre, sessiles, non douloureuses et de couleur normale [26,27].

Néoplasie endocrinienne multiple

Les atteintes gingivales de la néoplasie endocrinienne multiple (type 2B), sous la forme de neuromes muqueux, restent tout à fait exceptionnelles.

Tableau 1 Principaux syndromes génétiques associés à une fibromatose gingivale [22].

| Maladie génétique | OMIM | Chromosome | Gène/locus |
|---|--------|---------------|----------------------------|
| <i>Fibromatose gingivale héréditaire</i> | | | |
| Type 1 | 135300 | 2p22.1 | SOS1, GINGF, GF1, HGF, NS4 |
| Type 2 | 605544 | 5q13-q22 | GINGF2, GGF2, HGF2 |
| Type 3 | 609955 | 2p23.3-p22.3 | GINGF3, HGF3, GGF3 |
| Type 4 | 611010 | 11p15 | GINGF4, HGF4, GGF4 |
| <i>Syndrome de Zimmermann-Laband</i> | | | |
| Type 1 | 135500 | 1q32.2 | KCNH1 |
| Type 2 | 616455 | 8P21.3 | ATP6B1B2 |
| <i>Fibromatose hyaline juvénile</i> | 228600 | 4q21.21 | ANTXR2 |
| <i>Hyalinose systémique infantile</i> | 236490 | 4q21.21 | ANTXR2 |
| <i>Syndrome de fibromatose gingivale – hypertrichose</i> | 135400 | 17q24.2-q24.3 | ABCA5 (?) |
| <i>Amelanogenèse imparfaite – nephrocalcinose</i> | 204690 | 17q24.2 | FAM20A |
| <i>Syndrome de Jones (fibromatose gingivale avec surdité progressive)</i> | 135550 | Non connu | Non connu |
| <i>Syndrome oculodentaire de Rutherford</i> | 180900 | Non connu | Non connu |
| <i>Syndrome de Ramon</i> | 266270 | Non connu | Non connu |
| <i>Syndrome de fibromatose gingivale – dysmorphie faciale</i> | 228560 | Non connu | Non connu |

Granulomatoses

Maladie de Crohn et granulomatose orofaciale

La maladie de Crohn peut s'associer dans près de 20 % des cas à des lésions buccales, qui précèdent parfois l'atteinte intestinale de plusieurs années [28]. Elles peuvent être « réactives » (ulcérations aphtoïdes, pyostomatite végétante avec pustules et ulcération chronique qui peut concerner les gencives, chéilite angulaire) ou « spécifiques », c'est-à-dire avec présence d'un granulome inflammatoire à l'histologie : chéilite fissurée, nodules, ulcérations linéaires, lésions réticulées et AG souvent étendu [17,28–30]. On peut exceptionnellement observer une atteinte plus diffuse de la muqueuse (postérieure, palais dur, langue, gencive), d'aspect pavimenteux avec corrugations (« cobblestoning »), qui est quasi-pathognomonique de la maladie de Crohn. Cette présentation est grossièrement comparable à celle observée en endoscopie digestive [17,28,29]. L'impact fonctionnel peut être important.

La granulomatose orofaciale est une maladie inflammatoire dont le cadre nosologique reste mal limité et dont l'origine étiopathogénique n'est pas établie. Elle correspond à la présence de lésions granulomateuses orales et/ou faciales, sans maladie inflammatoire intestinale associée (ou de sarcoïdose). Elle peut concerner les enfants [31]. Ses principales manifestations cliniques sont une macrochéilite (atteinte la plus fréquente), un œdème facial, des ulcérations buccales (souvent superficielles) et/ou un AG [17,28,31,32]. Elle englobe également certains tableaux plus spécifiques, comme le syndrome de Melkersson-Rosenthal (langue fissurée, macrochéilite, paralysies faciales à bascule) ou la chéilite granulomateuse de Miescher (Fig. 11). Son individualisation par rapport à une



Figure 11. Macrochéilite de Miescher

maladie de Crohn avec atteinte buccale est délicate [31], les symptômes cliniques ou l'aspect histologique pouvant être voisins. La granulomatose orofaciale doit rester avant tout un diagnostic d'exclusion [32], puisque les symptômes digestifs de la maladie de Crohn peuvent parfois apparaître plusieurs années après l'apparition des lésions buccales [31]. Une maladie de Crohn doit donc être systématiquement recherchée dans ce contexte une surveillance sur le long terme est nécessaire.

Les autres maladies granulomateuses à expression buccale doivent aussi être discutées.

Granulomatose avec polyangéite

La granulomatose avec polyangéite (maladie de Wegener) peut s'associer à des symptômes endobuccaux (6–13 %), principalement sous la forme d'ulcérations muqueuses [33]. La manifestation la plus caractéristique est cependant

l'atteinte gingivale, plus ou moins diffuse, avec une présentation clinique évocatrice («strawberry gingivitis») [33–35] : AG de consistance granuleuse, friable, rouge vif avec pétéchies visibles [17,33–35]. Les lésions débutent sur le versant vestibulaire, d'abord au niveau des papilles interdentaires puis elles s'étendent à la gencive attachée. Une atteinte secondaire des versants lingual ou palatin est possible. Cette atteinte gingivale peut être inaugurale [17] et son aspect assez caractéristique doit faire évoquer le diagnostic et faire rechercher les autres manifestations de cette maladie systémique (rénales, pulmonaires, ORL, vasculaires...). L'aspect histologique est en revanche relativement peu spécifique, avec un pattern inflammatoire avec microabcès et parfois cellules géantes et hyperplasie pseudoépithéliomateuse [17,33–35]. En revanche, il n'y a pas de vasculite ou de granulomes visibles.

Cette AG régresse assez rapidement après traitement de la maladie de Wegener [17]. Elle est parfois considérée comme un marqueur d'évolutivité de la maladie [35].

Sarcoïdose

Les localisations intraorales de la sarcoïdose sont rares [36]. Il s'agit alors :

- soit d'une atteinte de l'os mandibulaire ou maxillaire, avec altération de la résorption osseuse (déchaussement dentaire, douleurs) ;
- soit d'une atteinte muqueuse, avec développement de nodules, de zones œdémateuses et/ou d'ulcérations. Les muqueuses jugales ou labiales sont le plus souvent concernées mais les lésions peuvent aussi se localiser sur la langue, le palais ou les gencives.

Exceptionnellement, une sarcoïdose peut se manifester par un AG isolé, localisé ou diffus, qui prédomine sur la partie gingivale antérieure ainsi que sur le versant labial [17,36–38]. L'examen histologique individualise un granulome géant-cellulaire sarcoïdique.

Ces lésions endobuccales peuvent être inaugurales. Il faut donc absolument chercher des stigmates biologiques, radiologiques ou cliniques évocateurs d'une atteinte systémique (notamment au niveau pulmonaire).

Infections

Exceptionnellement, des lésions granulomateuses localisées d'origine tuberculeuse ou fongique (mucormycose, histoplasmosse, cryptococcose, blastomycose...) peuvent se localiser au niveau gingival [17,28]. Elles surviennent en général dans un contexte particulier d'immunodépression et sont le plus souvent localisées.

Autres étiologies

Origine hormonale

Pendant la grossesse, l'imprégnation hormonale en œstrogènes et en progestérone s'associe à des modifications significatives de la prolifération des cellules épithéliales et des fibroblastes, de l'angiogenèse et du biofilm bactérien [39]. Il en résulte le développement fréquent d'une gingivite marginale ou diffuse (30–60% des cas), parfois avec AG, non douloureuse mais qui s'accompagne de saignements spontanés [39–41]. Un mauvais état buccodentaire favorise



Figure 12. Épulis gravidique.

son développement [42]. Une parodontite peut être associée [41].

Des lésions gingivales plus localisées peuvent aussi se développer (moins de 5% des grossesses), classiquement en région maxillaire antérieure. Elles ont un aspect de tumeur vasculaire exophytique, à base pédiculée ou sessile (Fig. 12) [39–41,43]. Elles sont non douloureuses mais saignent facilement. Leur taille dépasse rarement deux centimètres de diamètre. Elles ne peuvent pas être distinguées cliniquement d'un granulome pyogénique (voir chapitre pseudo-tumeurs réactionnelles) et doivent être considérées comme tel («tumeur de la grossesse», épulis gravidique). Elles apparaissent après le premier trimestre et régressent souvent spontanément après l'accouchement [42,43]. Une exérèse complémentaire est parfois nécessaire.

Une augmentation étendue du tissu gingival est également classiquement observé pendant la puberté, particulièrement au niveau des papilles interdentaires [1,39,40]. Il est cependant probable que cet AG soit avant tout lié à un défaut temporaire d'hygiène buccodentaire.

Des modifications orales de même type peuvent parfois s'observer avec certaines contraceptions estroprogestatives [42] mais sont beaucoup plus rares aujourd'hui avec les contraceptifs actuels, faiblement dosés en estrogènes [39].

Gingivite à plasmocytes

La gingivite à plasmocytes (ou gingivostomatite idiopathique ou allergique) est une entité rare, qui est encore non complètement caractérisée. Elle se définit par le développement progressif d'un AG sans cause évidente individualisée, avec, au niveau histologique, un infiltrat dense de plasmocytes matures, non tumoraux, dans le chorion [44–46]. Elle est souvent considérée comme une réaction d'hypersensibilité à certains allergènes, ces derniers restant cependant à identifier. Les lésions peuvent être majeures, avec perte ostéo-alvéolaire et déchaussement dentaire. Elles prédominent en régions maxillaire et mandibulaire antérieures et restent le plus souvent bien limitées par rapport à la jonction muco-gingivale. Des tableaux similaires peuvent parfois concerner les lèvres, les muqueuses jugales, le palais ou la langue [45].

Dans notre expérience, la gingivite à plasmocytes est en général résistante aux traitements locaux, notamment à la corticothérapie.

Carence en vitamine C (scorbut)

L'AG peut être localisée ou plus diffuse [47–49]. Il s'associe volontiers à des saignements et ne survient qu'exceptionnellement de façon isolée. Les autres symptômes cliniques, secondaires aux altérations de synthèse du collagène, permettent d'orienter vers le diagnostic : ecchymoses et hématomes (cutanées, unguéaux ou articulaires), purpura ou hyperkératose périfolliculaire, alopecie et/ou modifications des cheveux (dystrophiques ou en tire-bouchon), œdèmes des membres inférieurs, anémie, asthénie, dépression, déminéralisation osseuse.

Aujourd'hui, le scorbut est une situation clinique très rarement rencontrée en France. Il faut savoir l'évoquer dans certaines situations cliniques particulières (alcoolisme chronique, dénutrition ou malnutrition, maladies psychiatriques, cancers, malabsorption...).

Divers

Une augmentation du volume du tissu gingival peut exceptionnellement s'observer en association avec une acromégalie ou une histiocytose langheransienne. Dans ce dernier cas, les lésions sont souvent mandibulaires et à distribution postérieure. Une mobilité dentaire et une atteinte osseuse sous-jacente (défaut osseux alvéolaire) doivent être recherchées [50].

Une amylose primaire ou secondaire peut aussi exceptionnellement s'accompagner d'une infiltration gingivale [40,51]. La localisation linguale est cependant plus fréquente.

Une augmentation gingivale s'observe aussi de façon plus fréquente chez les patients présentant une respiration buccale. L'atteinte prédomine dans la région antérieure (versant palatin en maxillaire et versant labial en mandibulaire) [1].

Enfin, il a été sporadiquement rapporté une augmentation du tissu gingival chez les fumeurs de cannabis, prenant un aspect nodulaire ou granuleux sur la partie antérieure de la mandibule ou du maxillaire [52].

Accroissements gingivaux localisés

Les étiologies présentées dans ce chapitre induisent en général un accroissement localisé de la gencive. Plus rarement, une atteinte plus étendue est cependant possible.

Pseudo-tumeurs réactionnelles de la gencive

[1,42,43,53]

Ce groupe de lésions gingivales localisées partage un certain nombre de points communs : origine réactionnelle, prédominance féminine, naissance à partir des fibres superficielles du ligament parodontal (desmodonte) puis croissance en dehors du sulcus, développement secondaire le long de la gencive marginale, croissance plus ou moins rapide, taille en général inférieure à 1,5 cm et récurrence possible après exérèse.



Figure 13. Fibrome périphérique (épulis fibreux).

La prise en charge de ces tumeurs réactionnelles dépend avant tout de la sévérité de la symptomatologie. Elle comprend d'abord le contrôle des facteurs locaux identifiés. Une exérèse de principe peut être nécessaire en cas de gêne ou de retentissement fonctionnel, en allant jusqu'au périoste sous-jacent avec curetage osseux superficiel (surtout en cas de granulome à cellules géantes) tout en privilégiant une suture directe pour limiter le risque de récurrence. Un traitement par laser (Nd-YAG, Co2, diode) représente une alternative possible dans ce contexte mais un contrôle histologique de la lésion est nécessaire.

Fibrome périphérique (ou épulis fibreux)

Il s'agit de la forme la plus fréquente. Il survient à l'âge adulte, sous la forme d'une lésion ferme, rose, indolore et non inflammatoire (Fig. 13). Il grossit lentement sous la gencive marginale ou la papille interdentaire. Il n'y a typiquement pas d'érosion osseuse associée ou d'extension interdentaire. Le fibrome périphérique n'apparaît pas primitivement associé à la plaque dentaire. Il peut évoluer vers une ossification ou une calcification.

Granulome pyogénique (épulis inflammatoire ou botriomycome)

Il concerne la gencive dans 75% des cas ; la langue, les lèvres ou la muqueuse buccale représentent les autres localisations possibles. Il correspond à une prolifération vasculaire bénigne, avec un aspect histologique pouvant être celui d'un tissu de granulation ou d'un hémangiome capillaire lobulaire. On n'individualise pas strictement un aspect histologique de granulome.

Le granulome pyogénique est plus fréquent chez le sujet jeune et la femme. Il survient souvent en réaction à un traumatisme (un tiers des cas) ou une irritation locale (plaque

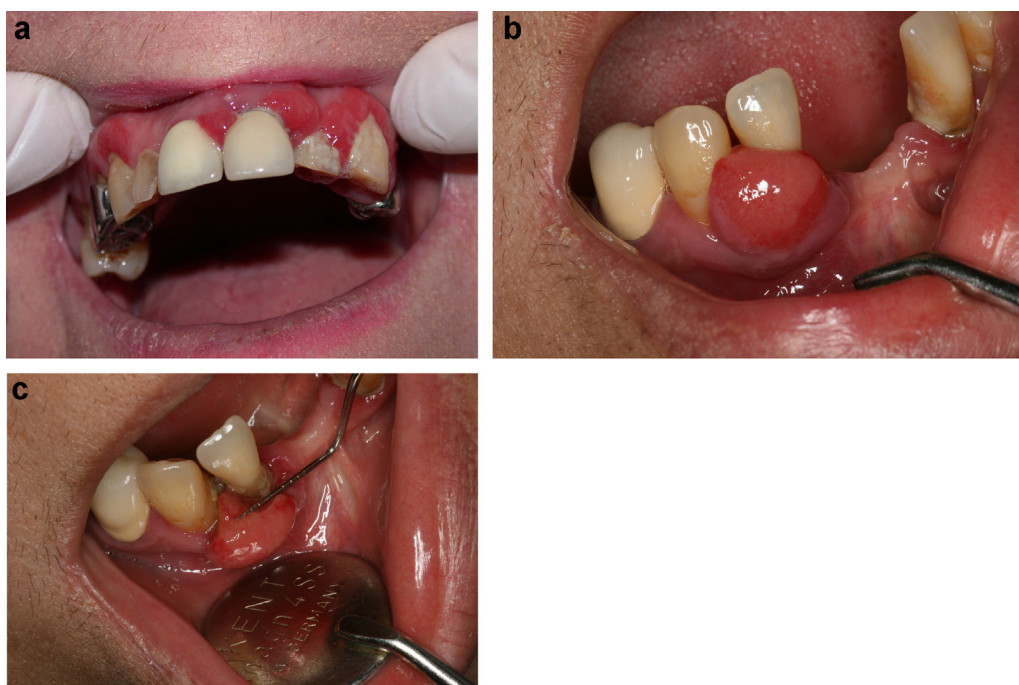


Figure 14. a : granulomes pyogéniques multiples (épulis inflammatoires) secondaires à un mauvais état buccodentaire ; b et c : granulome pyogénique avec évolution bilobé interdentaire (origine dentaire).

dentaire par exemple) (Fig. 14a–c). Son développement pendant la grossesse est également classique (voir chapitre origine hormonale). Plus exceptionnellement, il a été décrit en association avec certains médicaments (ciclosporine, rétinoïdes) ou dans le cadre d'une réaction du greffon contre l'hôte.

Il se présente sous la forme d'une tumeur souple exophytique le plus souvent pédiculée, papuleuse ou nodulaire, érythémateuse, asymptomatique mais parfois friable et ulcérée. Le diamètre de la lésion reste classiquement inférieur à 2,5 cm. La lésion peut être très vasculaire, saignant spontanément ou au contact. Initialement, le granulome pyogénique grossit rapidement, sous la gencive marginale. Il prédomine sur la partie antérieure maxillaire, plus volontiers sur le versant vestibulaire que palatin mais une extension bilobée interdentaire est possible (versants vestibulaires et lingual/palatin). Une résorption osseuse est rarement associée. Progressivement, il peut prendre un aspect plus fibreux et ferme, pouvant faire discuter un fibrome périphérique.

Le contexte et la présentation clinique sont souvent évocateurs du diagnostic de granulome pyogénique mais une biopsie muqueuse doit être réalisée au moindre doute, afin d'éliminer une lésion plus agressive d'origine tumorale (voir chapitre « cancers ») qui peut tout à fait simuler un épulis inflammatoire.

Granulome périphérique à cellules géantes (épulis à myéloplaxes)

De survenue plus rare, il se présente également comme une tumeur exophytique et parfois multilobulée. Il fait probablement suite à un traumatisme local qui n'est pas toujours individualisé. Ce granulome périphérique se localise exclusivement sur la gencive, principalement au niveau



Figure 15. Granulome périphérique à cellules géantes (noter l'aspect violine de la lésion).

mandibulaire. La présentation clinique peut être tout à fait comparable à celle d'un granulome pyogénique et la différence se fait alors par l'analyse histologique. La couleur de la lésion (violine voire cyanotique) peut cependant orienter d'emblée vers ce diagnostic (Fig. 15). Le granulome à cellules géantes représente la forme la plus agressive de ces pseudo-tumeurs réactionnelles et il peut s'associer plus fréquemment à une résorption osseuse sous-jacente et un déchaussement dentaire. Il nécessite donc une exérèse systématique, qui doit être réalisée par un opérateur aguerri du fait du risque hémorragique associé (notamment en cas de localisation postérieure).

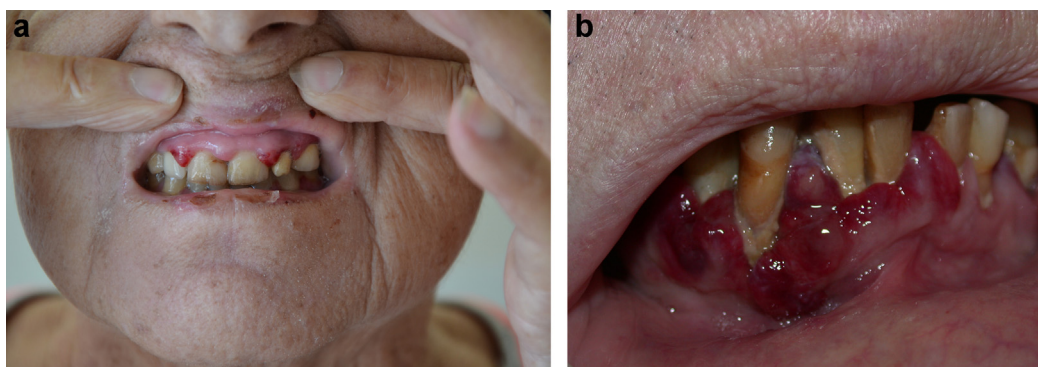


Figure 16. a et b : localisations gingivales diffuse (a) et localisée (b) d'une leucémie myéloïde aiguë.

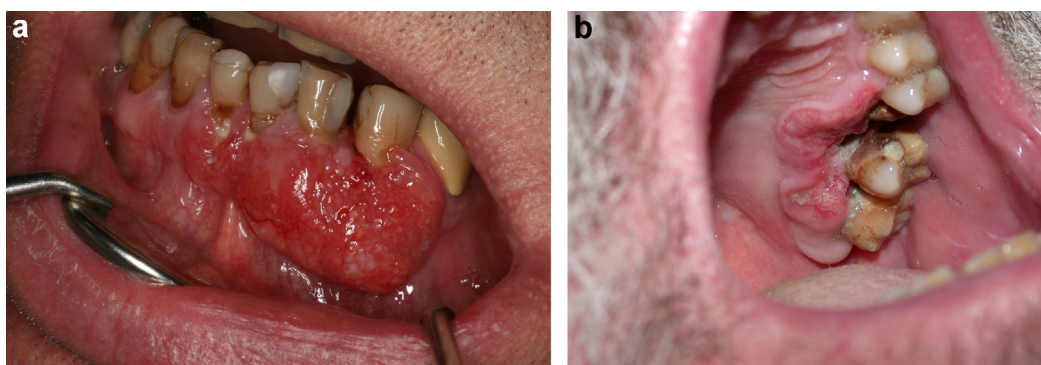


Figure 17. a et b : carcinome épidermoïde de la gencive

Il existe également une forme centro-osseuse de granulome à cellules géantes, localisé directement dans l'os maxillaire ou mandibulaire. Il présente en général un comportement encore plus agressif.

La découverte d'un granulome à cellules géantes doit faire rechercher une hyperparathyroïdie associée (hypercalcémie, hypophosphorémie).

Cancers

Cette étiologie doit être systématiquement évoquée devant tout AG, quel que soit le contexte ou la présentation clinique parfois faussement rassurante. En conséquence, une biopsie doit être réalisée au moindre doute et devant un AG de cause indéterminée ou persistante malgré une prise en charge adaptée.

Hémopathies

Cela concerne surtout les patients atteints d'une leucémie aiguë myéloïde, préférentiellement les sous-types M4 et 5 (Fig. 16a et b). L'atteinte gingivale est relativement fréquente dans ce contexte (3 à 5%), parfois inaugurale, d'apparition et de croissance rapides [2,54,55]. Elle prend volontiers un aspect tumoral diffus (concernant les versants vestibulaires et linguaux/palatins de la gencive) et hémorragique mais des formes localisées sont possibles. Le tissu tumoral peut recouvrir complètement les dents. Histologiquement, on individualise une prolifération de cellules myéloïdes immatures de type sarcome granulo-cytaire (chlorome) ou des cellules blastiques [54]. En dehors d'une cause

évidente, il est donc indispensable d'explorer rapidement tout AG isolé d'apparition récente (Fig. 3), notamment en réalisant une numération formule sanguine et/ou une caractérisation histologique.

Le tissu gingival représente également le principal site concerné par les localisations intrabuccales des lymphomes non hodgkiniens (principalement lymphomes B à grandes cellules) [56]. Les lésions sont le plus souvent localisées, parfois avec atteinte osseuse sous-jacente [56]. Elles peuvent prendre l'aspect d'un granulome pyogénique [42].

Carcinomes épidermoïdes

Dix à vingt-cinq pour cent des carcinomes épidermoïdes oraux se localisent primitivement à la gencive (Fig. 17a et b). Il s'agit le plus souvent de la partie postérieure de la mandibule [57]. Un aspect érythro-leucoplasique ou exophytique inhomogène doit attirer l'attention, tout comme une lésion persistante ou associée à des douleurs. Le diagnostic est cependant souvent tardif, la lésion pouvant prendre un aspect rassurant et bénin, mimant un granulome pyogénique ou un granulome à cellules géantes. Une forme verruqueuse ou un adénocarcinome sont plus rares.

Autres cancers

Très rarement, la gencive peut aussi être le siège d'une autre prolifération maligne primitive (formes multiples de sarcomes ou mélanome nodulaire par exemple) (Fig. 18). Il s'agit de situations cliniques rares, se présentant sous la forme de tuméfactions localisées, irrégulières, de croissance rapide.



Figure 18. Métastase d'un sarcome, localisée sur la gencive mandibulaire.

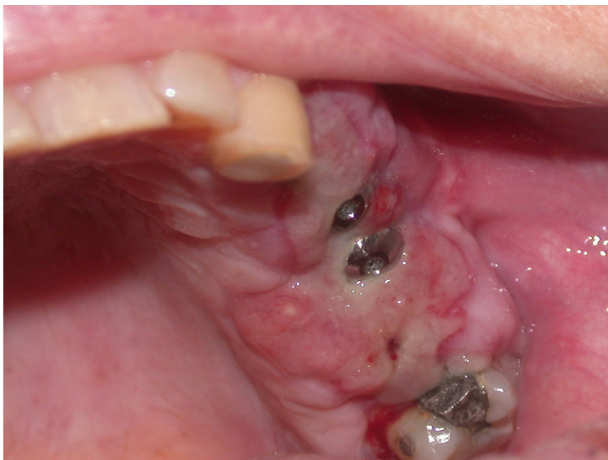


Figure 19. Péri-implantite.

La gencive attachée est également la localisation la plus fréquente des métastases endobuccales des cancers solides, et qui peuvent représenter la manifestation inaugurale de la maladie cancéreuse. L'aspect clinique peut prendre, ici aussi, l'aspect d'un granulome pyogénique [42,50].

Il faut donc à nouveau insister sur l'absolue nécessité de caractériser histologiquement toute lésion gingivale proliférante localisée en l'absence d'une cause locale évidente, et ceci même si la présentation clinique n'est pas inquiétante.

Autres étiologies [1]

Il peut s'agir d'une cause d'origine buccodentaire comme une péri-coronarite (surtout autour des dents en éruption, notamment les dents de sagesse) ou une inflammation péri-implantaire (péri-implantite) (Fig. 19).

La muqueuse gingivale peut également être le siège de tumeurs bénignes variées incluant entre autres les malformations vasculaires (notamment les hémangiomes), les naevus, un lipome, un myxome, un neurofibrome, une tumeur glomique et les lésions d'origine épithéliale (xanthome verruciforme, papillome, condylome).

Une maladie de Kaposi, à forme nodulaire et violine, peut aussi intéresser la gencive (Fig. 20).

Rarement, des kystes gingivaux (plutôt chez la femme après 50 ans) peuvent également se développer au niveau



Figure 20. Aspect tumoral gingival en rapport avec une maladie de Kaposi.

de la gencive attachée vestibulaire, en région mandibulaire antérieure. Ils ont une taille de quelques millimètres de diamètre avec une muqueuse de couleur normale ou bleutée.

Toutes ces lésions gingivales doivent être différenciées de celles pouvant induire un aspect de « pseudo-hypertrophie » gingivale localisée ou régionale et qui ne concernent pas directement la muqueuse gingivale (ou alors de façon retardée), notamment :

- une hyperplasie fibro-épithéliale inflammatoire sous-prothétique (epulis fissuratum) ; elle est induite par une prothèse qui n'est plus adaptée, formant plusieurs bourrelets parallèles à l'os alvéolaire (« feuillets de livre »). Elle prédomine dans le vestibule et n'atteint pas strictement la gencive mais peut donner un aspect de « pseudo-hypertrophie gingivale » ;
- les tumeurs odontogènes périphériques ; elles sont exceptionnelles et correspondent le plus souvent à l'extension d'une tumeur osseuse à la muqueuse. Des localisations strictement gingivales ont cependant été décrites (améloblastome, fibrome odontogène). Dans tous les cas, c'est l'examen anatomopathologique de la biopsie ou de la pièce d'exérèse qui fera le diagnostic.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Agrawal AA. Gingival enlargements: differential diagnosis and review of literature. *World J Clin Cases* 2015;3:779–88.
- [2] Khera P, Zirwas M, English JC. Diffuse gingival enlargement. *J Am Acad Dermatol* 2005;52:491–9.
- [3] Nakib N, Ashrafi SS. Drug-induced gingival overgrowth. *Dis Mon* 2011;57:225–30.
- [4] Bondon-Guitton E, Bagheri H, Montastruc JL. Drug-induced gingival overgrowth: a study in the French pharmacovigilance database. *J Clin Periodontol* 2012;39:513–8.
- [5] Moffitt ML, Bencivenni D, Cohen RE. Drug-induced gingival enlargement: an overview. *Compend Contin Educ Dent* 2013;34:330–6.

- [6] Castronovo G, Liani G, Fedon A, De Iudicibus S, Decorti G, Costantinides F, et al. The effect of nonsurgical periodontal treatment on the severity of drug-induced gingival overgrowth in transplant patients. *Quintessence Int* 2014;45:115–24.
- [7] Thomson AL, Herman WW, Konzelman J, Collins MA. Treating patients with drug-induced gingival overgrowth. *J Dent Hyg* 2004;78:12.
- [8] Brown RS, Arany PR. Mechanism of drug-induced gingival overgrowth revisited: a unifying hypothesis. *Oral Dis* 2015;21:e51–61.
- [9] Brunet L, Miranda J, Farré M, Berini L, Mendieta C. Gingival enlargement induced by drugs. *Drug saf* 1996;15:219–31.
- [10] Balakumar P, Kavitha M, Nanditha S. Cardiovascular drugs-induced oral toxicities: a murky area to be revisited and illuminated. *Pharmacol Res* 2015;102:81–9.
- [11] Livada R, Shiloah J. Calcium channel blocker-induced gingival enlargement. *J Hum Hypertens* 2014;28:10–4.
- [12] Costa LCM, Costa FO, Cortelli SC, Cortelli JR, Cota LOM. Gingival overgrowth in renal transplant subjects: a 44-month follow-up study. *Transplantation* 2013;96:890–6.
- [13] Cezario ES, Cota LO, Ferreira SD, Siqueira FM, Soares RV, Zenobio EG, et al. Gingival overgrowth in renal transplant subjects medicated with tacrolimus in the absence of calcium channel blockers. *Transplantation* 2008;85:232–6.
- [14] Paixao CG, Sekiguchi RT, Saraiva L, Pannuti CM, Silva HT, Medina-Pestana JO, et al. Gingival overgrowth among patients medicated with cyclosporine A and tacrolimus undergoing renal transplantation: a prospective study. *J Periodontol* 2011;82:251–8.
- [15] Mavrogiannis M, Ellis JS, Thomason JM, Seymour RA. The management of drug-induced gingival overgrowth. *J Clin Parodontol* 2006;33:434–9.
- [16] Rafee RM. DIGO: drug-induced gingival overgrowth. Part I: clinical features and pharmacology. *J West Soc Periodontol Periodontol Abstr* 2010;58:67–70.
- [17] Stewart C, Cohen D, Bhattacharyya I, Scheitler L, Riley S, Calamia K, et al. Oral manifestations of Wegener's granulomatosis. *JADA* 2007;138:338–48.
- [18] Coletta RD, Graner E. Hereditary gingival fibromatosis: a systematic review. *J Periodontol* 2006;77:753–64.
- [19] Doufexi A, Mina M, Ioannidou E. Gingival overgrowth in children: epidemiology, pathogenesis and complications. A literature review. *J Periodontol* 2005;76:3–10.
- [20] Livada R, Shiloah J. Gummy smile: could it be genetic? Hereditary gingival fibromatosis. *J Tenn Dent Assoc* 2012;92:23–6.
- [21] Cam B, Kurkcu M, Ozturan S, Haytac C, Uguz A, Ogden G. Juvenile hyaline fibromatosis: a case report follow-up after 3 years and a review of the literature. *Int J dermatol* 2015;54:217–21.
- [22] Gawron K, Lazarz-Bartyzel K, Potempa J, Chomyszyn-Gajewska M. Gingival fibromatosis: clinical, molecular and therapeutic issues. *Orphanet J Rare Dis* 2016;11:9.
- [23] Ramnarayan BK, Sowmya K, Rema J. Management of idiopathic gingival fibromatosis: report of a case and literature review. *Pediatr Dent* 2011;33:431–6.
- [24] Shetty AK, Shah HJ, Patil MA, Jhota KN. Idiopathic gingival enlargement and its management. *J Indian Soc Periodontol* 2010;14:263–5.
- [25] Pilarski R, Burt R, Kohlman W, Pho L, Shannon KM, Swisher E. Cowden syndrome and the PTEN hamartoma tumor syndrome: systematic review and revised diagnostic criteria. *J Natl Cancer Inst* 2013;105:1607–16.
- [26] Cunha KSG, Barboza EP, Dias EP, Oliveira FM. Neurofibromatosis type 1 with periodontal manifestation. A case report and literature review. *Br J Dent* 2004;196:457–60.
- [27] Jouhilahti EM, Visnapuu V, Soukka T, Aho H, Peltonen S, Happonen RP, et al. Oral soft tissue alterations in patients with neurofibromatosis. *Clin Oral Investig* 2012;16:551–8.
- [28] Lankarani KB, Sivandzadeh GR, Hassanpour S. Oral manifestation in inflammatory bowel disease: a review. *World J Gastroenterol* 2013;19:8571–9.
- [29] Thrash B, Patel M, Shah KR, Boland R, Menter A. Cutaneous manifestations of gastrointestinal disease. Part II. *J Am Acad Dermatol* 2013;68:211e1–33.
- [30] Stricker T, Braegger CP. Oral manifestations of Crohn's disease. *N Engl J Med* 2000;342:1644.
- [31] Lazzarini M, Bramuzzo M, Ventura A. Association between orofacial granulomatosis and Crohn's disease in children: systematic review. *World J Gastroenterol* 2014;20:7497–504.
- [32] Zbar A, Ben-Horin S, Beer-Gabel M, Eliakim R. Oral Crohn's disease: is it a separable disease from orofacial granulomatosis? A review. *J Crohns Colitis* 2012;6:135–42.
- [33] Ponniah I, Shaheen A, Shankar KA, Kumaran MG. Wegener's granulomatosis: the current understanding. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2005;100:265–70.
- [34] Manchanda Y, Tejasvi T, Handa R, Ramam M. Strawberry gingiva: a distinctive sign in Wegener's granulomatosis. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:335–7.
- [35] Bhatt V, Hall TJ. Strawberry gingival enlargement as only manifestation of Wegener granulomatosis. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2009;47:499–501.
- [36] Suresh L, Radfar L. Oral sarcoidosis: a review of literature. *Oral Dis* 2005;11:138–45.
- [37] Kowalczyk JP, Ricotti CA, De Araujo T, Drosou A, Nousari CH. "Strawberry gums" in sarcoidosis. *J Am Acad Dermatol* 2008;59:S118–20.
- [38] Aslangul E, Gadhoum H, Badoual C, Szwebel T, Perrot S, Le Jeune C. Une gingivite chronique hypertrophique. *Rev Med Interne* 2009;30:260–1.
- [39] Markou E, Eleana B, Lazaros T, Antonios K. The influence of sex steroid hormones on gingiva of women. *Open Dent J* 2009;3:114–9.
- [40] Boinsic S, Frances C. Hypertrophies gingivales. *Ann Dermatol Venerol* 1988;115:373–85.
- [41] Silk H, Douglass AB, Douglass JM, Silk L. Oral health during pregnancy. *Am Fam Physician* 2008;77:1139–44.
- [42] Jafarzadeh H, Sanatkhan M, Mohtasham N. Oral pyogenic granuloma: a review. *J Oral Sci* 2006;48:167–75.
- [43] Savage NW, Daly CG. Gingival enlargements and localized gingival overgrowths. *Aust Dent J* 2010;55:55–60.
- [44] Joshi C, Shukla P. Plasma cell gingivitis. *J Indian Soc Periodontol* 2015;19:221–3.
- [45] Kaur C, Thami GP, Sarkar R, Kanwar AJ. Plasma cell mucositis. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2001;15:566–7.
- [46] Kumar V, Kumar Tripathi A, Singh Saimbi C, Sinha J. Plasma cell gingivitis with severe alveolar bone loss. *BMJ Case Rep* 2015, <http://dx.doi.org/10.1136/bcr-2014-207013> [pii: bcr2014207013].
- [47] Bernard F, Faucher B, Bonavita P, Rossi P, Frances Y, Granel B. Une hypertrophie gingivale. *Rev Med Interne* 2012;33:407–8.
- [48] Masferrer E, Canal L, Alvarez A, Jucgla A. Gingival hypertrophy and anemia. *Arch Dermatol* 2009;145:195–200.
- [49] Cole JA, Warthan MM, Hirano SA, Gowen CW, Williams JV. Scurvy in a 10-year-old boy. *Pediatr Dermatol* 2011;28:444–6.
- [50] Shetty SK, Mamatha GS, Desai RS, Sable DM, Deshmukh VL, Ajwani HR. Bilateral gingival enlargement of the posterior mandible in an adolescent child. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2012;114:406–10.

- [51] Bucci T, Bucci E, Rullan AM, Bucci P, Nuzzolo P. Localized amyloidosis of the upper gingiva: a case report. *J Med Case Rep* 2014;8:198.
- [52] Rawal SY, Tatakis DN, Tipton DA. Periodontal and oral manifestations of marijuana use. *J Tenn Dent Assoc* 2012;92:26–31.
- [53] Rodrigues SV, Mitra DK, Pawar SD, Vijayakar HN. Peripheral giant cell granuloma: this enormity is a rarity. *J Indian Soc Periodontol* 2015;19:466–9.
- [54] Tjwa E, Mattijssen V. Gingival hypertrophy and leukemia. *N Engl J Med* 2008;359:16.
- [55] Gallipoli P, Leach M. Gingival infiltration in acute monoblastic leukaemia. *Br Dent J* 2007;203:507–9.
- [56] Bagan JV, Carbonell F, Gomez MJ, Sanchez M, Navarro A, Leopoldo M, et al. Extra nodal B-cell non hodgkin's lymphomas of the head and neck: a study of 68 cases. *Am J Otolaryngol* 2015;36:57–62.
- [57] Fitzpatrick SG, Neuman AN, Cohen DM, Bhattacharyya I. The clinical and histologic presentation of gingival squamous cell carcinoma: a study of 519 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2012;114:509–15.