

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 24 février 2017
Par Mlle Mélanie Peenaert**

Titre :

Aphtes et Pathologies associées

Membres du jury :

Président : Monsieur Thierry Dine
Professeur de Pharmacologie à la faculté de pharmacie de
Lille
Praticien hospitalier au C.H. d'Haubourdin

Assesseur : Monsieur Benjamin Bertin
Maitre de conférences en Immunologie à la faculté de
pharmacie de Lille

Membre extérieur : Madame Anaïs Senname
Docteur en pharmacie, Pharmacie Cuvellier à Hazebrouck



Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>



Université Lille 2 – Droit et Santé

Président : Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE

Vice-présidents : Professeur Alain DUROCHER
Professeur Régis BORDET
Professeur Eric BOULANGER
Professeur Frédéric LOBEZ
Professeur Murielle GARCIN
Professeur Annabelle DERAM
Professeur Muriel UBEDA SAILLARD
Monsieur Ghislain CORNILLON
Monsieur Pierre RAVAUX
Monsieur Larbi AIT-HENNANI
Madame Nathalie ETHUIN
Madame Ilona LEMAITRE

Directeur Général des Services : Monsieur Pierre-Marie ROBERT

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Doyen : Professeur Damien CUNY
Vice-Doyen, 1^{er} assesseur : Professeur Bertrand DECAUDIN
Assesseur en charge de la pédagogie Dr. Annie STANDAERT
Assesseur en charge de la recherche Pr. Patricia MELNYK
Assesseur délégué à la scolarité Dr. Christophe BOCHU
Assesseur délégué en charge des relations internationales Pr. Philippe CHAVATTE
Assesseur délégué en charge de la vie étudiante M. Thomas MORGENROTH
Chef des services administratifs : Monsieur Cyrille PORTA

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	ICPAL
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
Mme	RENNEVILLE	Aline	Hématologie
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Onco et Neurochimie
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	ICPAL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Laboratoire de Médicaments et Molécules
Mme	DEPREZ	Rebecca	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNE	Benoît	Bactériologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Onco et Neurochimie
M.	MILLET	Régis	ICPAL
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE- LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY	Anne Catherine	Législation
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Eric	Législation
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M	TARTAR	André	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	WILLAND	Nicolas	Laboratoire de Médicaments et Molécules

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mme	CHARTON	Julie	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
Mme	DUTOUT-AGOURIDAS	Laurence	Onco et Neurochimie
M.	EL BAKALI	Jamal	Onco et Neurochimie
M.	FARCE	Amaury	ICPAL
Mme	FLIPO	Marion	Laboratoire de Médicaments et Molécules

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	FURMAN	Christophe	ICPAL
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	ICPAL
Mme	Grave	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Onco et Neurochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RAVEZ	Séverine	Onco et Neurochimie
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie (80%)
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Onco et Neurochimie
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEKYNDT	Bérengère	Pharmacie Galénique
M.	PEREZ	Maxime	Pharmacie Galénique

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Remerciements

Je tiens à remercier :

Mon président de thèse : **M. Thierry Dine**, pour me faire l'honneur de présider cette thèse. Merci également pour vos enseignements tout au long du cursus universitaire qui n'ont fait que confirmer mon choix pour ce métier.

Mon maitre de thèse : **M. Benjamin Bertin** pour vos conseils, votre disponibilité et votre soutien tout au long de l'écriture de cette thèse. Permettez-moi de vous exprimer toute ma reconnaissance.

Anaïs Sename : pour avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Je tenais aussi à te remercier pour le temps que tu m'as consacré durant mon stage afin de préparer au mieux mon examen de 6^{ème} année. Merci pour tes conseils et ta gentillesse.

Egalement un grand merci à :

Mes parents : de m'avoir permis d'arriver jusque-là et pour tout ce que vous avez fait pour moi, je vous dois ma réussite. Maman, merci pour tous les petits plats que tu m'as préparés. Papa, merci d'avoir réglé mes problèmes informatiques. Merci d'avoir supporté mon caractère pendant les périodes d'examens.

Mes sœurs : Justine et Coralie : pour votre soutien. Je suis fière de vous avoir comme sœurs.

Martin : pour ta patience et ton réconfort. Grâce à toi, j'ai appris à avoir davantage confiance en moi. Je t'aime.

Mes grands-parents : pour votre affection et l'intérêt porté à mon parcours.

Mon parrain et ma marraine : Marraine, merci de m'avoir donné l'envie de faire ce métier. Parrain, merci pour tes conseils dans la vie de tous les jours.

Mes Loulous et mes amis pharma : pour toutes les soirées et cette belle amitié que l'on a liée et su entretenir ! Un merci en particulier à ma coloc qui m'a donné de l'inspiration pour le sujet.

Les pharmacies **Cuvellier, Carette** et **Jaspar-Busson**, **mes collègues** pour m'avoir formée et m'avoir donné l'envie de choisir l'officine.

Sommaire

I	Généralités sur les aphtes.....	18
A)	Qu'est-ce qu'un aphte ?.....	18
B)	Les différentes formes cliniques de l'aphte	18
1-	Lésion élémentaire : l'aphte	19
2-	L'Aptose Buccale Récidivante (ABR)	20
a)	L'aphtose mineure	20
b)	L'aphtose majeure	21
c)	Aphtose herpétiforme.....	22
d)	Distinction entre l'aphte simple et l'aphte complexe.....	23
C)	Epidémiologie	23
1-	Prévalence de l'ABR en fonction de l'ethnie.....	24
2-	Prévalence de l'ABR en fonction de l'âge et du sexe	24
D)	Anatomopathologie : comment se forme un aphte ?	25
1-	Histopathologie :.....	25
a)	Localisation.....	25
b)	Rappel histologique de la muqueuse buccale :.....	25
2-	Formation de l'aphte.....	27
II	Etiologie et Pathologies associées	29
A)	Etiopathogénie.....	29
1-	Une origine bactérienne	29
2-	Une origine virale	30
3-	Anomalies inflammatoires	31
a)	Rappel sur la réponse immunitaire	31
b)	Anomalies inflammatoires au niveau des aphtes et du sang circulant ..	34
4-	Théorie du défaut d'élimination	37
B)	Facteurs prédisposants.....	40

1-	Les facteurs génétiques	40
2-	Les facteurs environnementaux	41
a)	Les facteurs locaux	41
b)	Le stress	42
c)	Le manque de sommeil.....	42
d)	Le tabac	43
e)	Le lauryl sulfate de sodium (LSS)	44
3-	Les facteurs physiologiques et/ou pathologiques	44
a)	Les facteurs hormonaux	44
b)	Hypersensibilité alimentaire	45
c)	Déficiences nutritionnelles	45
d)	Helicobacter Pylori	46
e)	Médicaments impliqués	47
C)	Pathologies systémiques associées	49
1-	Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI).....	49
2-	La maladie coéliquue	51
3-	L'infection par le VIH	51
4-	Les fièvres récurrentes auto-inflammatoires	52
a)	La neutropénie cyclique idiopathique	52
b)	Le syndrome PFAPA	52
c)	Le déficit en mévalonate kinase.....	53
5-	Le MAGIC syndrome.....	53
6-	Le syndrome de Sweet.....	53
7-	La Maladie de Behçet.....	53
III	Diagnostic et Traitements	56
A)	Diagnostic	56
1-	Diagnostic positif et examens réalisés	56
2-	Diagnostic différentiel	57
a)	Origine traumatique	57

b)	Origine virale.....	57
c)	Origine bactérienne.....	58
d)	Autres étiologies	59
B)	Traitements.....	61
1-	Traitement de l'aphte simple	62
a)	Utilisation d'antiseptiques	62
(1)	Sous forme de bain de bouche.....	62
(2)	Sous forme de comprimés à sucer	63
(3)	Sous forme de solution buccale.....	64
b)	Utilisation d'antalgiques locaux.....	64
c)	Utilisation d'acide hyaluronique.....	64
d)	Utilisation du Sucralfate	65
e)	Utilisation des corticoïdes locaux.....	66
f)	Utilisation des tétracyclines.....	66
g)	Utilisation d'Amlexanox.....	66
2-	Traitement des aphtoses sévères	66
a)	La Colchicine (Colchicine opocalcium ®, Colchimax®)	67
b)	La Thalidomide (Thalidomide Celgene®).....	67
c)	L'Etanercept (Enbrel®)	68
d)	La Pentoxifylline (Pentoflux®).....	68
e)	La Dapsone (Disulone®).....	69
f)	La corticothérapie par voie générale	69
g)	Le Montelukast (Singulair®).....	69
h)	L'Azathioprine (Imurel®)	70
i)	La Cyclosporine A (Neoral®).....	70
j)	Une supplémentation en Vitamine B12	70
k)	Une supplémentation en vitamine C	71
3-	Place de l'homéopathie	71
4-	Utilisation des plantes	72

a)	Gel à base de Myrr et d'Aloe Vera	72
b)	La réglisse et la sauge	73
c)	Autres plantes	73
5-	Utilisation de l'ozone	74
6-	Régime alimentaire	74
C)	Conseils aux patients.....	75

Liste des figures

Figure 1 : Aphte commun de la lèvre supérieure	18
Figure 2 : Aphtose mineure	21
Figure 3 : Aphte géant au niveau de la joue	22
Figure 4 : Aphtose miliaire	23
Figure 5 : Anatomie de la cavité buccale	25
Figure 6 : schéma de la muqueuse buccale	26
Figure 7 : Coupe histologique d'un épithélium non kératinisé.....	27
Figure 8 : Histopathologie d'un aphte	28
Figure 9 : Coupe histologique d'une ulcération.....	28
Figure 10 : Hypothèse sur l'étiologie des aphtes	30
Figure 11 : Réponse immunologique dans l'ABR	37
Figure 12 : Hypothèse étiologique des aphtes.....	40
Figure 13 : Rôle du tabac dans l'ABR.....	43
Figure 14 : Modèle hypothétique de la pathogénèse de la maladie de Behçet	55
Figure 15 : Syphilis secondaire (Homme de 28 ans)	58
Figure 16 : Carcinome épidermoïde ulcéré.....	59
Figure 17 : Diagnostic d'une aphtose	61

Introduction

Du grec « aphthi » signifiant « brûlure », « mettre le feu à », l'aphte fut décrit par Hippocrate au Vème siècle avant J-C comme étant un ensemble d'ulcérations de natures diverses qui se forme à l'intérieur de la bouche. L'aphte est une lésion ulcéreuse et le principal symptôme retrouvé dans l'aphtose buccale récidivante (ABR). L'ABR existe sous différentes formes cliniques qu'il faudra détailler : l'aphtose mineure, l'aphtose majeure et l'aphtose herpétiforme. (1)

Affection couramment retrouvée dans la population et de nature bénigne, l'aphte est douloureux et peut s'avérer invalidant au quotidien. D'origine multifactorielle, l'étiologie et les mécanismes de leur formation restent méconnus même si certains facteurs semblent déclencher les symptômes.

Pour autant, l'aphtose est classiquement retrouvée dans plusieurs pathologies : gastro-intestinales (maladie de Crohn, rectocolite hémorragique, maladie cœliaque), lors de déficiences nutritionnelles et de désordres immunitaires. C'est également le principal symptôme de la maladie de Behçet. Il faudra alors souligner l'importance du diagnostic pour déterminer les causes de la pathologie.

L'intérêt des traitements est discutable et on se retrouve face à une grande diversité thérapeutique. Il s'agit principalement de traitements locaux symptomatiques voir systémiques s'ils sont associés à des pathologies inflammatoires.

Ce travail permettra de faire un point sur ce que l'on sait aujourd'hui des aphtes.

I Généralités sur les aphtes

A) Qu'est-ce qu'un aphte ?

Un aphte est une lésion ulcéreuse, douloureuse causée par une nécrose tissulaire. Il est fréquemment rencontré dans la cavité buccale et plus rarement au niveau génital. On parlera d'ulcération car l'aphte est responsable d'une perte de substance au niveau des muqueuses dépassant la membrane basale (touchant l'épithélium et le chorion) contrairement à l'érosion qui n'atteint que l'épithélium. Les aphtes ont une taille variable (entre 1 mm et 1 cm), de forme fréquemment ronde ou ovalaire à bords nets. Le fond est recouvert d'un enduit fibrineux, blanc jaunâtre tandis que leur base est soulignée d'un liseré ou d'un halo rouge secondaire à l'hyperhémie sous-jacente. On peut également noter la présence de signes prodromiques tels que des picotements ou une sensation de brûlure qui précèdent généralement la survenue d'une tache rouge puis d'une ulcération. Il n'est pas contagieux. (2) (3) (4)



Figure 1 : Aphte commun de la lèvre supérieure (5)

B) Les différentes formes cliniques de l'aphte

Les aphtes apparaissent soit de manière isolée et ponctuelle soit de manière multiple et récidivante. Ce caractère multiple et récidivant définit l'aphtose. La classification des aphtoses buccales récidivantes (ABR) inclut différents critères : la taille de l'aphte, la durée, la présence ou l'absence de cicatrice après guérison. On distinguera alors l'aphtose mineure, l'aphtose majeure et l'aphtose herpétiforme. (2)

1- Lésion élémentaire : l'aphte

L'aphte est au départ une lésion banale se présentant comme une ulcération douloureuse évoluant spontanément vers la guérison. Au niveau de la cavité buccale, il apparaît par ordre de préférence sur la muqueuse labiale (revêtement interne des lèvres), la muqueuse buccale (revêtement interne des joues), la face ventrale et latérale de la langue, le plancher de la bouche, le palais mou et l'oropharynx. (6)

On peut distinguer quatre étapes dans l'apparition des aphtes d'après Stanley :

- La phase prodromique, qui apparaît en 24 heures, est marquée par une sensation de picotements ou de brûlures. Elle est douloureuse mais on n'observe pas encore de signe au niveau de la cavité buccale.
- La phase pré-ulcéralive qui dure entre 18 et 72 heures et pendant laquelle on voit apparaître une ou des lésions érythémateuses, maculaires ou papuleuses voir vésiculeuses avec une douleur croissante.
- La phase ulcéralive pendant laquelle s'installe l'ulcère de manière punctiforme ou lenticulaire et qui peut persister pendant quelques semaines avec une douleur d'intensité décroissante. Les lésions mesurent habituellement entre 2 et 10 mm de diamètre avec un fond nécrotique jaunâtre, « beurre frais », puis grisâtre.
- La phase de réépithélialisation ou de guérison qui est indolore et qui peut durer quelques semaines.

Ainsi, les aphtes banals sont présents dans la cavité buccale pendant 1 à 2 semaines sans adénopathies. Dans les cas habituels, l'évolution se fait spontanément vers la guérison avec ou sans cicatrices selon le type d'aphtes. Il n'y a habituellement pas de surinfection bactérienne. (1) (7)

2- L'Aptose Buccale Récidivante (ABR)

C'est le caractère récidivant (au moins deux fois par an) d'aphtes multiples évoluant par poussées qui fait poser le diagnostic d'aphtose. Cette ABR est qualifiée de simple dans les cas habituels, et de complexe quand les récurrences surviennent avant même la guérison de la poussée précédente ou alors lorsque les aphtes sont associés à une pathologie systémique. (3)

a) L'aphtose mineure

L'aphtose mineure ou de Mikulicz a été décrite probablement pour la première fois à la fin du 19^{ème} siècle.

Il s'agit de la forme la plus fréquente puisqu'elle représente entre 75 et 85% des ABR et atteint préférentiellement le sujet jeune avec un pic d'incidence retrouvé entre l'âge de 10 et 20 ans et qui peut être induit par un traumatisme mineur ou par les menstruations. (2)

En ce qui concerne les caractéristiques des aphtes de cette aphtose mineure, il s'agit d'aphtes buccaux d'une taille inférieure à 1 cm de diamètre, qui persistent entre 10 et 14 jours et qui guérissent spontanément sans laisser de cicatrices. Les ulcérations sont superficielles rondes ou ovales avec une pseudomembrane jaunâtre entourée d'un halo étroit érythémateux. Le fond jaunâtre devient grisâtre avant la guérison. Ainsi, on n'observe pas de différence histologique entre les aphtes de l'aphtose mineure et l'aphte banal, la distinction porte uniquement sur le caractère récidivant.

On compte en général 1 à 5 aphtes, rarement davantage. En outre, ces ulcères sont retrouvés au niveau de la muqueuse labiale et buccale, au niveau de la face ventrale de la langue, du palais mou et des vestibules. Ils sont inhabituels au niveau de la gencive et de la face dorsale de la langue. On note par ailleurs une récurrence après un intervalle de 1 à 4 mois mais chez certains patients, l'activité ulcéreuse est presque continue avec de nouveaux ulcères qui se développent alors que les anciens sont encore en phase de guérison. Cette forme mineure d'ABR est la forme la plus fréquemment rencontrée chez l'enfant. Les symptômes sont généralement mineurs. (3) (6)

La période de réépithélialisation est plus longue comparée aux périodes des autres types d'aphtes. Ceci pourrait être causé par la production d'un important infiltrat lymphocytaire. (1)



Figure 2 : Aphtose mineure (8)

b) L'aphtose majeure

L'aphtose majeure est connue aussi sous le nom de « *periaadenitis mucosa necrotica recurens* » de Sutton. Elle est désignée également sous le terme « d'aphte nécrosant » et représente 10 à 15% des ABR.

Ce type d'aphtose débute habituellement vers la puberté et il peut y avoir des récurrences jusqu'à 20 ans voir plus. Elle est composée d'aphtes géants, uniques ou multiples (jusqu' à 10 éléments). De plus, les ulcères ont une taille supérieure à 1 cm, sont plus profonds, ovales, plus douloureux et il faut parfois attendre 6 semaines avant la guérison. Ils sont entourés d'un œdème. Par ailleurs, le patient peut présenter des signes généraux avec une dysphagie, un état fébrile et une élévation de la vitesse de sédimentation. De ce fait, il peut avoir des difficultés à mastiquer et à parler, ce qui pourra altérer sa qualité de vie.

L'ulcère apparaît principalement au niveau de la muqueuse labiale, le palais mou, les piliers amygdaliens mais peut affecter n'importe quel site y compris la face dorsale kératinisée de la langue. Par conséquent, il peut interférer avec l'alimentation ce qui peut compromettre l'état nutritionnel du patient. Il peut laisser des cicatrices fibreuses, rétractiles et mutilantes lors de la guérison. Leur périodicité est aléatoire : de longues périodes de rémission et d'activité intense peuvent alterner un rythme

imprévisible. Enfin, cette forme peut survenir lors de la prise de Nicorandil (antiangoreux) avec des aphtes sévères. (2) (6)



Figure 3 : Aphte géant au niveau de la joue (9)

c) Aphtose herpétiforme

L'aphtose herpétiforme ou aphtose miliaire fut décrite par Cooke en 1960. Elle est retrouvée dans 5 à 10% des ABR.

Les aphtes sont de forme ronde. Ils sont douloureux et ne mesurent qu'entre 1 et 3 mm. Leur nombre varie de 5 à 100 aphtes par poussée et guérissent en 10 à 14 jours sans laisser de cicatrice. En outre, ils peuvent apparaître n'importe où dans la cavité buccale mais sont localisés de préférence sur le plancher buccal et les faces latérales de la langue. Ils se présentent sous forme de grappes ou de multiples ulcères dispersés et sont souvent confondus avec l'infection par le virus de l'herpès (HSV) d'où l'appellation « herpétiforme ». De plus, ils ne présentent pas de liseré érythémateux.

Du fait de leur nombre important, les ulcérations peuvent se regrouper et fusionner pour former des ulcérations superficielles de grande taille et irrégulières pouvant alors être confondues avec les aphtes majeurs « nécrosants ». (3)

Les femmes sont plus souvent touchées par ces aphtes et les ulcères apparaissent généralement à un âge plus tardif en comparaison aux aphtoses mineures et majeures.



Figure 4 : Aphtose miliaire (4)

d) Distinction entre l'aphte simple et l'aphte complexe

La plupart des patients souffrent d'aphtose simple (présence d'un à trois aphtes guérissant en une à deux semaines). Ces patients sont en général en bonne santé et sont peu susceptibles de présenter une pathologie systémique associée. Ils ont quelques poussées par an et la sévérité de ces poussées diminue avec le temps.

Les aphtes dits « complexes » ont une taille plus importante et sont plus profonds. Ils sont souvent associés à des pathologies systémiques notamment gastro-intestinales. Ceci n'est pas surprenant car la bouche est le point de départ du tractus gastro-intestinal. Ainsi, les aphtes peuvent être le point de départ d'une maladie de Crohn, d'une rectocolite hémorragique ou encore d'une maladie cœliaque. (10)

C) Épidémiologie

L'aphte est un symptôme classiquement retrouvé puisque 50% de la population générale a déjà eu au moins une fois dans sa vie une poussée d'aphtes. (11)

Quant à l'aphtose buccale récidivante, il s'agit de la pathologie ulcéreuse la plus fréquente de la muqueuse buccale. Les études épidémiologiques montrent que la prévalence des ABR varie en fonction de la population étudiée, des critères de diagnostic et des facteurs environnementaux.

1- Prévalence de l'ABR en fonction de l'ethnie

Les ABR peuvent toucher entre 5 et 60% de la population en fonction des groupes étudiés. Une étude réalisée sur des adultes américains a montré que les blancs non hispaniques et les mexicains étaient moins affectés par les ABR que les noirs non hispaniques. (12)

Des ABR ont été trouvés chez 2% des suédois alors que 17.7% d'entre eux avaient des antécédents d'ABR sur un intervalle de deux ans. Ces ABR ont également été trouvés chez 1,9% des espagnols et 0,5% des malaisiens. De même, on retrouve une prévalence plutôt élevée en Amérique du Nord et chez une population arabe urbanisée mais plutôt faible chez les Arabes Bédouins du Koweït. (1) (13) (14)

2- Prévalence de l'ABR en fonction de l'âge et du sexe

Les femmes et les enfants semblent plus touchés par les ABR que les hommes. Chez les enfants, la prévalence peut atteindre 39% et varie en fonction du nombre de parents atteints. Ainsi, un enfant dont les parents souffrent d'ABR a 90% de risque de développer une ABR contre 20% pour un enfant dont les parents n'ont rien. De plus, un enfant vivant dans une famille de statut socio-économique élevé a cinq fois plus de risque de développer une ABR par rapport à un enfant vivant dans une famille modeste.

Par ailleurs, un pic de fréquence a été observé pendant la deuxième décennie avec le premier épisode qui apparaît en général dans l'enfance et rarement chez le sujet de plus de 50 ans. Les aphtes qui commencent à apparaître ou qui s'aggravent dans la vie adulte doivent attirer davantage l'attention car ils pourraient être à l'origine d'une pathologie sous-jacente (maladie de Behçet, maladie d'origine immunologique ou hématologique). (15) (16)

D) Anatomopathologie : comment se forme un aphte ?

1- Histopathologie :

a) Localisation

Les aphtes ont donc une localisation préférentielle pour : les muqueuses buccales (intérieur des joues) et labiales, la face ventrale et latérale de la langue, le plancher de la bouche, le palais mou et l'oropharynx. Quelles sont les caractéristiques de la muqueuse de la cavité buccale?

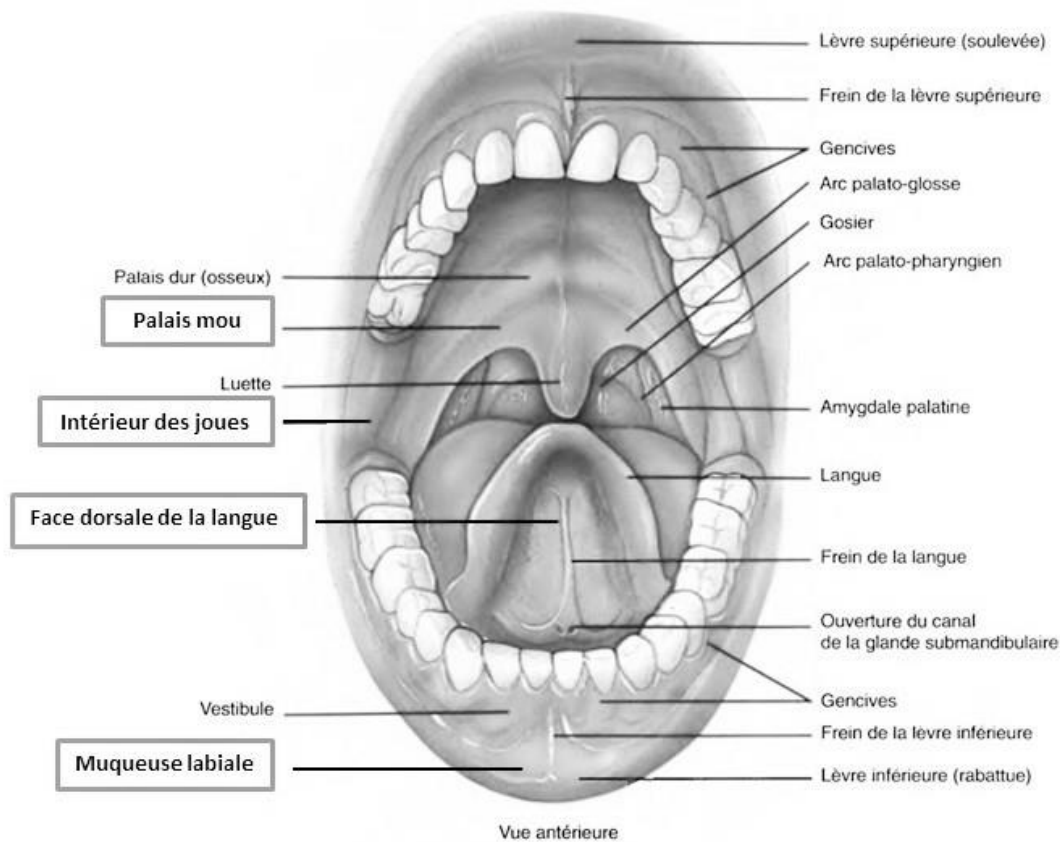


Figure 5 : Anatomie de la cavité buccale (17)

b) Rappel histologique de la muqueuse buccale :

La cavité buccale est tapissée d'une muqueuse malpighienne c'est-à-dire qu'elle est constituée d'un épithélium pavimenteux, stratifié et d'un chorion.

On distingue donc :

- Un épithélium pavimenteux stratifié
- Une lame basale

- Un chorion papillaire qui est un tissu conjonctif renfermant des vaisseaux sanguins, des nerfs, des cellules participant aux défenses immunitaires ainsi que des glandes salivaires accessoires.

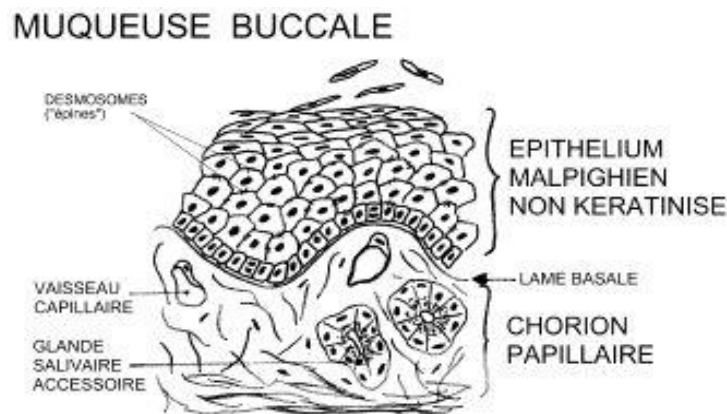


Figure 6 : schéma de la muqueuse buccale (18)

On peut distinguer trois types de muqueuses buccales :

- La muqueuse **masticatoire**, recouvrant le palais dur et les gencives, qui est kératinisée. Elle est liée aux structures osseuses sous-jacentes sans interruption de sous muqueuse.
- La muqueuse **bordante** tapissant les lèvres, les joues, le plancher, la face ventrale de la langue et le palais mou. Elle n'est pas kératinisée, son chorion est très vascularisé et connecté aux muscles sous-jacents par une sous-muqueuse de texture lâche : une couche de graisse comportant des glandes salivaires, des vaisseaux et des nerfs, sépare la muqueuse de l'os ou des muscles sous-jacents.
- La muqueuse **spécialisée** se limite à la face dorsale de la langue, elle est kératinisée comme la muqueuse masticatoire. (19)

Les aphtes touchent donc en général cette muqueuse bordante non kératinisée et non adhérente au plancher sous-jacent.

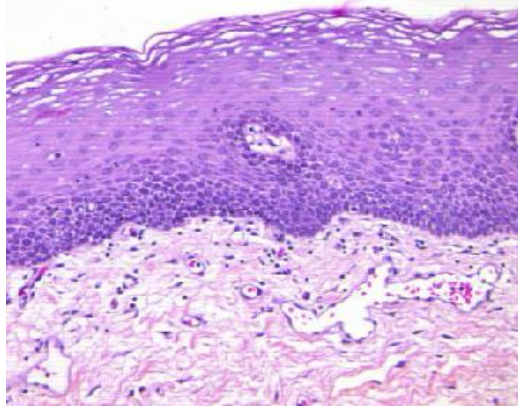


Figure 7 : Coupe histologique d'un épithélium non kératinisé (20)

2- Formation de l'aphte

Au départ, l'épithélium ne semble pas modifié, certaines cellules proches de la lame basale commencent à dégénérer. Puis, les cellules lymphocytaires et monocytaires infiltrent l'épithélium, le chorion s'œdématie et l'œdème se développe. On retrouve également des vaisseaux dilatés à paroi épaisse. Cette phase pré-ulcéreuse est suivie par une augmentation de la douleur et par l'apparition d'une papule qui va grossir à cause de la vacuolisation des cellules. Le tout est accompagné d'une réaction halo-érythémateuse.

Ensuite, la papule s'ulcère et on retrouvera en périphérie de cet ulcère un infiltrat cellulaire composé principalement de polynucléaires neutrophiles vivants et aussi de lymphocytes. Au niveau de la partie centrale, on retrouvera beaucoup de leucocytes : lymphocytes T, monocytes, plasmocytes et des polynucléaires neutrophiles morts. On parlera donc de vascularite leucocytoblastique oblitérante. De plus, les veinules et les artérioles sont obstruées et envahies par des microthrombi fibrineux.

A ce stade ulcéreux, il y a souvent une phagocytose des polynucléaires neutrophiles par de larges cellules mononuclées : les « cellules réticuloïdes ». Le polynucléaire neutrophile serait en effet reconnu comme étranger par la cellule réticuloïde. Dans l'ABR, ces cellules réticuloïdes transmettraient l'information de l'existence de cellules malpighiennes dégénérées aux lymphocytes. De ce fait, les lymphocytes B synthétiseraient des anticorps contre les cellules malpighiennes entraînant leur destruction.

Enfin, au stade de guérison, l'épithélium se régénère et couvre l'ulcère, la douleur diminue, l'aphte disparaît sans laisser de cicatrices.

On peut noter que dans le cas d'aphtes géants, ce sont des vaisseaux de plus gros calibres qui sont touchés. (3) (14) (21)

En immunofluorescence, des dépôts d'IgA, d'IgM (*Immunoglobulines A et M*) et de C3 (*fraction du complément*) ont été retrouvés dans la lumière et le long des capillaires du chorion confirmant la présence d'une vascularite.

D'un autre côté, la nécrose tissulaire semble être provoquée par des lymphocytes T qui sont majoritaires dans l'infiltrat du chorion, les lymphocytes B ne représentant que 5 à 12% de l'ensemble. (9)

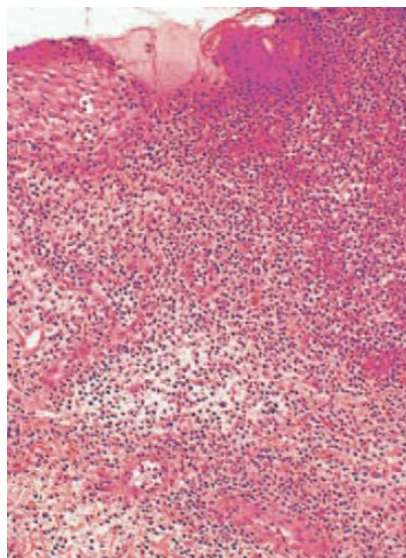


Figure 8 : Histopathologie d'un aphte (9)

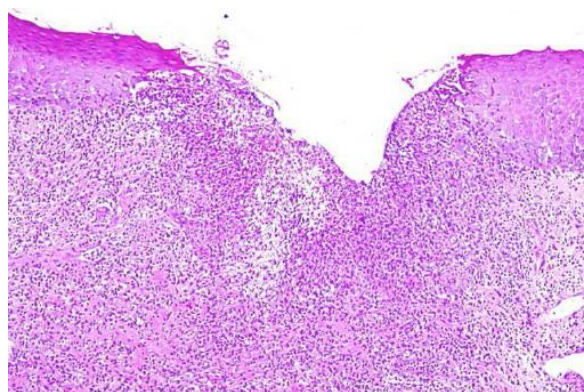


Figure 9 : Coupe histologique d'une ulcération (20)

II Etiologie et Pathologies associées

L'étiologie précise de la pathologie n'est pas connue mais il semblerait qu'elle soit multifactorielle. On retrouve chez les patients atteints d'ABR une réponse immunologique renforcée qui se déclare suite à certains facteurs déclenchants : traumatisme, stress, antigènes viraux et bactériens...Une forte prévalence de la pathologie chez les parents laisse penser à une origine génétique.

A) Etiopathogénie

Beaucoup d'études ont exploré la possibilité d'une origine infectieuse mais les ABR ne semblent pas être contagieuses ni sexuellement transmissibles. Il semblerait qu'un dérèglement immunitaire, une prédisposition génétique à développer des ulcères ou encore des réactions croisées entre des antigènes de la muqueuse buccale et des micro-organismes soient mises en jeu.

1- Une origine bactérienne

Certains chercheurs ont isolé une bactérie : *Streptococcus oralis* (bactérie de la flore commensale buccale) des lésions aphteuses et ont remarqué une augmentation des anticorps dirigés contre certaines souches de streptocoques en comparaison à des groupes témoins.

Il semblerait que les anticorps anti-streptocoques soient capables d'avoir une réaction croisée avec une protéine de choc thermique mitochondriale humaine (HSP de 60 kDa) avec donc une augmentation de la concentration des anticorps sériques anti-hsp chez les patients atteints d'aphtose. De plus, des travaux ont montré également une réaction croisée entre l'HSP de 65 kDa de mycobactéries et *Streptococcus oralis*, ce qui fait augmenter considérablement le taux d'anticorps contre cette HSP. Les lymphocytes de ces patients atteints d'aphtose ont aussi une activité lymphoproliférative contre l'épitope 91-105 de la mycobactérie au stade de l'ulcération mais pas lors des rémissions.

La réaction immunitaire qui se produit pourrait mettre en jeu des lymphocytes $T\gamma\delta$. Ces lymphocytes sont présents au niveau des muqueuses et sont impliqués dans

l'immuno-régulation locale et dans la cytotoxicité anti-tumorale. Ils vont reconnaître certains antigènes des micro-organismes et des cellules stressées.

Par conséquent, l'ABR mettrait en jeu une réponse immunitaire médiée par les cellules T contre les antigènes de *Streptococcus oralis* avec également la présence d'anticorps contre cette bactérie qui pourrait aussi reconnaître une protéine de choc thermique mitochondriale humaine, ce qui entrainerait la destruction de la muqueuse buccale. (9) (22) (23)

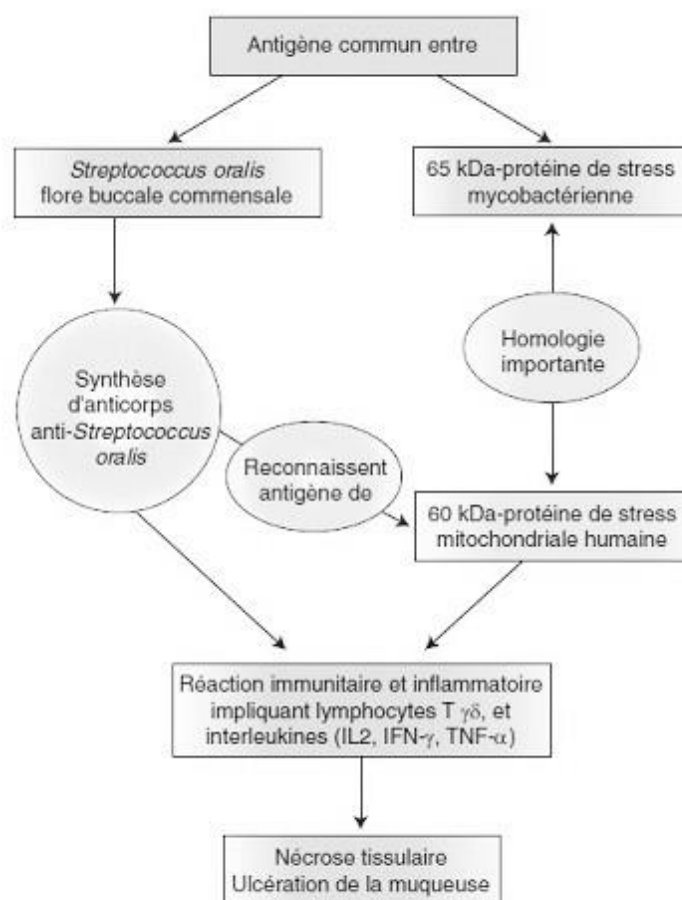


Figure 10 : Hypothèse sur l'étiologie des aphtes (9)

2- Une origine virale

Plusieurs virus ont été soupçonnés d'avoir un lien avec les ABR. Il s'agit notamment du papillomavirus (HPV), du virus herpès simplex (HSV), du virus Epstein-Barr (EBV), du cytomegalovirus (CMV), de l'herpès virus 8 (HHV-8) et du virus de l'immunodéficience humaine (VIH). A noter que les virus HSV, CMV, EVB et HHV-8 appartiennent à la même famille de virus : les Herpesviridae. (24)

Certains chercheurs ont également isolé des adénovirus des lésions aphteuses mais aucun anticorps n'a été mis en évidence contre ces adénovirus. Les adénovirus sont des organismes ubiquitaires et cette hypothèse nécessite davantage de recherches.

D'autre part, certaines études ont mis en évidence l'ADN de l'HSV (herpès simplex virus) dans des biopsies d'aphtes chez des patients souffrant d'ABR. L'ADN aurait été retrouvé au niveau de la muqueuse buccale et dans les cellules mononuclées du sang périphérique. Il semblerait qu'il s'agisse plutôt d'une excrétion virale « normale » que la cause directe de l'ABR. Par ailleurs, d'autres chercheurs n'ont pas réussi à détecter les antigènes de l'HSV dans les biopsies et n'ont pas su mettre en culture le virus. Il se pourrait que cet HSV, en état de dormance dans l'organisme, soit réactivé par la dérégulation du système immunitaire chez les patients ayant des ABR.

De plus, une étude soutient l'hypothèse que les aphtes « mineurs » seraient associés à une réactivation du virus de la varicelle (VZV) et/ou du cytomégalovirus (CMV). Il y aurait également des concentrations plus importantes d'IgM contre ces deux virus chez des patients souffrant d'ABR par rapport à des groupes témoins. (25)

3- Anomalies inflammatoires

Le développement des aphtes serait en lien avec une réaction immunologique dirigée contre la muqueuse buccale. Il s'agirait d'une réaction en cascade de cytokines, responsable du climat inflammatoire. Le système immunitaire serait perturbé à cause de certains facteurs déclenchants d'origine virale ou bactérienne ou encore d'un stress (vu précédemment). L'hypothèse d'un phénomène d'auto-immunisation a souvent été évoquée.

a) Rappel sur la réponse immunitaire

On distingue deux types de réponse immunitaire : la réponse innée et la réponse adaptative (à médiation humorale et/ou cellulaire). Ces deux types de réponse immunitaire seraient impliqués dans l'étiologie des ABR.

- Immunité innée

L'immunité innée constitue la première ligne de défense contre les microorganismes. Elle comprend différentes barrières (physique, microbiologique, physiologique, immunologique) empêchant l'entrée des pathogènes. Elle met aussi en jeu différents acteurs cellulaires (comme par exemple les cellules dendritiques) qui vont reconnaître l'agent pathogène par l'intermédiaire de différents récepteurs présents à leur surface (PRR) et qui vont émettre un signal de danger. Certaines cellules comme les polynucléaires neutrophiles, les macrophages vont alors pouvoir phagocyter et éliminer ces pathogènes. De même, les cellules NK (*natural killer*) vont pouvoir lyser les cellules infectées par un virus. D'autres éléments solubles comme le système du complément vont permettre de lyser les agents pathogènes, d'éliminer des complexes immuns et d'amplifier la réponse inflammatoire.

- Immunité adaptative

L'immunité adaptative qui survient plus tardivement permet d'induire une réponse spécifique contre un antigène et d'activer une mémoire immunitaire. Les cellules impliquées dans cette immunité sont principalement les lymphocytes : T pour l'immunité à médiation cellulaire, B pour l'immunité à médiation humorale. Les cellules présentatrices de l'antigène (CPA) par l'intermédiaire du système HLA (*Human Leucocyte Antigen*) peuvent présenter un antigène aux Lc (*lymphocytes*) T CD4 inducteurs qui vont orchestrer la réponse immunitaire et qui vont activer les Lc T CD8 cytotoxiques et les Lc B qui vont produire des anticorps. Une véritable coopération cellulaire s'installe par la transmission de cette information antigénique mais aussi grâce à l'interaction entre des molécules d'adhésion membranaires et par la libération de cytokines.

- Cytokines

Les cytokines sont des protéines ou glycoprotéines de faible poids moléculaire sécrétées par certaines cellules afin de transmettre des signaux. Elles sont impliquées dans la réponse immunitaire et l'inflammation. On distingue plusieurs groupes : les interleukines (IL), les chimiokines, les TNF (*Tumor necrosis factor*), les IFN (*interféron*)...

Le rôle des cytokines dans l'immunité adaptative est d'orienter le profil des lymphocytes qui seront dirigés soit vers un profil Th1, Th2, Th3 ou encore Th17 permettant ainsi de réguler la réponse immunitaire.

Le profil Th1 oriente vers une immunité cellulaire qui permet de se défendre contre des pathogènes intracellulaires (virus, bactéries), des tumeurs mais qui est aussi impliqué dans l'auto-immunité. Les acteurs principaux de cette immunité sont : les Lc T CD4+, Lc T CD8+ et les Lc NK. Les cytokines mises en jeu sont principalement l'IL-2, l'IL-12, le TNF α et l'IFN γ . On observe également une production d'IgG.

Le profil Th2 oriente vers une réponse immunitaire humorale aboutissant à la production d'Ig qui permet de se défendre contre des pathogènes extracellulaires et de neutraliser les toxines. Les cytokines retrouvées sont l'IL-4, l'IL-5, l'IL-10 et l'IL-13. Ce profil est donc plutôt anti-inflammatoire et on retrouve notamment la production d'IgE impliquée dans les phénomènes d'allergie.

Les profils Th3 et Tr comprennent les lymphocytes dit « régulateurs » qui ont une importance dans les pathologies inflammatoires chroniques car ils peuvent inhiber les profils Th1 et Th2 et produire des cytokines régulatrices : l'IL-10 et le TGF β qui permettent de contrôler une réponse immunitaire excessive. (26)

Le profil Th 17 a un rôle dans les processus inflammatoires au niveau de la surface des muqueuses et sert de défense contre les bactéries et les champignons. Les cellules Th17 produisent l'IL-17, l'IL-21 et 22. (27)

- Système HLA

Le système HLA (*Human Leucocyte Antigens*) permet la présentation de l'antigène aux lymphocytes T. Les gènes codant pour ces molécules HLA sont situés sur le bras court du chromosome 6 et on distingue deux grands groupes :

- Le système HLA de classe I : HLA-A, HLA-B, HLA-C
- Le système HLA de classe II : HLA-DR, HLA-DQ, HLA-DP

Il s'agit de glycoprotéines retrouvées dans les membranes des cellules. Les molécules du HLA de classe I sont ubiquitaires et prennent en charge des peptides endogènes qu'elles vont présenter aux Lc T CD8. D'un autre côté, les molécules de

l'HLA de classe II, retrouvées principalement sur des cellules spécialisées : les CPA (cellules dendritiques, macrophages, Lc B), vont prendre en charge des peptides exogènes et les présenter aux Lc T CD4. Une variation de ces molécules HLA peut modifier la présentation de l'antigène aux cellules de l'immunité et peut donc modifier la réponse immunitaire. Ainsi, il existe un lien entre le système HLA et certaines maladies auto-immunes. Par exemple, un patient qui exprime le HLA-DQ2 ou HLA-DQ8 a plus de risque de développer une maladie cœliaque. De même, les patients qui expriment l'HLA-B51 ont plus de risque de développer une maladie de Behçet.

b) Anomalies inflammatoires au niveau des aphtes et du sang circulant

- Prépondérance du profil Th1

Dans les ABR, les auteurs suggèrent que le profil Th1 jouerait un rôle crucial dans leur développement. Une augmentation des cytokines de ce profil Th1 a été observée. L'augmentation de la production d'IL-2, de TNF α et d'IFN γ par les cellules mononuclées du sang périphérique pendant la phase aiguë et en période de rémission le confirme. De même, on a constaté une diminution de la production d'IL-10 et de TGF β . Il y aurait donc un déséquilibre dans la production de cytokines pro et anti-inflammatoire qui pourrait expliquer le phénomène d'auto-immunisation chez une personne atteinte d'ABR. Cette prédominance du profil Th1 est également observée dans d'autres pathologies auto-immunes : la maladie de Crohn, la maladie cœliaque et le syndrome de Marshall.

Le profil Th17 semble également être présent puisqu'une étude a montré qu'il y avait un taux important d'IL-17 dans le sérum des patients atteints d'ABR. (28)

- Diminution du nombre de cellules T « régulatrices »

D'autres cellules T « régulatrices » CD4+CD25+, exercent un effet immunosuppresseur par contact direct avec une autre cellule. Leur rôle est de créer une tolérance vis-à-vis d'un antigène et d'empêcher le développement d'une réponse immunitaire dans un contexte inflammatoire. Ces cellules T « régulatrices » ont été retrouvées en quantité inférieure chez des patients présentant une ABR, ceci renforce donc l'environnement inflammatoire présent chez une personne souffrant d'aphtose. (29)

- Augmentation du nombre de lymphocytes T $\gamma\delta$

Un autre type de lymphocytes : les lymphocytes T $\gamma\delta$ ont été retrouvés en concentration plus importante au niveau de la muqueuse buccale. Ces lymphocytes produisent de l'IL-2 et possèdent des propriétés cytotoxiques leur permettant de détruire des cellules infectées par des virus par le mécanisme de cytotoxicité cellulaire anticorps-dépendant. Ils jouent un rôle également dans la croissance des épithéliums. Néanmoins le rôle de ces lymphocytes dans le développement de l'aphte n'est pas connu. *In vitro*, des études ont montré que les leucocytes du sang périphérique chez des patients souffrant d'ABR auraient une cytotoxicité augmentée contre l'épithélium de la muqueuse orale.

- Déséquilibre du ratio Lc T CD8+/CD4+

En ce qui concerne les lymphocytes, on a observé dans le sang périphérique des patients ayant une ABR, une augmentation des Lc T CD8+ et/ou une diminution des Lc T CD4+ créant un déséquilibre dans le ratio Lc T CD8+/CD4+. Lors de la phase pré-ulcéralive, il y aurait un infiltrat de cellules mononuclées constitué de lymphocytes LGL (large granular lymphocytes) et de Lc T CD4+. En phase ulcéreuse, il y aurait une diminution de ces cellules mononuclées et apparition de Lc T suppresseurs cytotoxiques CD4+. Puis, en phase de guérison les Lc T CD4+ remplaceraient les Lc T CD4+ suppresseurs cytotoxiques. L'agrégation des lymphocytes est médiée par des molécules d'adhésion (ICAM-1 et LFA-3) dont les concentrations seraient augmentées au niveau des lésions. L'expression d'ICAM-1 au niveau des capillaires et des veinules sous-muqueux suggère un contrôle dans le trafic des lymphocytes et celle de LFA-3 implique une activation des cellules T.

- Hyperactivation des neutrophiles et du système du complément

L'immunité innée joue un rôle important dans la défense contre les pathogènes et contrôle, module la réponse immunitaire adaptative. Les polynucléaires neutrophiles (PN) sont des composants fondamentaux de cette immunité innée de par la phagocytose, le développement de processus auto-immuns et la promotion d'une réponse immunitaire adaptative. Ils font partie de la première ligne de défense contre les micro-organismes. Certains médiateurs inflammatoires (TNF, compléments, LPS...) peuvent amorcer ces PN en renforçant l'adhésion, le métabolisme oxydatif, la phagocytose et la dégranulation. Il semblerait que l'adhérence des PN, la production

d'espèce réactive de l'oxygène (ROS) et celle de fMLP (peptide stimulant les neutrophiles) soient augmentées. De même, le taux de production d'antioxydants serait diminué.

D'autre part, certains éléments du complément comme le C3a, C5a C3b et MBL (*mannose-binding lectin*) sont habilités à activer les PN. Or, ces éléments seraient augmentés dans le sérum des patients qui ont des ABR. Le taux sérique de complément C9 est également augmenté chez certains patients ainsi que celui de la $\beta 2$ microglobuline, ceci constitue probablement un marqueur non spécifique de l'inflammation.

L'amorçage des PN et l'activation du système du complément peuvent être responsables de l'induction de la production de cytokines pro-inflammatoires et de l'activation d'une réponse immunitaire adaptative. Cependant, on ne sait pas si l'activation de ces PN ou du complément est une cause ou une conséquence de la pathologie.

- Augmentation du nombre de cellules NK

D'autres médiateurs inflammatoires ont été trouvés dans les lésions aphteuses comme la présence de cellules NK activées par l'IL-2 dont l'activité est augmentée durant la phase active de l'ABR et diminuée pendant la phase de rémission. D'autres études n'ont en revanche pas réussi à montrer de différence entre les témoins et les patients atteints d'ABR. (14) (30) (31)

- Rôle de l'HSP27

Les HSP sont habituellement rencontrées dans toutes les cellules de l'organisme et ont une fonction protectrice contre le stress, les infections virales et bactériennes. Elles empêcheraient l'expression de cytokines pro-inflammatoires en bloquant l'activation du NFkB et la voie MAP-kinase. Les HSP sont regroupées en famille en fonction de leur séquence d'acides aminés et de leur poids moléculaire. Une étude portée sur l'HSP 27 a montré que son expression était diminuée chez les patients présentant des ABR. Or, l'HSP 27 pourrait induire l'expression d'IL-10 qui inhiberait la réponse immunitaire de type Th1. De ce fait, si la concentration d'HSP diminue, on diminuerait également la production d'IL-10 et on orienterait le profil inflammatoire vers un profil Th1. (32)

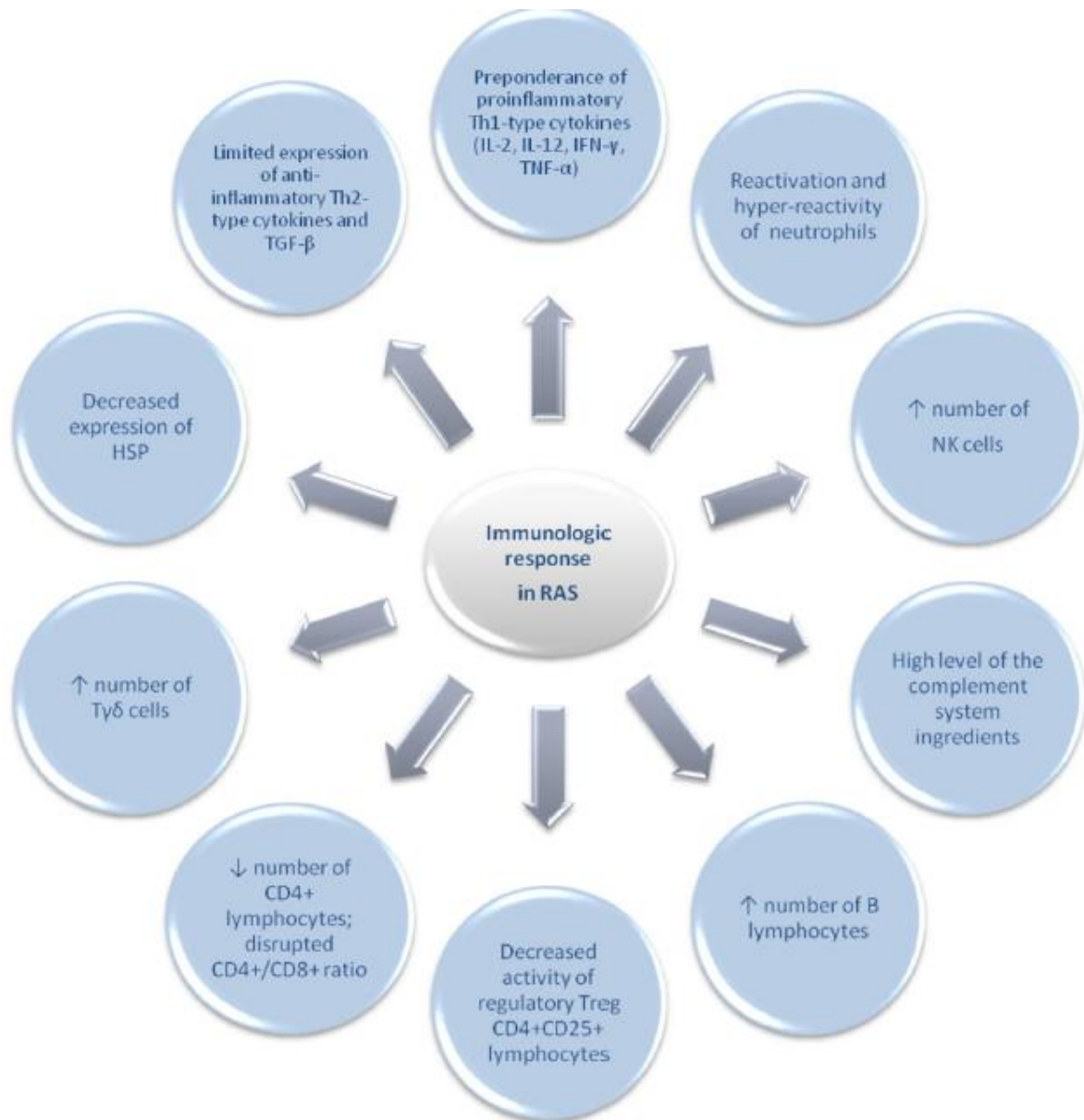


Figure 11 : Réponse immunologique dans l'ABR (31)

4- Théorie du défaut d'élimination

Selon le Docteur Jean Seignalet, plusieurs pathologies multifactorielles (incluant des facteurs génétiques et environnementaux) auraient pour cause l'alimentation moderne. Certaines enzymes de notre organisme ne parviendraient pas à bien digérer certains aliments, le tout associé à une hyperperméabilité de l'intestin grêle conduirait au développement des pathologies.

Nous disposerions d'un capital enzymatique, propre à chacun, variable en fonction des individus qui se révélerait déficient qualitativement ce qui prédisposerait au développement de maladies. L'alimentation moderne, des molécules bactériennes, le

tabac, les médicaments, la pollution ou encore les pesticides...pourraient être responsables de l'altération de ces enzymes.

L'intestin grêle, organe qualifié aujourd'hui de 2^{ème} cerveau par de nombreux auteurs, constituerait un organe clé dans le développement des maladies. Il est considéré comme un filtre puisque c'est là que s'effectue majoritairement l'absorption des aliments et d'autres substances comme les médicaments. L'étanchéité n'est pas sans défaut, puisque certaines macromolécules parviennent à traverser. Pour autant, on n'observe pas forcément de réponse immunitaire, il existe donc un phénomène de tolérance appelée « tolérance orale ». L'intestin est également un organe de défense puisqu'on y retrouve de nombreux lymphocytes B, T, des macrophages et de nombreuses IgA retrouvés dans les follicules lymphoïdes et les plaques de Peyer qui permettent une protection contre des agents pathogènes. Certains facteurs (identiques à ceux responsables de l'altération des enzymes) pourraient détruire les entérocytes et leurs jonctions, atrophier les villosités et rendre cet intestin plus perméable. De ce fait, certaines molécules nocives se retrouveraient dans la circulation générale, se nicheraient dans certains tissus et organes et déclencheraient une réponse inflammatoire ce qui favoriserait le développement de maladies.

L'organisme va réagir et va devoir prendre en charge ces molécules délétères et tenter de les éliminer. En ce sens, l'auteur distingue trois types de mécanismes pathologiques :

- Pathologies dites auto-immunes avec déclenchement d'une réponse inflammatoire.
- Pathologies d'encrassage dans lesquelles ces molécules nocives vont venir perturber le fonctionnement des cellules.
- Pathologies d'élimination : l'organisme va tenter d'éliminer ces molécules par différentes voies.

Concernant les aphtes, la théorie du Docteur Jean Seignalet est qu'ils font partie de ces pathologies d'élimination.

L'organisme absorberait des substances nocives par différentes voies d'entrée comme les poumons mais surtout par l'intestin (déchets d'origine alimentaire). En procédant à diverses réactions, il parviendrait à les éliminer mais certaines subsisteraient (molécules de Maillard, nitrosamines...). L'auteur souligne le rôle prépondérant des leucocytes dans l'expulsion de ces déchets. En effet, les polynucléaires neutrophiles ainsi que les macrophages, reconnus pour leur rôle dans la lutte contre des agents infectieux, sont également capables, par leur capacité à phagocyter, d'expulser des macromolécules indésirables. Ils peuvent également produire des cytokines qui vont, à leur tour, activer d'autres médiateurs inflammatoires comme les lymphocytes T et B.

Dans l'aphtose, il se pourrait que les polynucléaires neutrophiles acheminent les déchets de l'organisme au niveau central de l'ulcération puis meurent. Cette élimination par la muqueuse buccale de différentes molécules (ADN bactérien, molécules de Maillard, lipides, glucides...) pourrait s'expliquer par le fait que les enzymes humaines ne parviennent pas à les dégrader et ce serait donc les leucocytes qui seraient chargés de les transporter et de les amener vers l'extérieur. Le nombre important de leucocytes serait à l'origine de l'inflammation.

En résumé, un défaut ou un excès d'élimination des substances toxiques par l'organisme engendrerait une production importante de leucocytes et créerait un environnement inflammatoire. Ainsi, plusieurs pathologies inflammatoires pourraient être en lien avec ce défaut d'élimination : maladie de Crohn au niveau de l'intestin, maladie de Behçet et les aphtes au niveau des muqueuses. (21)

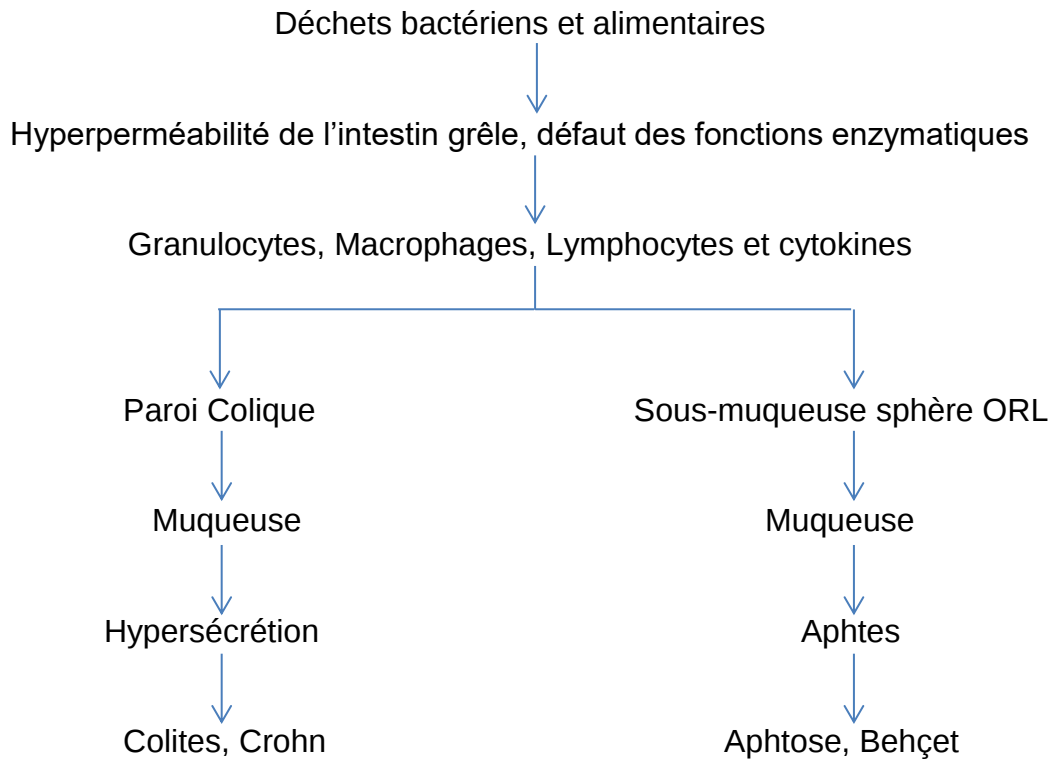


Figure 12 : Hypothèse étiologique des aphtes (21)

B) Facteurs prédisposants

Bien que l'origine des ABR ne soit pas connue, plusieurs facteurs locaux, systémiques, allergiques, nutritionnels et microbiens ont été mis en évidence. Des médicaments comme certains immunosuppresseurs ont été également associés aux aphtoses buccales récurrentes.

1- Les facteurs génétiques

Dans les études épidémiologiques, le caractère héréditaire de la pathologie a été rapporté chez 24 à 46% des sujets. Par exemple, le risque de présenter une ABR est augmenté si les deux parents sont atteints. Ce risque est plus important chez des jumeaux monozygotes par rapport aux jumeaux dizygotes.

La transmission de certains polymorphismes génétiques (codant pour des cytokines pro-inflammatoires) joue un rôle dans la formation des aphtes et prédispose les membres de la famille. Cela concerne en particulier les interleukines (IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-12), l'IFN γ , et le TNF α . On a en effet observé une augmentation de l'ARNm associé à l'IL-2, l'IFN et au TNF et une diminution de

l'ARNm de l'IL-10. L'augmentation des concentrations de ces cytokines renforce l'hypothèse d'une réponse immunitaire de type Th-1 dans les ABR.

Certaines études se sont intéressées au polymorphisme du gène codant pour l'enzyme NOS (oxyde nitrique synthase) dans le développement des ABR et ont montré un lien entre différents polymorphismes de ce gène et l'apparition d'ABR. Cette enzyme NOS permet de produire du monoxyde d'azote (NO). Ce dernier stimule une autre enzyme : la guanylate cyclase soluble qui permet la conversion du GTP en GMPc; composant nécessaire à la relaxation des muscles de la bouche et à la vasodilatation. Il inhibe également l'agrégation plaquettaire et l'adhésion des monocytes. Un déficit en NO pourrait ainsi expliquer les désordres de l'endothélium et les complications thrombo-emboliques retrouvés dans la formation des aphtes.

D'autres recherches rapportent une corrélation entre certains haplotypes HLA et l'augmentation du risque d'ABR. Le rôle de l'HLA est de présenter l'antigène aux lymphocytes T. L'antigène doit être conjugué à une cellule présentatrice de l'antigène pour être reconnu par les lymphocytes T et ainsi stimuler la réponse immunitaire. Une variation au niveau de ce système HLA pourrait donc modifier la présentation de l'antigène et modifier la réponse immunitaire. Chez les patients atteints d'ABR, on a constaté une augmentation de l'HLA-A33, B-35, B-81, B-12, DR-7 et DR-5 et une faible incidence de l'HLA-B5 et DR-4. Néanmoins, les études réalisées sur les systèmes d'histocompatibilité ont été faites sur différents groupes et sur différentes ethnies d'où la possibilité de variations dans l'interprétation des résultats. (31) (33)

2- Les facteurs environnementaux

a) Les facteurs locaux

Les traumatismes au niveau de la muqueuse buccale pourraient être à l'origine des aphtes. Par exemple, le brossage des dents, un acte chirurgical, le port de prothèse, ou encore la mastication pourraient être à l'origine de l'apparition d'un aphte. En effet, le traumatisme induit un œdème, une inflammation cellulaire et une augmentation de la viscosité de la muqueuse extracellulaire.

Certaines modifications dans la composition de la salive comme : le pH, une augmentation de la concentration du cortisol provoquée par un stress pourrait être en corrélation avec la survenue d'un aphte. (1) (34) (35)

b) Le stress

Plusieurs études suggèrent que certaines perturbations psychologiques comme le stress ou l'anxiété pourraient jouer un rôle dans l'apparition des ABR. Certaines d'entre elles se sont penchées sur la mesure du cortisol et ont pu constater une augmentation du cortisol dans les urines, le sérum et la salive chez des personnes présentant des ABR. En outre, le cortisol, « hormone du stress », influence le métabolisme, la réponse immunitaire et vasculaire et intervient également dans les pathologies inflammatoires auto-immunes. (36)

Le stress mental (par exemple le décès d'un proche) et le stress physique (traumatisme ou maladie physique) seraient associés au développement des ABR avec une influence plus importante du stress mental. Ce stress aurait un impact sur la survenue des ABR et non sur la durée de l'affection. Cet exemple se démontre également avec l'augmentation de la fréquence des aphtes chez les étudiants pendant la période des examens. (2) (37)

Enfin, une étude portant sur le polymorphisme du gène codant pour le transporteur de la sérotonine montre que les patients présentant des ABR ont tendance à présenter un polymorphisme associé à un profil anxieux. (38)

c) Le manque de sommeil

Le manque de sommeil est probablement responsable de désordre au niveau du système immunitaire et de troubles mentaux. Les personnes souffrant de pathologies mentales ou qui ont un affaiblissement de leur système immunitaire sont sujets aux ABR. De plus, la sécrétion de certaines hormones comme l'hormone de croissance (GH), le cortisol, l'hormone corticotrope (ACTH) dépend du rythme du sommeil. Vers 23H (heure habituelle du coucher), le pic de sécrétion de GH débute et dure pendant plusieurs heures. Cette sécrétion de GH a une influence sur la prolifération des fibroblastes, la migration des kératinocytes et sur la différenciation des cellules T. Ainsi, une diminution de la sécrétion de GH pourrait favoriser la survenue d'ABR et retarder la guérison.

Une étude a ainsi montré que se coucher tard constituait un facteur de risque de survenue d'ABR et que se coucher pendant une longue période après 23H donnait des ulcères plus sévères, plus fréquents et de plus grande taille. (39)

d) Le tabac

Le tabac et plus précisément la nicotine aurait un rôle protecteur sur l'apparition des aphtes : l'incidence des aphtoses buccales récidivantes est plus faible chez les personnes qui fument par rapport aux personnes non-fumeuses. Par ailleurs, il a été suggéré que le tabac augmentait la kératinisation de la muqueuse buccale, ce qui la rendrait moins sensible aux ulcérations.

La nicotine se lie aux récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine. Cette liaison entraîne une diminution de la libération de $\text{TNF}\alpha$, d' $\text{IL-1}\beta$ et d' IL-6 par les macrophages et une augmentation des cytokines anti-inflammatoires comme l' IL-10 . Ainsi, la nicotine et ses métabolites peuvent provoquer une immunosuppression entraînant une diminution de la réponse inflammatoire et empêchant l'apparition des ABR. A noter également que d'autres composants comme le goudron peuvent également supprimer la synthèse d' $\text{IL-1}\beta$, d' IL-2 et de $\text{TNF}\alpha$. (40)

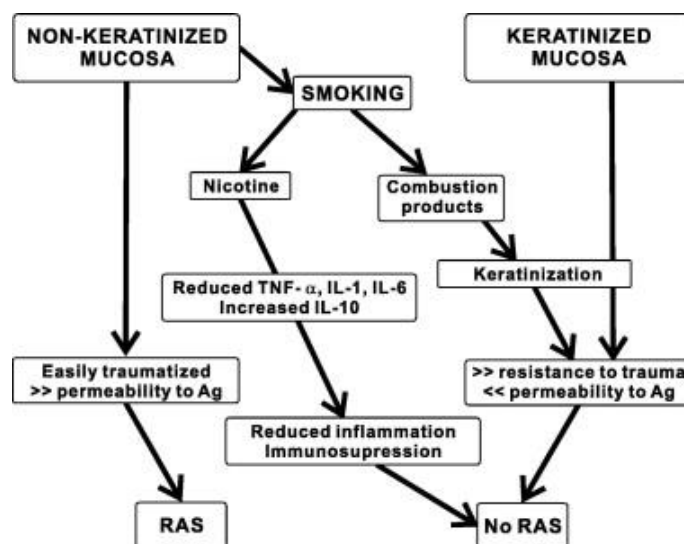


Figure 13 : Rôle du tabac dans l'ABR (40)

Ensuite, il a été rapporté que les personnes qui arrêtaient de fumer et qui utilisaient des substituts nicotiniques développaient moins d'aphtes que ceux qui n'en n'utilisaient pas.

D'autre part, certaines publications avancent le fait que les fumeurs seraient moins stressés psychologiquement et par conséquent développeraient moins d'aphtes.

Néanmoins, l'effet protecteur de la nicotine n'apparaîtrait que si la consommation de tabac est importante ou alors si la période de consommation est assez longue. (41)

e) Le lauryl sulfate de sodium (LSS)

Le rôle du LSS dans la survenue des ABR a été discuté. Ce composé est un détergent et tensioactif classiquement retrouvé dans les dentifrices et exerce une action antimicrobienne. Il aide aussi à la diffusion du dentifrice à travers la bouche et créer une sensation de propreté. Il rongerait la muqueuse buccale et réduirait donc les propriétés protectrices de l'épithélium buccal. Il détruirait la mucine (principal constituant du mucus) en dénaturant les glycoprotéines exposant ainsi l'épithélium sous-jacent et augmenterait donc l'incidence des ABR.

Une étude a montré qu'un dentifrice sans LSS ne réduirait pas le nombre d'ulcères ni les épisodes de survenue mais accélérerait le processus de guérison et de cicatrisation et diminuerait la douleur, ce qui pourrait améliorer la qualité de vie des patients au quotidien. (42)

3- Les facteurs physiologiques et/ou pathologiques

a) Les facteurs hormonaux

Il semblerait que les hormones sexuelles féminines (œstrogène et progestérone) joueraient un rôle dans l'apparition des ABR. Au niveau du cycle menstruel, les poussées apparaîtraient davantage durant la phase lutéale (7 jours après l'ovulation) surtout chez les femmes qui ont des ABR sévères. Cependant certaines études épidémiologiques n'ont pas réussi à prouver ce lien. Pour autant, on a observé une amélioration de la pathologie chez les femmes qui étaient sous contraception hormonale ou pendant la grossesse (tolérance immunitaire ?). Si le lien existe entre les ABR et le cycle menstruel, il pourrait s'expliquer par la faible production d'œstrogène pendant la phase prémenstruelle et la faible kératinisation de la muqueuse buccale pouvant rendre cette muqueuse plus susceptible aux traumatismes. (1) (3) (43)

b) Hypersensibilité alimentaire

D'un côté, certaines études indiquent que la survenue des ABR est associée à certains aliments : lait de vache, gluten, chocolat, noix, fromage. Il y aurait également un lien avec la consommation de figues, de tomates, de vinaigre, de citrons, d'ananas, et de farine de blé. D'un autre côté, une publication avance que les habitudes alimentaires n'auraient pas un rôle important dans le développement des ABR mais pourrait jouer un rôle dans leur pathogénie en induisant une hypersensibilité ou une déficience en certains minéraux ou en certaines vitamines. (44)

Certains aliments pourraient donc favoriser la survenue des aphtes ou aggraver les poussées. De ce fait, un régime d'éviction est à conseiller pour ces aliments. Parmi les produits à éviter on peut citer : le fromage à pâte dure (gruyère, cantal, parmesan), les fruits secs (noix, noisettes, cacahuètes), les fruits crus non pelés (tomates, raisins). Le mécanisme mis en jeu dans cette hypersensibilité alimentaire serait d'origine non immunologique. (4)

c) Déficience nutritionnelle

Des carences nutritionnelles en particulier en : fer, folates, vitamines B1, B2, B6, B12, et en zinc pourraient expliquer certains cas d'aphtoses.

Le zinc a un rôle de cofacteur pour plus de 3 000 protéines et participe à certains mécanismes moléculaires. Une carence en zinc entraîne des anomalies multiples et participe au développement de maladies des muqueuses. Un retard de croissance, un hypogonadisme masculin, un retard de cicatrisation, des modifications cutanées peuvent être observées en cas de carence. De faibles concentrations en zinc ont été retrouvées chez les patients souffrant d'ABR. Ainsi, ces faibles concentrations prédisposeraient au développement d'un ulcère. Une étude a montré qu'en administrant 220 mg de sulfate de zinc par jour pendant un mois à des personnes souffrant d'ABR, le nombre d'aphtes avait diminué et ces personnes n'avaient plus eu d'aphtes pendant trois mois. (45) (46)

Des carences en fer peuvent causer des anémies microcytaires. De même, des carences en vitamines B12 et en acide folique peuvent mener à des anémies macrocytaires. Les patients souffrant d'ABR et d'anémie réduisent la capacité du sang à transporter de l'oxygène jusque la muqueuse buccale ce qui entraîne une

atrophie de cette dernière. De plus, le fer est essentiel au fonctionnement des cellules épithéliales de la cavité buccale tandis que la vitamine B12 et les folates jouent un rôle important dans la synthèse de l'ADN et dans la division cellulaire. Une atrophie de cet épithélium pourrait donc expliquer pourquoi certains patients ayant des déficiences hématologiques (fer, folates, vitamines B12) sont sujets aux ABR.

En outre, un taux élevé d'homocystéine dans le sang a également été observé chez des patients souffrant d'ABR. Ce taux important entraîne une fréquence élevée de thrombose dans les artérioles qui alimentent les cellules épithéliales de la muqueuse buccale ainsi qu'un stress oxydatif et provoque donc une détérioration de l'épithélium pouvant mener l'ulcération. A noter que la vitamine B12 et l'acide folique sont nécessaires à la transformation de l'homocystéine en méthionine, une carence en ces vitamines serait donc à l'origine d'une augmentation de la concentration d'homocystéine. (47)

Une supplémentation en vitamine B12 et en folate pourrait être utile dans prévention des épisodes d'ABR. Une étude randomisée en double aveugle a été réalisée sur des patients atteints d'ABR à qui on a donné 1 mg de vitamine B12 en sublinguale pendant 6 mois. Le résultat de cette étude est qu'on a pu observer une disparition totale des aphtes chez 74% des patients contre 32% chez les témoins. (48) (49)

D'un autre côté, une autre étude randomisée en double aveugle n'a pas montré de diminution du nombre et de la durée de l'ABR après une supplémentation journalière en vitamines (A, B1, B2, B3, B5, B6, B9, B12, C, D and E). (50)

La vitamine B12 est retrouvée dans l'alimentation en particulier dans les protéines animales (crustacés, foie, viande) et la vitamine B9 est également retrouvée dans les protéines animales mais aussi dans les légumes et les fruits crus.

d) *Helicobacter Pylori*

Helicobacter Pylori est une bactérie à Gram négatif, micro-aérophile qui colonise la muqueuse gastrique. C'est une bactérie qui est notamment impliquée dans la survenue d'ulcères gastriques, du lymphome du MALT et du cancer de l'estomac. Plusieurs études tentent de prouver son implication dans les ABR mais aucun résultat précis ne semble ressortir. La bactérie pourrait être occasionnellement

présente dans les lésions et son éradication pourrait améliorer l'évolution clinique par un mécanisme encore inconnu.

Une hypothèse a aussi été émise sur la corrélation entre les taux de vitamine B12 et la bactérie : l'éradication de la bactérie chez des patients atteints d'ABR pourrait être corrélée à une augmentation des taux de vitamine B12 et une diminution des ulcères. (51)

De ce fait, certains auteurs pensent que la bactérie pourrait être responsable d'une anémie. Une antibiothérapie et un retour à des valeurs hématologiques normales amèneraient à une diminution du nombre d'aphtes, de leur taille et une diminution des récurrences. (52)

e) Médicaments impliqués

- Le Nicorandil

Le Nicorandil est un anti-angoreux vasodilatateur utilisé en prophylaxie de la crise d'angor. Il active l'ouverture de canaux potassiques entraînant une vasodilatation et augmente le taux de GMPc intracellulaire entraînant un relâchement des muscles lisses dans le territoire veineux. Ce médicament est responsable d'ulcérations ou d'aphtes buccaux avec une prévalence estimée à 5%. L'imputabilité dans la survenue de cet effet indésirable est assez forte. Il n'y a cependant pas de conclusion sur le diagnostic réel d'aphte, le terme d'ulcération douloureuse semble alors plus approprié car il englobe les ulcérations et les aphtes. En outre, des doses élevées du médicament (rapportées au poids du malade) sont nécessaires pour que l'aphte survienne, ce qui laisse penser qu'il s'agit d'une réaction de type toxique plutôt qu'un phénomène immuno-allergique. Pourtant, la présence de lésions de vasculite leucoctyoblastique serait en faveur d'une réaction d'hypersensibilité.

De plus, le Nicorandil est métabolisé en acide nicotinique qui est un métabolite inactif. Or, l'acide nicotinique est retrouvé dans le tabac qui est reconnu comme un facteur protecteur. On peut donc supposer qu'il y ait une mauvaise métabolisation du Nicorandil en acide nicotinique « protecteur » contre les aphtes. (53)

- Les bêta bloquants

Les bêta-bloquants utilisés notamment dans l'insuffisance cardiaque et dans l'hypertension-artérielle pourraient également avoir un rôle dans l'apparition des aphtes. (54)

- Les AINS

Parmi les anti-inflammatoires non stéroïdiens, ce serait principalement ceux du groupe des arylcarboxyliques qui seraient responsables des ulcères buccaux. Le Flurbiprofène, dérivé de l'acide propionique, aurait provoqué des ulcères buccaux et génitaux après un an d'utilisation dans une étude de cas. L'arrêt du médicament aurait entraîné une amélioration des ulcères buccaux et une disparition des ulcères génitaux. Le même effet aurait été observé avec le Diclofenac. Il est bien connu que les AINS provoquent à long terme des ulcères gastriques, probablement à cause de l'inhibition de la synthèse de prostaglandines, ce qui provoque une diminution de la production de mucus gastrique. Il est possible que l'ingestion d'AINS déclenche une vascularite menant à l'ulcération. (55)

De même, le Piroxicam (Felfène®, Brexin®) contenant des groupements thiols et l'acide fénamique (Nifluril®) seraient également imputés dans la genèse d'aphtes iatrogéniques. (56)

- L'Alendronate

L'Alendronate (Fosamax) est un médicament de la famille des bisphosphonates utilisé dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique. Ce médicament agit en inhibant l'activité des ostéoclastes sans effet direct sur la formation de l'os. Il réduit le risque de fractures vertébrales et de la hanche. Pour autant, les effets indésirables au niveau de la muqueuse des voies aéro-digestives sont bien connus avec notamment des œsophagites, des ulcérations œsophagiennes ou plus rarement des ostéonécroses de la mâchoire. Des cas d'ulcères buccaux ont été décrits dans la littérature en particulier au niveau du palais, de la langue et de la lèvre inférieure. Le mécanisme de toxicité n'est pas complètement élucidé et il semblerait qu'il s'agisse d'une toxicité par contact direct avec les muqueuses. Le terme «d'aphtes» n'est pas mentionné dans les publications mais on parle «d'ulcérations buccales». (57)

- Les immunosuppresseurs

Plus récemment, certains immunosuppresseurs comme le Sirolimus et les inhibiteurs de m-Tor, le Tocilizumab (TCZ) et les inhibiteurs d'IL-6 ont été décrits comme responsables de l'apparition d'aphtes. Concernant le Sirolimus, les effets semblent être dose-dépendants car les lésions disparaîtraient après une diminution de la dose. La cause du lien entre ces médicaments et les aphtes n'est pas connue même si l'immunosuppression semble être un facteur important.

Dans la littérature, deux cas d'ulcérations buccales récidivantes aphtoïdes ont été décrits après administration du TCZ. Un cas d'ulcérations intestinales a également été observé. Ce médicament est un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre le récepteur de l'interleukine 6 (IL-6) utilisé dans le traitement de rhumatismes inflammatoires. L'IL-6 est une cytokine pro-inflammatoire produite par les cellules synoviales et endothéliales, les lymphocytes T et B, les monocytes. Elle aurait un rôle dans le renouvellement des muqueuses et sa concentration serait augmentée chez des patients atteints d'ABR. Il est donc curieux de voir apparaître ces ulcérations sous un traitement qui empêche l'action d'une cytokine pro-inflammatoire. (58) (59)

D'autres médicaments pourraient être associés aux aphtoses buccales : le captopril, les sels d'or, le phénobarbital, l'hypochloride de sodium, le méthotrexate, certains antibiotiques (sulfamides, bêtalactamines, tétracyclines, rifamycine, quinolone), certains antiépileptiques (carbamazépine), la pentamidine (4). Néanmoins, des biais peuvent exister en ce qui concerne l'incrimination de ces médicaments car il pourrait s'agir d'ulcérations buccales qui ne soient pas des aphtes.

C) Pathologies systémiques associées

1- Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI)

La muqueuse intestinale et la muqueuse buccale partagent la même origine embryologique (endodermique), ce qui pourrait expliquer la relation entre les pathologies inflammatoires de l'intestin et l'aphtose chronique.

Les deux principales MICI sont la maladie de Crohn (MC) et la rectocolite hémorragique (RCH). La maladie de Crohn est une pathologie inflammatoire qui se caractérise par des diarrhées chroniques associées à des douleurs abdominales et un amaigrissement. Elle peut toucher l'ensemble du tube digestif (de la bouche à l'anus) mais surtout l'intestin et le colon. Les cytokines ont un rôle prépondérant dans la pathologie et on a observé dans la MC une prédominance du profil Th1 avec des taux élevés de TNF α , d'IFN γ , d'IL-2, d'IL-6 et d'IL-12. Les aphtes apparaissent chez 20 à 30% des patients souffrant d'une maladie de Crohn. Il reste quand même difficile de connaître le pourcentage exact car certaines poussées aphteuses pourraient être liées aux traitements. (60)

La rectocolite hémorragique se définit par des rectorragies, des diarrhées glaireuses, sanglantes et souvent afécales. Elle ne touche que le colon et le rectum. Le profil cytokinique est ici plus difficile à mettre en évidence avec une prédominance plutôt Th2 et on observe peu de TNF α et d'IFN γ mais davantage d'IL-4, 5 et 13.

Les ulcérations buccales décrites sont plus fréquentes dans la MC que dans la RCH et apparaissent plus souvent chez les enfants que chez les adultes. Il existe une controverse quant à la nature du lien entre les MICI et les ulcérations buccales. La pathogénie implique une réponse immunitaire inappropriée, un mécanisme de tolérance défectueux et un déséquilibre dans le microbiote. Ces ulcérations pourraient aussi refléter le déficit hématinique. Les aphtes décrits dans les MICI se présentent comme des ulcérations de forme ronde, superficielles entourées d'un halo érythémateux et d'une membrane fibrineuse. Ainsi, ils ne sont pas différents des aphtes retrouvés dans la population générale. Si les épisodes d'ABR deviennent fréquents et sévères ou s'ils apparaissent ou s'aggravent avant 10 ans ou après 30 ans, une pathologie inflammatoire systémique doit être suspectée sans pour autant qu'il y ait de symptômes intestinaux. Puisque ces lésions orales sont plus fréquentes chez les enfants et peuvent précéder une pathologie inflammatoire intestinale, une coordination entre les spécialistes de la cavité buccale et les gastro-entérologues est essentielle pour diagnostiquer au plus tôt la pathologie. (56) (62)

D'autre part, les MICI se caractérisent par une anomalie de régulation dans la réponse immunitaire avec une perturbation de la flore intestinale. Au niveau de l'intestin, il y aurait une diminution de la barrière épithéliale permettant le passage de

microorganismes et une perturbation de la réponse immunitaire innée favorisant le climat inflammatoire ainsi qu'un déséquilibre dans la balance immunitaire adaptative. (63)

2- La maladie cœliaque

La maladie cœliaque est une entéropathie qui touche essentiellement les parties hautes du tube digestif (duodénum et jéjunum) et qui résultent d'une intolérance au gluten chez des sujets prédisposés. Le gluten est un composé retrouvé dans différentes céréales : l'orge, le blé, l'avoine et le seigle. La maladie cœliaque est une pathologie auto-immune due à une réponse immunitaire inappropriée après ingestion de gliadine (composant du gluten). Cette réaction conduit à une atrophie des villosités au niveau de l'intestin et à une malabsorption des nutriments.

Plusieurs publications dans la littérature émettent l'hypothèse d'un lien entre les ABR et la maladie cœliaque. La prévalence de patients qui ont une ABR et une maladie cœliaque varie entre 18 et 20%. Ces patients présentent souvent un déficit en folates avec également une augmentation de la fréquence de l'HLA-DRw10 et HLA-DQw1. Une atrophie des villosités et une augmentation des lymphocytes intra-épithéliaux ont également été observées dans des biopsies du jéjunum chez des patients souffrant d'ABR. Ainsi, il a été suggéré qu'un nombre significatif de patients ayant des ABR puisse avoir une forme légère d'intolérance au gluten. De plus, on a retrouvé chez des patients atteints d'ABR, une élévation du taux d'anticorps anti-réticuline et/ou anti-gliadine qui sont habituellement retrouvés dans la maladie cœliaque. (23) (64) (65)

L'intérêt d'un traitement sans gluten dans l'ABR est discutable car il ne donne pas de bénéfice significatif. Parfois, des patients présentant des ABR sans signe clinique ni histologique de maladie cœliaque peuvent répondre à un régime sans gluten. Néanmoins, ce bénéfice peut être en lien avec un effet placebo et peut être difficile à mettre en place. (14)

3- L'infection par le VIH

Plusieurs épisodes d'ABR ont été rapportés chez des patients atteints du VIH dont le statut immunitaire est déficient. Ces épisodes d'ABR semblent d'ailleurs plus sévères

et plus douloureux chez ces patients, ce qui peut amener à une dysphagie voir une malnutrition et compromettre leur état de santé. Il s'agirait principalement d'aphtes géants et herpétiformes. De plus, le nombre de lésions par épisode est plus important quand le patient est au stade SIDA par rapport à celui qui se trouve en phase de primo-infection ou de latence, ce qui prouve que l'immunosuppression a un impact sur la sévérité des lésions (taux de lymphocytes T CD4+ <100mm³). On retrouverait davantage d'aphtes géants quand le nombre de Lc T CD4+ et CD8+ est diminué et lors de l'augmentation de l'inversion du ratio CD4+/CD8+ avec une augmentation relative du nombre de Lc T CD8+. Bien que l'ARN du VIH et des antigènes du VIH aient parfois été trouvés dans les macrophages situés à la base des ulcérations, il semblerait que leur origine soit donc immunologique. A noter qu'on retrouve souvent le terme d'ulcérations buccales et non pas d'aphtes. Le diagnostic d'ABR ne peut être établi qu'après avoir exclu une maladie d'origine virale, bactérienne ou fongique... (66) (67)

4- Les fièvres récurrentes auto-inflammatoires

Les fièvres récurrentes sont des maladies auto-inflammatoires liées à une altération de l'immunité innée conduisant à une production inappropriée d'IL-1 β .

a) La neutropénie cyclique idiopathique

La neutropénie cyclique est une affection rare marquée par une chute des polynucléaires neutrophiles tous les 21 à 28 jours avec une fièvre et des épisodes infectieux répétés associés à des aphtes.

b) Le syndrome PFAPA

Le syndrome PFAPA (Periodic Fever Aphthous stomatitis Pharyngitis Adenitis) ou syndrome de Marshall associe des épisodes de poussées fébriles (F) récidivant régulièrement à d'autres symptômes : aphtes buccaux (A), pharyngite (P) exsudative et adénopathies cervicales (A). Il s'agit de la fièvre périodique la plus fréquente avec 90% des cas qui se déclarent avant l'âge de 5 ans. L'état fébrile est caractérisé par sa périodicité : il dure entre 3 et 6 jours et récidive toutes les 3 à 8 semaines. Il est associé dans 70% des cas à une stomatite aphteuse avec principalement des aphtes mineurs. Ce syndrome évolue spontanément vers la guérison. Contrairement à la neutropénie cyclique, les examens biologiques sont normaux. En ce qui concerne la pathogénie, les chercheurs ont constaté une augmentation de la CRP, de l'IL-6 et de

l'IL-1 β . De plus, un profil Th1 avec une prédominance de TNF α , d'IFN γ et d'IL-6 a été observé. Une autre étude a également trouvé une augmentation du taux de monocytes et de neutrophiles. (68)

c) Le déficit en mévalonate kinase

Il s'agit d'une maladie autosomique récessive liée à des mutations du gène MVK codant pour la mévalonate kinase. La MVK est une enzyme qui intervient dans la synthèse du cholestérol et des isoprénoïdes. Il a été montré qu'un déficit en cette enzyme pourrait être à l'origine de maladies auto-inflammatoires avec une augmentation de la sécrétion d'IL-1 β . Le spectre clinique va du syndrome hyper-IgD à l'acidurie mévalonique. Le syndrome hyper IgD se caractérise par des épisodes de fièvre élevée qui durent entre 3 et 6 jours et survenant toutes les 2 à 8 semaines. Des aphtes buccaux sont associés dans 50% des cas. (4) (69)

5- Le MAGIC syndrome

Le MAGIC syndrome : « *Mouth and genital ulcers with inflamed cartilage* » est un syndrome qui associe des lésions aphtoïdes et génitales avec une inflammation du cartilage.

6- Le syndrome de Sweet

Il s'agit d'une dermatose aiguë du sujet jeune qui associe une fièvre et une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles. Il débute par un syndrome pseudo-grippal puis des signes cutanés apparaissent 1 à 3 semaines plus tard. L'atteinte buccale ou génitale se traduit par des lésions aphtoïdes ou des ulcérations.

7- La Maladie de Behçet

La maladie de Behçet est une pathologie inflammatoire chronique évoluant sur un mode de poussées et de rémissions. Sur le plan clinique, elle se manifeste par une aphtose buccale ou bucco-génitale, des lésions oculaires et cutanées. Le tractus gastro-intestinal, les articulations et les vaisseaux sont moins fréquemment touchés. Au niveau histologique, on observe une vasculite touchant les artères, les veines et les veinules. Histologiquement, on observe au niveau des lésions une infiltration lymphocytaire et monocyttaire périvasculaire.

Les ABR constituent un symptôme initial et sont présents chez pratiquement tous les patients à un moment donné dans la pathologie. De ce fait, ils constituent un critère majeur de diagnostic. Cette ABR peut d'ailleurs précéder pendant des années les autres signes cliniques surtout chez l'enfant. Un nombre important d'aphtes (supérieur à 6), apparus en même temps, de taille différente avec une localisation au niveau du voile du palais et de l'oropharynx serait en faveur de la maladie de Behçet. Ces aphtes peuvent se présenter sous les trois formes d'aphtoses : mineure, majeure ou herpétiforme.

On retrouve également des aphtes génitaux principalement chez la femme dans 80% des cas. On les observe au niveau de la vulve, de la muqueuse génitale, au creux inguinal ou encore au niveau du col chez la femme et au niveau du scrotum, du pénis et du creux inguinal chez l'homme. Ils peuvent être douloureux ou passer inaperçu en fonction de leur localisation et laissent souvent des cicatrices.

D'autre part, la prévalence de la maladie est plus importante le long de la route de la soie (entre l'Asie de l'Est et les pays du bassin méditerranéen) avec la plus forte prévalence retrouvée en Turquie. De même, des études épidémiologiques ont montré que les allemands originaires de Turquie étaient plus atteints par la maladie de Behçet que les allemands autochtones. Par ces observations, on peut en déduire l'implication des facteurs génétiques et environnementaux dans la pathologie.

D'un point de vue pathogénique, il est intéressant de constater que, tout comme dans les ABR, une réponse lymphocytaire de type Th1 est prédominante avec la présence de cytokines caractéristiques de ce profil : TNF α , IFN γ , IL-8 et IL-18. Ce profil cytokinique activerait des neutrophiles responsables des dégâts tissulaires. Par ailleurs, un profil génétique particulier : l'HLA-B51 est souvent associé à la maladie de Behçet. Le fait de présenter cet allèle augmenterait significativement le risque de développer la maladie. Son expression serait favorisée par une infection bactérienne qui induirait un stress favorisant l'expression de l'HSP 65 et qui stimulerait les lymphocytes T $\gamma\delta$. Il semblerait que certains antigènes viraux (virus de l'herpès : HSV) et/ou bactériens (*Streptococcus sanguis*), après leur prise en charge par des cellules présentatrices de l'antigène, soient capables d'orienter vers un profil Th1. De plus, les polynucléaires neutrophiles sembleraient jouer un rôle prépondérant dans la pathologie et auraient une activité trop importante. Ils auraient un chimiotactisme

augmenté et produiraient ainsi trop d'espèces réactives de l'oxygène et cette production serait plus importante chez les sujets présentant l'HLA-B51. Enfin, les neutrophiles auraient une capacité à phagocyter augmentée et produiraient davantage de myéloperoxydase responsable de la destruction tissulaire.

Le traitement de la pathologie repose sur la prise de corticoïdes, de colchicine ou de thalidomide. (21) (70) (71)

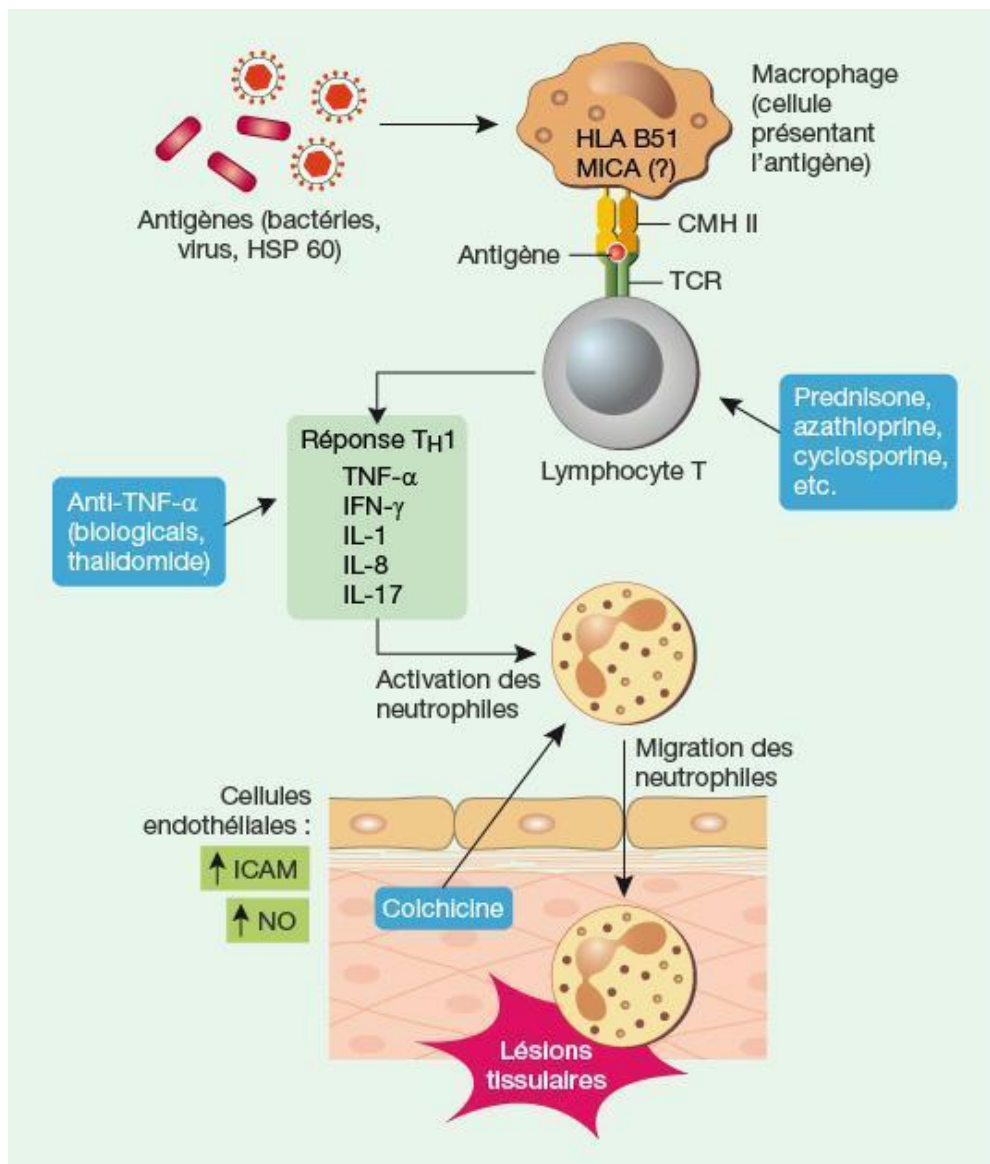


Figure 14 : Modèle hypothétique de la pathogénèse de la maladie de Behçet (71)

Une augmentation de la perméabilité intestinale a été observée chez des patients atteints de maladie de Behçet. De ce fait, le passage d'antigènes, d'aliments ou encore de toxines à travers la muqueuse intestinale est facilité. Ce phénomène pourrait faciliter le développement de pathologies inflammatoires ou d'allergies. D'autre part, ce défaut de perméabilité pourrait entraîner une malabsorption des vitamines et minéraux et donc une carence. (63)

III Diagnostic et Traitements

A) Diagnostic

Le diagnostic des aphtes et des aphtoses n'est pas aussi évident qu'il n'y paraît. Il peut être confondu avec d'autres pathologies de la muqueuse buccale ou avec des pathologies systémiques. Il faut donc prendre en compte les différents critères de diagnostic afin de déterminer l'étiologie et d'éliminer une pathologie sous-jacente.

1- Diagnostic positif et examens réalisés

Le diagnostic des aphtes repose uniquement sur un examen clinique, il n'y a aucun examen réalisé en laboratoire (biopsie tissulaire, dosages sanguins). La réalisation de ces examens complémentaires n'est utile que pour exclure une autre pathologie ou pour déterminer une pathologie associée.

Cliniquement, on observe une ulcération nécrotique de couleur jaunâtre ou grisâtre, les bords sont nets entourés d'un halo érythémateux inflammatoire rouge vif sans adénopathie satellite. Si ces signes ne sont pas présents, il faudra chercher une autre cause d'ulcération. Les patients ressentent habituellement une douleur au niveau de la muqueuse buccale non kératinisée mais sans altération de leur état général. Les épisodes guérissent en quelques jours. En l'absence de guérison dans les deux ou trois semaines, des examens complémentaires doivent être réalisés. Si une bulle ou une vésicule précède l'ulcération alors on pourra exclure un aphte.

Certains éléments peuvent aider à orienter le diagnostic. Si le patient présente d'autres symptômes associés à des aphtes comme de la fièvre, des douleurs musculaires, un saignement, une atteinte génitale, une adénopathie, des diarrhées, le diagnostic devra se porter sur une autre infection. De même, si l'aphte apparaît toujours au même endroit on pourra suspecter une infection herpétique. Enfin, il faudra vérifier qu'aucun médicament ne soit à l'origine des ulcérations.

Les examens biologiques et histologiques ne sont pas réalisés d'emblée mais uniquement si l'aphtose est sévère ou a un impact sur le quotidien du patient. Ils permettront d'exclure d'autres pathologies comme par un exemple un carcinome

épidermoïde, un pemphigus, un syndrome de Behçet, une MICI, une carence en fer, en zinc... (3)

2- Diagnostic différentiel

a) Origine traumatique

Toute ulcération buccale ne signifie pas qu'il s'agit à fortiori d'un aphte. La lésion primitive peut être d'emblée une ulcération causée par une perte de substance d'origine mécanique ou chimique (traumatisme, morsure, brûlure, prothèse dentaire). On retrouve également chez l'enfant deux autres formes d'ulcérations :

- L'ulcère traumatique de Bednar situé sur le tiers postérieur du palais provoqué par la succion.
- L'ulcération de Riga Fede ou « ulcération éosinophilique de la muqueuse buccale » située sur la face ventrale de la langue, retrouvée lors de la poussée des premières incisives mandibulaires. (72)

b) Origine virale

Les ulcérations buccales peuvent être secondaires et succéder à des vésicules ou des bulles qui se rompent facilement laissant place à une perte de substance recouverte d'un enduit fibrineux. Il peut s'agir en particulier de :

- La primo-infection herpétique qui peut survenir chez l'enfant à partir de 6 mois. Elle peut être silencieuse ou provoquer une gingivo-stomatite. Dans ce cas, l'enfant présente une douleur au niveau buccal et de la fièvre. Ensuite, on peut observer une érosion couverte d'un enduit fibrineux et la présence de vésicules à l'intérieur de la bouche (palais, joues, gencives, langue, lèvre).
- L'herpès récurrent où l'on retrouve des vésicules regroupées en bouquet sur une base érythémateuse évoluant en croûtes. La récurrence, toujours au même endroit, permet de le différencier des aphtes.
- Le syndrome pied-main-bouche (Coxsackie A16, Entérovirus 71) qui apparaît sous forme de discrètes érosions au niveau de la cavité buccale associées à des éruptions au niveau des pommes des pieds et des mains. C'est une affection bénigne mais très contagieuse.

- L'herpangine (virus Coxsackie) qui se traduit par un syndrome grippal et des éruptions vésiculeuses dans la gorge. C'est également une infection contagieuse mais bénigne.
- La varicelle et le zona qui se présentent avec des vésicules cutanées essentiellement. Néanmoins, ces vésicules peuvent être présentes dans la bouche pour la varicelle. Plus rarement, le zona du IX, associé au zona auriculaire, peut entraîner une atteinte isolée des muqueuses (vésicules retrouvées au niveau de la lèvre, de l'hémi-palais, des piliers des loges amygdaliennes). (72) (73)

c) Origine bactérienne

- La syphilis

La syphilis est une infection sexuellement transmissible, causée par une bactérie : *Treponema pallidum*, responsable de nombreuses infections cutanées et des muqueuses. Les lésions retrouvées durant la phase primaire de la maladie peuvent être confondues avec des lésions aphteuses. Le chancre syphilitique qui caractérise cette phase primaire se présente comme une érosion indolore localisée au niveau du point de l'inoculation. On peut ainsi le retrouver au niveau de la lèvre ou de la langue. Le fond du chancre est plat avec un exsudat gris et on retrouve une adénopathie satellite. Durant la phase secondaire, on retrouve des plaques muqueuses qui sont des érosions superficielles non indurées et non indolentes retrouvées au niveau de la langue, de la commissure des lèvres et de la gorge pouvant être confondues avec des aphtes. (74)



Figure 15 : Syphilis secondaire (Homme de 28 ans) (20)

- La tuberculose

La tuberculose est une pathologie qui touche essentiellement les poumons due au bacille de Koch. Elle peut provoquer de rares manifestations au niveau de la muqueuse buccale avec des ulcérations très douloureuses retrouvées principalement au niveau de la langue. Ces manifestations buccales sont souvent secondaires à l'atteinte pulmonaire. Le contour des lésions est irrégulier, jaunâtre et on note aussi la présence d'une adénopathie satellite. (75)

d) Autres étiologies

- Le carcinome épidermoïde

Le carcinome épidermoïde peut se présenter sous la forme d'une ulcération buccale chronique et indolore. La lésion présente des bords surélevés, durs et saigne au contact. Elle peut survenir sur un terrain particulier (lésion précancéreuse leucoplastique ou lichen ancien) sous l'influence de cofacteurs (alcool, tabac, mauvaise hygiène buccodentaire).



Figure 16 : Carcinome épidermoïde ulcéré (2)

- Le lichen plan

Le lichen plan buccal est une pathologie inflammatoire qui touche principalement la face interne des joues mais aussi les gencives et la langue. La forme érosive peut être confondue avec les aphtes. Les ulcérations sont de taille variable et le fond est recouvert d'un enduit fibrineux. Au niveau de langue, on retrouve des plaques

kératosiques. Le diagnostic est important car certaines formes de lichen plan peuvent dégénérer en carcinome épidermoïde.

- L'érythème polymorphe

L'érythème polymorphe est une maladie bulleuse aiguë, d'hypersensibilité atteignant la peau et les muqueuses. Les lésions buccales sont douloureuses et souvent multiples. Ce sont des érosions recouvertes d'un enduit pseudomembraneux qui touchent davantage la muqueuse labiale et buccale antérieure. Cet érythème peut être causé par l'herpès et d'autres infections bactériennes (*Mycoplasma pneumoniae*).

- Le syndrome de Steven-Johnson et le syndrome de Lyell

Le syndrome de Steven-Johnson et le syndrome de Lyell ne diffèrent que par la surface cutanée atteinte (moins de 10% pour Steven-Johnson et plus de 30% pour le syndrome de Lyell). Il s'agit d'une toxidermie bulleuse dans laquelle on retrouve des érosions muqueuses (muqueuse buccale, génitale et/ou nasale) et des éruptions cutanées. L'atteinte buccale précède généralement l'atteinte cutanée d'un à trois jours. Les médicaments sont souvent à l'origine de ces syndromes (sulfamides antibactériens, anticonvulsivants...).

- Le pemphigus vulgaire et le pemphigoïde

Le pemphigus vulgaire et le pemphigoïde cicatricielle sont des maladies bulleuses auto-immunes. Le pemphigoïde touche la muqueuse buccale (gencive et palais principalement) mais aussi les muqueuses génitales, les yeux et l'œsophage. Les lésions buccales se présentent comme des érosions associées ou non à des bulles. Le diagnostic repose sur le signe de la pince : la pince détache l'épithélium en larges lambeaux. Le pemphigus, plus fréquent, se présente sous la forme d'érosions buccales chroniques et de bulles cutanées de survenue retardée de quelques mois. (76)

- Le lupus érythémateux disséminé (LED)

Le LED est une maladie auto-immune non spécifique d'organes. On retrouve des manifestations dermatologiques associées à des manifestations viscérales (aspect érythémateux au niveau de la face, douleur articulaire, atteinte rénale, cardio-

vasculaire, neurologique). Il se caractérise également par des ulcérations buccales ou nasopharyngées. La lésion orale se présente comme une plaque blanchâtre avec un érythème au centre accompagnée d'une kératose striée et parfois d'une télangiectasie. (77)

- Lésion induite par la radiothérapie ou la chimiothérapie

Les lésions post-chimiothérapie au niveau buccal se présentent comme des érosions recouvertes d'un enduit fibrineux et apparaissent souvent deux semaines après le début du traitement. Les radiomucites sont quant à elles, une complication de la radiothérapie et débutent par un érythème qui sera suivi d'une érosion ou d'une ulcération recouverte d'un exsudat fibrineux. Ces lésions peuvent être le siège d'une surinfection bactérienne ou fongique. (20)

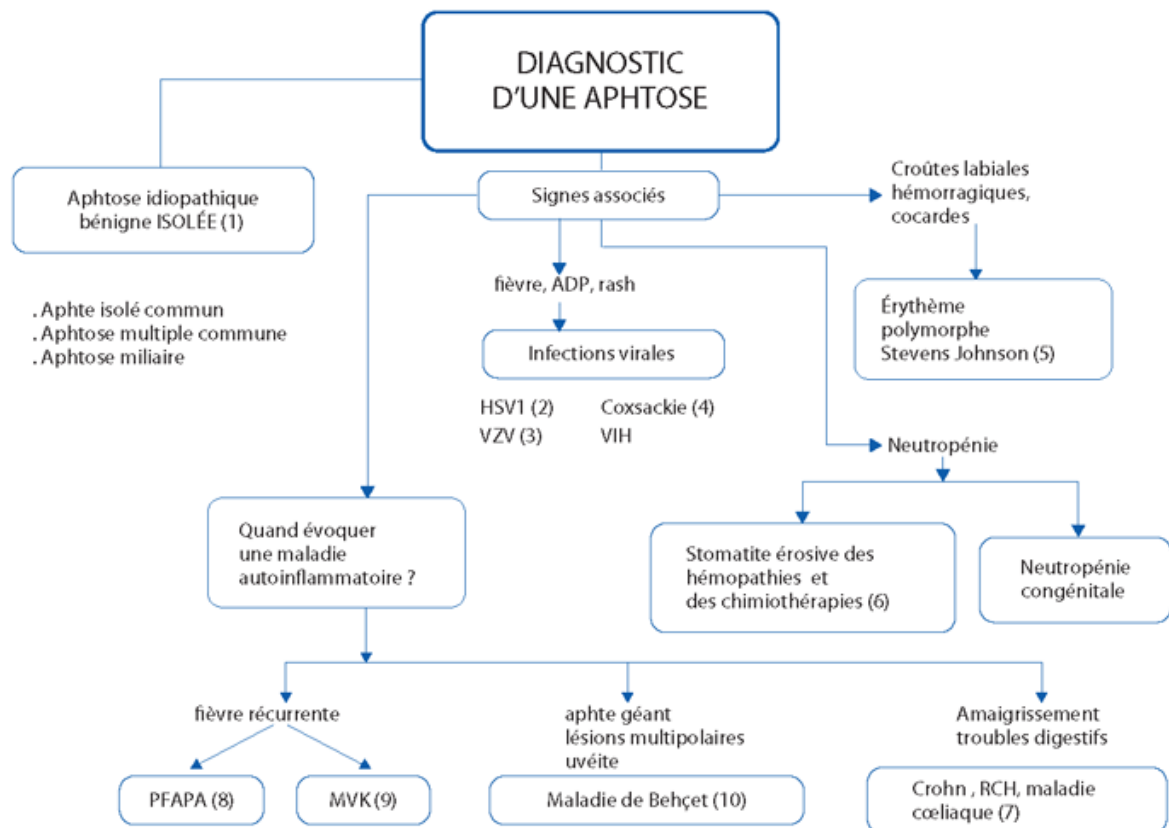


Figure 17 : Diagnostic d'une aphtose (78)

B) Traitements

Il existe un large choix dans la thérapeutique des aphtes et il peut être difficile de s'y retrouver. Les traitements restent symptomatiques et l'efficacité est parfois

discutable. De plus, on ne traitera pas de la même manière un aphte simple et une aphtose buccale récidivante sévère. Les produits retrouvés sont essentiellement des produits locaux mais il existe aussi des traitements systémiques pour les cas d'aphtoses sévères. Il sera donc important avant de débiter un traitement : d'écarter toute autre pathologie sous-jacente, une déficience (zinc, fer, folates...), de discuter avec le patient afin de connaître les éventuels facteurs déclenchants (alimentation, stress, fatigue, tabac...) et d'évaluer l'impact des aphtes sur son quotidien.

Le rôle du pharmacien sera de questionner le patient sur la durée, la taille des lésions, la fréquence des récurrences, l'intensité de la douleur afin d'adapter le traitement ou d'orienter vers un spécialiste.

1- Traitement de l'aphte simple

La plupart des produits retrouvés sur le marché sont des traitements locaux à base d'acide hyaluronique pour favoriser la cicatrisation, de lidocaïne pour anesthésier et diminuer la douleur, d'antiseptique pour limiter le risque de surinfection ou encore d'anti-inflammatoires. On retrouve différentes formes à adapter en fonction de la préférence du patient et de la localisation de l'aphte : gel buccal, spray, bain de bouche, comprimés à sucer... Ils sont utilisés en première intention et ne doivent pas être utilisés au-delà de 10 jours.

a) Utilisation d'antiseptiques

(1) Sous forme de bain de bouche

- A base de Chlorhexidine

La Chlorhexidine est un antibactérien bactéricide appartenant à la famille des Biguanides. Elle est utilisée en première intention dans le traitement des aphtes sous forme de bain de bouche à réaliser 3 fois par jour aussi longtemps que les lésions persistent. Néanmoins, après 2 semaines d'utilisation, elle peut colorer les dents en brun-jaunâtre. Cet effet est réversible mais peut être problématique chez les patients qui ont régulièrement des aphtes. De même, une utilisation prolongée favorise la survenue d'infection bactérienne ou fongique par déséquilibre de la flore buccale. Certaines études ont montré que l'utilisation de Chlorhexidine 0.2% diminuait le nombre d'aphtes mineurs et la douleur mais ne diminuait pas l'incidence de survenue. On retrouve la chlorhexidine dans de nombreuses spécialités :

- Eludril®, Chlorhexidine/Chlorbutamol 0,5 ml/0,5 g pour 100 ml : 10 à 15 ml de solution à diluer dans de l'eau grâce au gobelet doseur. Il faut conserver la solution 30 secondes dans la bouche avant de la recracher. Il est réservé à l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans et ne doit pas être utilisé plus de 15 jours.
- EludrilPerio® 0,2% : c'est une solution prête à l'emploi, à utiliser pure. La durée de traitement est généralement de 7 jours.
- Paroex® 0,12% : c'est également une solution à utiliser pure réservée à l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans.
- Prexidine® 0,12% : s'utilise pure. (79)

En pratique, on retrouve souvent la Chlorexidine associée à du bicarbonate de sodium, du chlorhydrate de lidocaïne et de la cortisone à utiliser en bain de bouche dans le traitement des gingivostomatites induites par la chimiothérapie et/ou par la radiothérapie. (3)

- A base d'Hexétidine

L'Hexétidine est un antiseptique local utilisé dans le traitement des affections bucco-pharyngées. On le retrouve dans la spécialité Hextril® 0,1% qui s'emploie pure ou diluée 2 à 3 fois par jour.

(2) Sous forme de comprimés à sucer

Plusieurs spécialités contiennent du lysosyme qui est un mucopolysaccharide ayant des propriétés de défense dans l'organisme et qui a une indication dans le traitement des aphtes :

- Le Lyso-6® est un produit à base de chlorhydrate de lysosyme et de pyridoxine (vitamine B6). Il s'agit d'un comprimé à laisser fondre sous la langue 6 à 8 fois par jour en espaçant les prises d'au moins 1 heure.
- La Lysopaïne® se présente sous la forme de comprimés à sucer dans la bouche 6 fois par jour. Elle contient du lysosyme et du cétylpyridinium (antiseptique actif davantage sur les gram +).

- L'Hexalyse® contient du lysosyme, du biclotymol (antiseptique actif sur les cocci gram +), de l'énoxolone (AINS). Il s'agit de comprimés à sucer 6 à 8 fois par jour. (80)

- A base de Triclosan

Le triclosan est un antibactérien retrouvé dans certains dentifrices et bains de bouche. Il a également des propriétés anti-inflammatoires et analgésiques. Ce produit peut pénétrer à l'intérieur de la muqueuse buccale et protéger les cellules de l'épithélium contre des agents irritants. Il réduirait la cytotoxicité du LSS et inhiberait la production des leucotriènes. Il réduirait ainsi l'apparition de nouveaux aphtes. Cependant, une réglementation récente limite la concentration de cette substance dans les dentifrices et les bains de bouche. En effet, on le suspecte d'induire des résistances aux agents antimicrobiens et il pourrait réduire les contractions cardiaques et squelettiques chez l'homme. (81) (82)

(3) Sous forme de solution buccale

Le Pyralvex® est une solution à base d'extrait sec de racine de rhubarbe et d'acide salicylique utilisée dans le traitement local des aphtes. Il possède des propriétés antiseptiques et anti-inflammatoires. Il s'applique à l'aide d'un pinceau 2 à 4 fois par jour et ne doit pas être utilisé chez l'enfant de moins de 16 ans. Une sensation de picotement peut être ressentie après l'application due entre autre à la présence d'alcool.

b) Utilisation d'antalgiques locaux

Les anesthésiques locaux sont efficaces ponctuellement sur la douleur mais ne préviennent pas des récives. On peut les appliquer avant le repas pour soulager la douleur liée aux aliments. On retrouvera la lidocaïne, anesthésique le plus efficace, dans diverses spécialités : Xylocaïne® visqueuse, Dynexan® à appliquer directement avec le doigt. (2)

D'autres spécialités associent un antalgique et un antiseptique : Pansoral® qui est un gel à appliquer 1 à 4 fois par jour. (80)

c) Utilisation d'acide hyaluronique

L'acide hyaluronique est un glycosaminoglycane synthétisé par la plupart des cellules. Il intervient dans les processus de cicatrisation (prolifération cellulaire, migration, angiogenèse) et on le retrouve au niveau de la muqueuse buccale. Il

présente également une forte viscosité, ce qui va retarder le passage des agents microbiens dans la zone péricellulaire. En cas d'inflammation, sa concentration augmente.

L'acide hyaluronique 0,2% soulage immédiatement la douleur quel que soit le stade de l'ulcération. Il a l'avantage de pouvoir être utilisé chez les nourrissons, les femmes enceintes sans risque de surdosage. Une étude réalisée avec de l'acide hyaluronique 0.2% rapporte une diminution du nombre d'ulcères au bout de 5 jours ce qui confirme le rôle de cicatrisation de la molécule. De nombreuses spécialités sur le marché sont à base d'acide hyaluronique comme les produits de la gamme Aphtavea®, Bloxaphte® Hyalugel®, Gum® AphtaClear. Ces produits se présentent sous la forme de gel ou de spray ; le choix pouvant s'effectuer en fonction de la localisation des lésions. (83)

Une autre étude a comparé l'utilisation de lidocaïne visqueuse, d'acide hyaluronique seul et d'acide hyaluronique associé à du Diclofenac sous forme de gel. L'acide hyaluronique faciliterait le transport du Diclofenac dans des territoires inflammés et aurait donc une action plus efficace sur les aphtes. Il semblerait que la lidocaïne visqueuse ne soit pas capable d'atteindre les sites inflammatoires en concentration suffisante pour obtenir une anesthésie locale et que l'action de l'acide hyaluronique seul, sans action analgésique ni anesthésiante, consiste en la formation d'une couche couvrant l'ulcère. (84)

d) Utilisation du Sucralfate

Le Sucralfate est un produit utilisé dans le traitement des ulcères gastroduodénaux. Il s'agit d'un sel d'aluminium qui va se lier à certaines protéines retrouvées dans l'ulcère et former une barrière protectrice. Il a également une action anti-oxydante qui va permettre d'accélérer la guérison de la muqueuse lésée mais aussi de protéger la surface des muqueuses saines. De plus, il stimule la sécrétion de prostaglandines et de mucus. Chez des patients souffrant d'aphtes, des études montrent une réduction de la douleur et une accélération de la guérison. Par ailleurs, il est très bien toléré et présente très peu d'effets indésirables. Ainsi, une utilisation du sucralfate en bain de bouche (5ml) 4 fois par jour semble être une alternative efficace dans le soulagement de la douleur et l'accélération de la guérison des aphtes buccaux. (85)

e) Utilisation des corticoïdes locaux

Leur intérêt est discuté mais s'ils sont appliqués dès les premiers prodromes, il semblerait être efficace. On les retrouve dans la spécialité Buccobet® (Bétaméthasone à 0,1 mg) qui se présente sous forme de comprimés à laisser fondre au contact des aphtes (5 à 10 par jour). La prednisolone (Solupred) s'emploie également en bain de bouche (hors AMM) : 1 cp de 20 mg à dissoudre dans de l'eau. (86)

f) Utilisation des tétracyclines

Les tétracyclines constituent une classe d'antibiotiques encore utilisée pour traiter certaines infections comme l'acné, le paludisme, certaines IST (infections sexuellement transmissibles) ou infections pulmonaires. Elles ne peuvent cependant pas être utilisées pendant la grossesse et chez les enfants de moins de 8 ans. Certaines études évoquent une amélioration des lésions aphteuses lorsqu'elles sont utilisées en bain de bouche ou en gel. Ainsi, l'utilisation d'un bain de bouche de Minocycline 5% 4 fois par jour permettrait une réduction de la durée des aphtes et de l'intensité de la douleur. (87)

g) Utilisation d'Amlexanox

L'Amlexanox 5% est un produit commercialisé aux Etats-unis sous le nom d'Aphtasol. C'est le seul produit ayant été approuvé cliniquement par la FDA (*Food and Drug Administration*) dans le traitement de l'aphte. Il s'agit d'un anti-allergique et anti-inflammatoire. Il inhibe la libération de médiateurs inflammatoires provenant des polynucléaires neutrophiles, des basophiles et mastocytes. Il se présente sous forme de pâte à appliquer en petite quantité sur chaque aphte 4 fois par jour. Plusieurs études ont démontré son efficacité sur les aphtes mineurs en agissant sur la réduction de la douleur, la taille et la sévérité des lésions. Une publication avance même qu'il s'agirait du meilleur traitement surtout s'il est utilisé dès la phase prodromique. (88) (89)

2- Traitement des aphtoses sévères

Lorsque les ABR sont sévères, douloureuses et deviennent invalidantes au quotidien, un traitement par voie systémique doit être envisagé.

a) La Colchicine (Colchicine opocalcium®, Colchimax®)

La colchicine est un médicament antigoutteux et anti-inflammatoire. Elle agit en diminuant le flux leucocytaire (diminution du chimiotactisme des polynucléaires neutrophiles) et en inhibant la phagocytose des microcristaux d'urate. Elle a une indication dans la maladie de Behçet et s'utilise en traitement préventif contre les poussées d'aphtoses sévères. Il s'agit d'un médicament à marge thérapeutique étroite, il faut donc bien respecter les posologies et prêter attention aux signes de surdosage : diarrhées, vomissements. Elle est souvent utilisée à la posologie de 1 mg dans la maladie de Behçet. L'efficacité de la colchicine est inférieure comparée à celle du Thalidomide mais elle est mieux tolérée et peu contraignante. Néanmoins, il semblerait que l'efficacité du traitement s'épuise au long terme même s'il resterait supérieur comparé au placebo. De par sa bonne tolérance et son efficacité, ce traitement doit être proposé en première intention. On retrouve la colchicine dans les spécialités : Colchicine Opocalcium® et Colchimax®. Colchimax® est associé à de la poudre d'opium et au méthylsulfate de tiémonium afin de limiter les effets indésirables gastro-intestinaux, en particulier les diarrhées.

b) La Thalidomide (Thalidomide Celgene®)

La Thalidomide est un médicament qui était utilisé dans les années 50 et 60 comme sédatif et anti-nauséeux chez la femme enceinte. Elle fut responsable de nombreuses malformations appelées phocomélie chez les nouveau-nés et fut donc retirée du marché. Aujourd'hui, on retrouve la Thalidomide dans le traitement du myélome multiple et sa délivrance doit être conforme au programme de prévention grossesse. C'est également le traitement le plus efficace dans l'ABR sévère et il est utilisé en deuxième intention. En France, ce traitement est soumis à une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) de cohorte pour les aphtoses sévères y compris chez les patients HIV positifs et dans la maladie de Behçet.

La Thalidomide est un dérivé cyclique de l'acide glutamique présentant des propriétés anti-inflammatoires et immunosuppressives. Son mécanisme d'action n'est pas très bien connu mais il semblerait que ses effets soient liés à une diminution de la production de TNF α . On l'utilise à la posologie de 100 à 200 mg en traitement d'attaque des aphtoses sévères puis on passe à 50 mg en traitement d'entretien. L'effet est remarquable puisqu'on observe une amélioration dans 100% des cas. Une étude portée sur 73 patients traités par 100 mg de Thalidomide

pendant 2 mois a ainsi obtenu de très bons résultats puisque tous les patients traités ont vu une amélioration et 32 d'entre eux ont obtenu une rémission complète. Une autre publication suggère qu'une utilisation à 50 mg de Thalidomide en posologie initiale est suffisante et cela permettrait également de diminuer sa toxicité.

En outre, certains de ces effets indésirables limitent son utilisation (neuropathie sensitive, tératogénicité, thrombose veineuse). Ces effets sont à prendre en compte avant et pendant le traitement car ils peuvent être graves et irréversibles. Pour les femmes en âge de procréer, un moyen de contraception efficace devra être prescrit. Un test de grossesse de moins de 3 jours doit avoir été réalisé avant toute prescription puis renouvelé tous les deux mois. Il est également important de prévenir les hommes de se protéger lors des rapports sexuels car la Thalidomide a été retrouvée dans le sperme. Le don du sang est à proscrire pendant toute la durée du traitement. De même, des examens neurologiques seront à réaliser tous les 6 mois afin d'exclure une neuropathie périphérique. D'autres effets indésirables sont retrouvés comme de la somnolence, un inconfort digestif, une sécheresse cutanée une éruption érythémateuse. (4) (90)

c) *L'Etanercept (Enbrel®)*

L'Etanercept est une protéine de fusion associant la fraction P75 du récepteur soluble du TNF α et un fragment Fc de l'IgG1 humaine. Il va inhiber la liaison du TNF α à ses récepteurs de surface et va donc inhiber l'activité du TNF α . Une étude a souligné son efficacité sur les aphtes buccaux mais pas sur les aphtes génitaux à la posologie de 25 mg 2 fois par semaine. (91)

d) *La Pentoxifylline (Pentoflux®)*

La Pentoxifylline inhibe la production de nombreuses cytokines pro-inflammatoires dont le TNF α . Elle a un effet vasodilatateur et permet une diminution de la production de fibrinogène ainsi qu'une déformabilité des globules rouges. Par ces propriétés, elle est utilisée dans le déficit cognitif du sujet âgé et dans les artériopathies oblitérantes des membres inférieurs (AOMI). Elle exerce également une action suppressive sur les Lc T CD8+. In vitro, elle ralentirait le déplacement, l'adhésivité, la libération de médiateurs des polynucléaires neutrophiles. D'après une étude, elle améliorerait les symptômes oro-génitaux quand elle est utilisée à la posologie de 400 mg 3 fois par jour. Les taux de réponse varient entre 36 et 63% et sont rapidement suivis par des récives à l'arrêt du traitement. (91)

e) La Dapsone (Disulone®)

La Dapsone est un médicament antibiotique de la famille des sulfones, utilisé pour traiter différentes pathologies dermatologiques : la lèpre, le lupus bulleux, des dermatoses auto-immunes ou à médiation neutrophilique. Elle possède une action anti-inflammatoire par action sur les polynucléaires neutrophiles (action sur leur adhérence, leur chimiotactisme, leur cytotoxicité...). On retrouve quelques publications dans la littérature qui évoquent son efficacité en traitement de seconde ligne des ABR sévères. Il est conseillé de l'utiliser en association avec la colchicine quand la colchicine seule n'est pas efficace. L'effet indésirable principal retrouvé est l'anémie hémolytique. (93)

f) La corticothérapie par voie générale

Les corticoïdes ont une action anti-inflammatoire et immunosuppressive. La prednisone par voie orale est le traitement de choix dans l'ABR. Une étude réalisée sur trois mois a montré que la prise de prednisone à la posologie de 25 mg/j diminuait le nombre d'aphtes, la douleur et le temps de cicatrisation. Les patients traités par de la prednisone ont vu une disparition de la douleur en 2 à 3 jours et un délai de guérison en 4 à 5 jours. Une thérapie de courte durée est conseillée et une réduction progressive des posologies est recommandée en cas de traitement prolongé. L'inconvénient de la corticothérapie par voie orale est la présence de nombreux effets indésirables lorsqu'elle est utilisée au long cours : hypertension artérielle, hyperglycémie, ulcères gastriques, retard à la cicatrisation, ostéoporose, dépression, euphorie, insomnie, immunosuppression avec risque de candidose, cataracte...(94)

g) Le Montelukast (Singulair®)

Le Montelukast est un antagoniste des récepteurs aux leucotriènes utilisé dans le traitement de l'asthme. Il permet de diminuer la bronchoconstriction et l'inflammation au niveau des bronches. Il bloque l'activation et le chimiotactisme des polynucléaires neutrophiles. Il pourrait aussi stopper les réactions d'hypersensibilité de type III et la vascularite causée par les immuns complexes pouvant expliquer la pathogénie des aphtes. Une étude a montré qu'il permettait une réduction du nombre d'aphtes après deux mois d'utilisation et qu'il était aussi efficace dans la prévention de leur récurrence. Il est également plus efficace sur la douleur et la guérison de l'ulcère comparé au placebo. Pour autant, le Montelukast serait moins efficace que la prednisone par voie

orale sur la douleur et le temps de guérison mais présenterait moins d'effets indésirables (maux de tête, syndrome grippal, douleurs abdominales). Son utilisation pourrait être envisagée en cas de contre-indication de la corticothérapie, pour les cas d'ABR mineure ou d'utilisation au long cours. (94)

h) L'Azathioprine (Imurel®)

L'azathioprine est un dérivé des mercaptopurines qui agit comme un antimétabolite intervenant au niveau de la synthèse des purines. Il s'agit d'un immunosuppresseur utilisé dans diverses pathologies : maladie de Crohn, polyarthrite rhumatoïde, lupus érythémateux. Utilisée à la posologie de 1 à 2 mg/kg/jour, elle permet de réduire l'intensité et la sévérité des lésions aphteuses oro-génciales. Elle possède de nombreux effets indésirables : myélosuppression, infertilité, infection opportuniste et ne peut être utilisée pendant la grossesse et l'allaitement. Il faut également éviter de l'utiliser chez l'enfant car elle peut entraîner des problèmes de croissance. (91)

i) La Cyclosporine A (Neoral®)

La cyclosporine est un immunosuppresseur utilisé dans le traitement de greffe, de syndrome néphrotique et dans diverses pathologies auto-immunes. Elle inhibe la production de cytokines pro-inflammatoires comme l'IL-2 ou encore la production de facteurs de croissance des lymphocytes T et inhibe l'activation et le recrutement de ces lymphocytes T. Utilisée à la posologie de 3 à 6 mg/kg/jour, elle s'avère être efficace chez 50% des patients atteints d'ABR. Elle peut également être associée aux corticoïdes. Il ne faut pas arrêter le médicament brutalement au risque d'un effet rebond et ne pas l'utiliser chez la femme enceinte, durant l'allaitement et en cas d'insuffisance rénale.

j) Une supplémentation en Vitamine B12

L'hypothèse d'une carence nutritionnelle chez les patients atteints d'ABR a été émise dans plusieurs publications. Une déficience en vitamine B12 pourrait être à l'origine des ABR dont la cause la plus fréquente serait une malabsorption de la cobalamine qui résulterait d'un dysfonctionnement au niveau intestinal. Une supplémentation en vitamine B12 pourrait être une thérapie efficace contre les ABR. Elle permettrait une réduction de la douleur, une diminution du nombre d'ulcérations et de la durée des poussées. Ce traitement a l'avantage d'être peu onéreux et sans effet secondaire. Une étude a évalué l'effet de 1 mg de vitamine B12 par jour pendant 6 mois et a confirmé ces améliorations. (95)

k) Une supplémentation en vitamine C

Une étude récente a montré qu'une carence en vitamine C provoquait une diminution de l'apoptose des neutrophiles et une diminution de leur élimination. De ce fait, ces PN pourrait libérer leur contenu intracellulaire potentiellement toxique dans les tissus environnants. Il est possible que l'acide ascorbique ait une influence sur la durée de vie des polynucléaires neutrophiles et induisent une réduction des ABR. En effet, il pourrait induire l'apoptose des PN qui seraient éliminés avant leur lyse et moduler la production d'espèces réactives de l'oxygène ce qui pourrait moduler la réponse inflammatoire. Cette étude a montré que la prise de 2000mg/m²/jour d'acide ascorbique réduisait de 50% les ulcérations et réduisait la douleur. Cette hypothèse doit être confirmée par d'autres études. (96)

3- Place de l'homéopathie

Une étude réalisée sur 100 personnes atteintes d'aphtes mineurs a montré que l'homéopathie permettait de réduire l'intensité de la douleur et la taille de l'ulcère. Parmi les souches utilisées, on retrouvait principalement : *Borax*, *Natrum Muriaticum* et *Mercurius solubilis*. En pratique, en fonction de la présentation de l'aphte, on pourra conseiller à raison de 2 granules 3 fois par jour :

- *Borax* 5CH, si l'aphte se situe à l'intérieur des joues, s'il est blanc et douloureux
- *Nitricum acidum* 5CH associé au *Borax* 5CH si l'aphte est douloureux, fissuré, s'il saigne ou est sensible aux changements de température
- *Cantharis* 5CH : si l'aphte est douloureux, brulant et forme une cloque
- *Mercurius solubilis* 5CH si l'aphte est blanc, si le patient a une mauvaise haleine et une salivation importante
- *Mercurius corrosivus* 5CH si l'aphte est fissuré, sanguinolent et si la langue est blanchâtre et épaisse.
- *Lachesis* 5CH si la douleur est plus prononcée la nuit.

On peut également utiliser des bains de bouche à faire trois fois par jour en diluant dans un demi-verre d'eau 10 gouttes de teinture mère de *Calendula officinalis* et d'*Hydrastis canadensis*. (97)

On retrouve sur le marché la spécialité Homéoaftyl® renfermant du Borax 5CH, du Kalium Bichromicum 5CH et Sulfuricum acidum 5CH sous forme de comprimés à sucer 4 à 5 fois par jour.

Face au manque de connaissance sur l'origine et l'efficacité des traitements, l'homéopathie peut être une alternative intéressante d'autant plus qu'elle ne présente aucun risque. (98)

4- Utilisation des plantes

a) Gel à base de Myrr et d'Aloe Vera

L'aloe Vera est une plante utilisée depuis des siècles pour ses vertus en matière de santé et soin de la peau. Elle a des propriétés antifongiques, anti-inflammatoires et immunomodulatrices. Elle est capable de stimuler l'activité du facteur de croissance des fibroblastes pour augmenter la synthèse de collagène. Certains composants de l'aloe vera aux propriétés anti-oxydantes bien connues (flavonoïdes, saponosides, stérols, terpénoïdes) pourraient expliquer son activité anti-inflammatoire. Elle aurait également un effet inhibiteur sur la prostaglandine E2 et sur la production d'IL-8.

La myrrhe est un extrait de résine séchée produite à partir de l'arbre à myrrhe (*Commiphora*). Elle a des propriétés anti-inflammatoires et cicatrisantes. C'est un agent anti-infectieux capable de normaliser l'activité de la muqueuse et qui peut soulager le mal de dents. Elle induit la maturation, la différenciation et l'activation des leucocytes, favorise la prolifération des fibroblastes au niveau du derme et régule la production de l'ARNm du collagène de type III.

Ces deux plantes ont démontré leur efficacité dans la prise en charge des ABR en les utilisant localement sur une courte période. L'aloe vera a un effet plus important sur la diminution de l'ulcère et de l'érythème tandis que la myrrhe a un effet davantage marqué sur la douleur. (99) (100)

Sur le marché, on retrouve la myrrhe sous forme de teinture mère. Il est possible d'appliquer quelques gouttes sans dilution directement sur la lésion à l'aide d'un coton-tige ou de la diluer (10 à 15 gouttes dans 30 ml) pour une utilisation en bain de bouche. (101)

L'aloe vera est présente dans divers produits de la gamme Aphtavea® disponible en gel, patch ou spray.

b) La réglisse et la sauge

Si l'aphte a pour origine un stress ou la fatigue, il peut être intéressant d'utiliser la réglisse (*glycyrrhiza glabra*). Elle permettrait d'accélérer le renouvellement cellulaire au niveau des muqueuses et donc la guérison des aphtes. Selon une étude, son utilisation en bain de bouche matin et soir (200 mg de réglisse déglycyrrhizée en poudre dans 200 ml d'eau chaude) diminuerait le temps de cicatrisation. On n'utilisera pas cette plante chez les sujets hypertendus. On pourra également utiliser la sauge (*salvia officinalis*) en bain de bouche (2 ou 3 gouttes d'huile essentielle dans 100ml d'eau).

La réglisse et la sauge peuvent également être utilisées si les aphtes sont en lien avec un changement hormonal. S'ils apparaissent avant les règles, on utilisera la racine séchée ou un extrait non déglycyrrhiziné. Si en revanche, ils apparaissent pendant la ménopause associés à des bouffées de chaleur, on pourra utiliser la sauge.

c) Autres plantes

D'autres plantes présentent un intérêt pour traiter les aphtes :

- La camomille romaine (*chamaemelum nobile*) qui a une action apaisante et qui peut être utilisée en infusion ou en infusion pour bain de bouche.
- L'échinacée (*Echinacea angustifolia*) qui stimule les défenses naturelles et qui permet de lutter contre certaines infections virales. Elle peut être utilisée en bain de bouche (30 gouttes de teinture à diluer dans de l'eau).
- La propolis qui est une substance cireuse élaborée par les abeilles à partir des bourgeons de certains arbres (pins, peupliers, saules). Elle permet d'assainir et de protéger la ruche. On l'utilise pour renforcer les défenses immunitaires et pour lutter contre les agressions. Pour les aphtes, on pourra mâcher des morceaux de propolis ou l'utiliser en pulvérisation directement sur l'aphte. (63)

5- Utilisation de l'ozone

L'ozone a des propriétés intéressantes puisqu'il s'agit d'un puissant oxydant à forte activité antimicrobienne (bactéries, levures, virus), qui peut stimuler la réponse immunitaire et qui possède des propriétés analgésiques. Une étude a montré que l'utilisation de l'ozone pendant 30 secondes sur les lésions aphteuses réduisait la douleur et améliorait la cicatrisation. L'ozone a un rôle à la fois sur l'immunité humorale et cellulaire. Elle favorise l'excrétion des toxines, améliore la fonction phagocytaire des macrophages, favorise la production de $\text{TNF}\alpha$, de leucotriènes, de prostaglandines, ce qui est un peu paradoxal car le $\text{TNF}\alpha$ est retrouvé en concentration plus importante dans les lésions. En outre, l'ozone augmente la capacité de transport de l'oxygène du sang ce qui permet un métabolisme cellulaire plus efficace au niveau des tissus à forte activité inflammatoire. L'ozone pourrait donc être une alternative intéressante dans la prise en charge des ABR. Néanmoins, d'autres études sont nécessaires sur des échantillons de population de plus grande taille. De plus, l'utilisation à domicile n'est pas possible et l'ozone a l'inconvénient d'être irritant pour les muqueuses respiratoires et peut induire de l'asthme. (102)

6- Régime alimentaire

Un lien possible entre l'alimentation moderne et diverses pathologies inflammatoires comme les aphtes, la maladie de Behçet, la maladie de Crohn, a été envisagé par le docteur Seignalet qui a proposé un régime dit « ancestral », hypotoxique à ses patients. Sur 14 de ses patients présentant des aphtes, 4 ont vu une amélioration et les 10 autres ont été guéris. De la même manière, il obtient de très bons résultats en appliquant ce régime à des patients atteints de la maladie de Behçet, de la maladie cœliaque ou encore de la maladie de Crohn. Le principe de son régime repose sur :

- L'éviction de tous les laits animaux et de leurs dérivés
- L'éviction des céréales (blé, maïs, seigle, orge) sauf le riz
- L'éviction des huiles raffinées, préférer les huiles vierges (colza, olive)
- Une alimentation tournée vers le biologique
- Une consommation de fruits et de légumes
- La consommation d'aliments crus (viandes, poissons) quand cela est possible ou privilégier la cuisson à la vapeur, au bain-marie, à l'étouffée
- La consommation de charcuteries crues plutôt que de charcuteries cuites

- L'éviction de boissons riches en sucre
- L'éviction des conserves
- Un mode de cuisson moins agressif : vapeur, bain-marie
- L'utilisation de condiments : sel complet, curry, oignons, poivre...

D'autres règles hygiéno-diététiques y sont associées :

- L'arrêt du tabac
- La pratique d'une activité physique régulière
- L'éviction du stress
- La prise de ferments lactiques afin de reconstituer la flore intestinale
- La supplémentation en vitamines et minéraux (Vitamines A, D, E, K, B1, B2, B5, B6, B12, C, magnésium, zinc...)

Le régime ancestral est à conseiller face à une aphtose récidivante ou une maladie de Behçet. Selon l'auteur, il ne faut pas craindre un risque de carence alimentaire. Ce régime a pour avantage de rendre le patient actif sur sa santé, il ne se contente pas juste de prendre des médicaments. La limite de cette méthode est qu'elle ne permet pas la guérison mais la rémission d'où l'intérêt de débiter le régime le plus tôt possible. Le délai d'obtention des résultats varie en fonction des patients. Enfin, concernant le prix de revient de ce régime, il ne serait pas plus élevé.

C) Conseils aux patients

L'aphte fait partie des maux de la bouche quotidiennement rapportés par les patients en pharmacie. Le patient décrit en général une douleur au niveau de la lésion accentuée par l'alimentation. Le pharmacien doit alors poser les bonnes questions afin de s'assurer qu'il s'agit bien d'un aphte. Il devra évaluer l'impact sur le quotidien du patient, opter pour le bon traitement (produits locaux, anesthésiant) et donner des conseils. Il pourra inviter le patient à consulter un médecin dont le spécialiste est le dermatologue. Il devra notamment demander depuis quand l'aphte est présent, s'il y a d'autres signes associés (fièvre, douleurs digestives, articulaires...),

Quand consulter ?

- Si les aphtes ont une taille supérieure à 1 cm de diamètre

- Si les aphtes sont nombreux (supérieur à 10)
- Si les poussées surviennent plus de 4 fois par an
- Si la lésion saigne
- Si la guérison est supérieure à 10 jours
- Si d'autres signes sont présents comme de la fièvre
- Si les aphtes buccaux sont accompagnés d'aphtes génitaux
- Si la douleur est trop importante en particulier chez les enfants

Conseils à donner aux patients :

- Eviter les dentifrices et tous les produits pouvant contenir du LSS
- Eviter les traumatismes locaux (prothèse dentaire, utiliser une brosse à dents souple)
- Eviter les aliments susceptibles de provoquer des aphtes ou pouvant aggraver les lésions : noix, tomates, chocolat, gruyère, aliments acides ou épicés...
- Eviter les boissons alcoolisées
- Traiter les carences vitaminiques ou en fer
- Eliminer une cause iatrogène (prise de Nicorandil...)
- Lutter contre la fatigue et le stress (7)

Conclusion

L'aphte apparaît donc comme une affection bénigne mais douloureuse guérissant spontanément. Il est fréquemment rencontré dans la population générale néanmoins il peut être confondu avec d'autres formes d'ulcérations buccales d'où l'importance pour le clinicien de s'attarder sur les signes cliniques associés aux aphtes afin de poser le bon diagnostic.

L'étiologie reste inconnue même s'il semblerait qu'un dysfonctionnement immunologique soit mis en cause avec un rôle prépondérant des polynucléaires neutrophiles. On peut remarquer que la plupart des traitements efficaces sont ceux qui ont pour cible ces PN en empêchant leur activation et leur recrutement.

Dans tous les cas, ces traitements qui restent symptomatiques, doivent être adaptés à chaque individu et il est important d'essayer de comprendre ce qui déclenche l'apparition de ces aphtes (alimentation, stress, fatigue...). Les traitements locaux sont à privilégier face à une aphtose mineure mais dès que les symptômes deviennent invalidants au quotidien et compromettant pour l'état de santé du patient un traitement systémique doit être envisagé. Il peut être surprenant de voir que certains traitements présentent un intérêt comme par exemple les antiseptiques locaux alors que les aphtes ne sont pas d'origine bactérienne. Par ailleurs, à l'officine, le nombre de patient se présentant avec un aphte n'est pas rare et le pharmacien doit savoir poser les bonnes questions afin d'opter pour le bon traitement ou d'orienter vers un spécialiste.

On retrouve un certain nombre de publications portant sur les aphtes cependant les études sont souvent réalisées sur un faible nombre de sujets. L'hypothèse d'un lien entre les aphtes, l'alimentation et l'apparition de pathologies inflammatoires devrait être plus approfondie et confirmée par d'autres études.

Bibliographie

1. Scully C, Gorsky M, Lozada-Nur F. Aphthous ulcerations. *Dermatol Ther.* 2002;15(3):185–205.
2. Vaillant L, Samimi M, Parent D. Aphtes, aphthoses, maladie de Behçet. *EMC-Dermatol.* 2016;11(1):1-13 [Article 98-838-A-10].
3. Coulon J-P, Piette E. Aphtes banals, aphtose buccale récidivante et maladie de Behçet. *EMC Elsevier Masson SAS Paris. Stomatologie.* 2007; 22-050-N-10. *Médecine buccale.* 2008; 28-280-V-10.
4. Vaillant L, Samimi M. Aphtes et ulcérations buccales. *Presse Médicale.* févr 2016;45(2):215-26.
5. Document sans titre [Internet]. [cité 30 janv 2017]. Disponible sur: <http://campus.cerimes.fr/media/campus/uvp5/dermatologie/pathologies-de-la-muqueuse-buccale/erosionsetulcerations/Cours/3901fra.asp>
6. Messadi DV, Younai F. Aphthous ulcers. *Dermatol Ther.* 2010;23(3):281–290.
7. L'aphte : définition, symptômes, traitement [Internet]. *Sciences et avenir.* [cité 2 oct 2016]. Disponible sur: <http://www.sciencesetavenir.fr/sante/20140610.OBS9971/l-aphte-definition-symptomes-traitement.html>
8. Aphtes récidivants : comment faire face ? - revmed [Internet]. [cité 29 oct 2015]. Disponible sur: <http://www.revmed.ch/rms/2010/RMS-265/Aphthos-recidivants-comment-faire-face>
9. Parent D, Vaillant L. Aphtes, aphthoses, maladie de Behçet. *EMC Elsevier Masson SAS Paris Dermatol.* 2008;98-838-A-10.
10. Cui RZ, Bruce AJ, Rogers RS. Recurrent aphthous stomatitis. *Clin Dermatol.* juill 2016;34(4):475-81.
11. Vaillant L, Bernez A. Aphtes et aphtoses. *EMC Elsevier Masson SAS Paris Traité Médecine Akos.* 2009;1-0270.
12. Rivera-Hidalgo F, Shulman JD, Beach MM. The association of tobacco and other factors with recurrent aphthous stomatitis in an US adult population. *Oral Dis.* 2004;10(6):335–345.
13. Axéll T, Henricsson V. The occurrence of recurrent aphthous ulcers in an adult Swedish population. *Acta Odontol Scand.* mai 1985;43(2):121-5.
14. Jurge S, Kuffer R, Scully C, Porter S. Number VI Recurrent aphthous stomatitis. *Oral Dis.* janv 2006;12(1):1-21.
15. Akintoye SO, Greenberg MS. Recurrent aphthous stomatitis. *Dent Clin North Am.* janv 2005;49(1):31-47.

16. Massereau E, Laurans R, Foletti J-M, Gallucci A, Chossegros C. Étude épidémiologique des pathologies de la muqueuse buccale dans une consultation spécialisée de centre hospitalo-universitaire (CHU). Rev Stomatol Chir Maxillo-Faciale Chir Orale. juin 2016;117(3):136-41.
17. La bouche vue de l'intérieur [Internet]. [cité 30 janv 2017]. Disponible sur: <http://med-dentaire.e-monsite.com/pages/la-sante-bucco-dentaire-livre-du-dr-audrey-zitoun-sztainman/la-bouche-vue-de-l-interieur.html>
18. Balas D. Histologie morphofonctionnelle des épithéliums [Internet]. [cité 30 janv 2017]. Disponible sur: <http://www.db-gersite.com/HISTOLOGIE/EPITHDIG/cbgsoe/cbgsoe.htm>
19. Document sans titre [Internet]. [cité 2 oct 2016]. Disponible sur: <http://www.uvp5.univ-paris5.fr/campus-dermatologie/Path%20Bucal/histoanatomie/histoanatframes.asp>
20. Peglion A. Classification clinique des érosions et ulcérations: quand le chirurgien dentiste doit-il s'inquiéter ? - document [Internet]. 2013 [cité 5 juin 2016]. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00916573/document>
21. Seignalet J. L'alimentation ou La troisième médecine. Monaco; [Paris: Éd. du Rocher; 2012.
22. Aphthae (recurrent aphthous stomatitis) - Oral and Maxillofacial Medicine (Third Edition) - 34 [Internet]. [cité 2 oct 2016]. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/doc-direct/univ-lille2.fr/science/article/pii/B9780702049484000349>
23. Natah SS, Konttinen YT, Enattah NS, Ashammakhi N, Sharkey KA, Häyrynen-Immonen R. Recurrent aphthous ulcers today: a review of the growing knowledge. Int J Oral Maxillofac Surg. 2004;33(3):221–234.
24. Lin S-S, Chou M-Y, Ho C-C, Kao C-T, Tsai C-H, Wang L, et al. Study of the viral infections and cytokines associated with recurrent aphthous ulceration. Microbes Infect. avr 2005;7(4):635-44.
25. Perdersen A, Hornsleth A. Recurrent aphthous ulceration: a possible clinical manifestation of reactivation of varicella zoster or cytomegalovirus infection. J Oral Pathol Med. 1993;22:64-8.
26. Borra RC, Andrade PM, Silva IDCG, Morgun A, Weckx LLM, Smirnova AS, et al. The Th1/Th2 immune-type response of the recurrent aphthous ulceration analyzed by cDNA microarray. J Oral Pathol Med. 1 mars 2004;33(3):140-6.
27. Cours : IMMUNOLOGIE [Internet]. [cité 25 nov 2016]. Disponible sur: <http://moodle.univ-lille2.fr/course/view.php?id=588>
28. Ozyurt K, Çelik A, Sayarlıoglu M, Colgecen E, Inci R, Karakas T, et al. Serum Th1, Th2 and Th17 cytokine profiles and alpha-enolase levels in recurrent aphthous stomatitis. J Oral Pathol Med. 1 oct 2014;43(9):691-5.

29. Lewkowicz N, Lewkowicz P, Banasik M, Kurnatowska A, Tchorzewski H. Predominance of Type 1 cytokines and decreased number of CD4CD25 T regulatory cells in peripheral blood of patients with recurrent aphthous ulcerations. *Immunol Lett.* 15 juin 2005;99(1):57-62.
30. Lewkowicz N, Lewkowicz P, Banasik M, Glowacka E, Cedznski M, Swierzek A, et al. Innate immune system is implicated in recurrent aphthous ulcer pathogenesis. *J Oral Pathol Med.* 2003;32:475-81.
31. Ślebioda Z, Szponar E, Kowalska A. Etiopathogenesis of Recurrent Aphthous Stomatitis and the Role of Immunologic Aspects: Literature Review. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz).* juin 2014;62(3):205-15.
32. Miyamoto Jr NT, Borra RC, Abreu M, Weckx LLM, Franco M. Immune-expression of HSP27 and IL-10 in recurrent aphthous ulceration: Immune-expression of HSP27 and IL-10. *J Oral Pathol Med.* 9 juill 2008;37(8):462-7.
33. Ślebioda Z, Szponar E, Kowalska A. Recurrent aphthous stomatitis: genetic aspects of etiology. *Adv Dermatol Allergol.* 2013;2:96-102.
34. Akintoye SO, Greenberg MS. Recurrent Aphthous Stomatitis. *Dent Clin North Am.* avr 2014;58(2):281-97.
35. Chavan M, Jain H, Diwan N, Khedkar S, Shete A, Durkar S. Recurrent aphthous stomatitis: a review: Recurrent aphthous stomatitis. *J Oral Pathol Med.* sept 2012;41(8):577-83.
36. Karthikeyan P, Aswath N. Stress as an etiologic co-factor in recurrent aphthous ulcers and oral lichen planus. *J Oral Sci.* 2016;58(2):237-40.
37. Huling LB, Baccaglini L, Choquette L, Feinn RS, Lalla RV. Effect of stressful life events on the onset and duration of recurrent aphthous stomatitis: Recurrent aphthous stomatitis and stress. *J Oral Pathol Med.* févr 2012;41(2):149-52.
38. Victoria JMN, Fátima Correia-Silva J, Pimenta FJ, Kalapothakis E, Gomez RS. Serotonin transporter gene polymorphism (5-HTTLPR) in patients with recurrent aphthous stomatitis. *J Oral Pathol Med.* 2005;34(8):494–497.
39. Ma R, Chen H, Zhou T, Chen X, Wang C, Chen Y, et al. Effect of bedtime on recurrent aphthous stomatitis in college students. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* févr 2015;119(2):196-201.e2.
40. Subramanyam RV. Occurrence of recurrent aphthous stomatitis only on lining mucosa and its relationship to smoking – A possible hypothesis. *Med Hypotheses.* août 2011;77(2):185-7.
41. Sawair. Does smoking really protect from recurrent aphthous stomatitis? *Ther Clin Risk Manag.* nov 2010;573.
42. Shim Y, Choi J-H, Ahn H-J, Kwon J-S. Effect of sodium lauryl sulfate on recurrent aphthous stomatitis: a randomized controlled clinical trial: Sodium lauryl sulfate and aphthous stomatitis. *Oral Dis.* oct 2012;18(7):655-60.

43. McCartan BE, Sullivan A. Variations in the course of recurrent aphthous stomatitis in women taking hormone replacement therapy or oral contraceptives. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 1996;6(1):32–34.
44. Tarakji B, Baroudi K, Kharma Y. The effect of dietary habits on the development of the recurrent aphthous stomatitis. *Niger Med J J Niger Med Assoc*. mars 2012;53(1):9.
45. Bao Z, Yang X, Shi J, Liu L. Serum zinc levels in 368 patients with oral mucosal diseases: A preliminary study. *Med Oral Patol Oral Cirurgia Bucal*. 2016;e335-40.
46. ORBAK R, CICEK Y, TEZEL A, DOGRU Y. Effects of zinc treatment in patients with recurrent aphthous stomatitis. *Dent Mater J*. 2003;22(1):21–29.
47. Sun A, Chen H-M, Cheng S-J, Wang Y-P, Chang JY-F, Wu Y-C, et al. Significant association of deficiencies of hemoglobin, iron, vitamin B12, and folic acid and high homocysteine level with recurrent aphthous stomatitis. *J Oral Pathol Med*. avr 2015;44(4):300-5.
48. Kozlak ST, Walsh SJ, Lalla RV. Reduced dietary intake of vitamin B12 and folate in patients with recurrent aphthous stomatitis. *J Oral Pathol Med* [Internet]. janv 2010 [cité 8 oct 2016]; Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1600-0714.2009.00867.x>
49. Volkov I, Rudoy I, Freud T, Sardal G, Naimer S, Peleg R, et al. Effectiveness of Vitamin B12 in Treating Recurrent Aphthous Stomatitis: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *J Am Board Fam Med*. 1 janv 2009;22(1):9-16.
50. Lalla RV, Choquette LE, Feinn RS, Zawistowski H, Latortue MC, Kelly ET, et al. Multivitamin therapy for recurrent aphthous stomatitis: a randomized, double-masked, placebo-controlled trial. *J Am Dent Assoc*. 2012;143(4):370–376.
51. Gomes C, Gomez R, Zina L, Amaral F. Recurrent aphthous stomatitis and *Helicobacter pylori*. *Med Oral Patol Oral Cirurgia Bucal*. 2016;e187-91.
52. Adler I. *Helicobacter pylori* and oral pathology: Relationship with the gastric infection. *World J Gastroenterol*. 2014;20(29):9922.
53. Les aphtes ou les ulcérations douloureuses induits par le nicorandil - EM Premium [Internet]. [cité 30 sept 2016]. Disponible sur: <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/91341/resultatrecherche/1>
54. Boulinguez S, Reix S, Bedane C, Debrock C, Bouyssou-Gauthier ML, Sparsa A, et al. Role of drug exposure in aphthous ulcers: a case–control study. *Br J Dermatol*. 2000;143(6):1261–1265.
55. Healy CM, Thornhill MH. An association between recurrent oro-genital ulceration and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Oral Pathol Med*. 1 janv 1995;24(1):46-8.
56. Markus R, Reddick ME, Rubenstein MC. Rofecoxib-induced pseudoporphyria. *J Am Acad Dermatol*. avr 2004;50(4):647-8.
57. Gonzalez-Moles MA, Bagan-Sebastian JV. Alendronate-related oral mucosa ulcerations. *J Oral Pathol Med*. 2000;29(10):514–518.

58. Habib N, Salaro C, Al-Ghaithi K, Phelps RG, Saggar S, Cohen SR. Severe aphthous stomatitis associated with oral calcineurin and mTOR inhibitors. *Int J Dermatol*. 2010;49(1):91–94.
59. Samimi M, Lauferon F, Hüttenberger B, Vaillant L, Goupille P, Machet L. Ulcérations buccales aphtoïdes persistantes associées au tocilizumab : deux cas. *Ann Dermatol Vénéréologie*. févr 2013;140(2):120-4.
60. Katsanos KH, Torres J, Roda G, Brygo A, Delaporte E, Colombel J-F. Review article: non-malignant oral manifestations in inflammatory bowel diseases. *Aliment Pharmacol Ther*. juill 2015;42(1):40-60.
61. Lewkowicz N. Recurrent Aphthous Stomatitis – a Reflection of Gastrointestinal Diseases? *Dent Med Probl*. 2015;52(4):472-8.
62. World Journal of Gastroenterology - Baishideng Publishing [Internet]. [cité 23 oct 2016]. Disponible sur: <http://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v22/i25/5655.htm>
63. LES APHTES ERAL. Aphtes et aphtose chronique. [cité 20 oct 2016]; Disponible sur: <http://www.biodenth.be/publications/aphtes-1.pdf>
64. Aydemir S, Tekin NS, Aktunç E, Numanoğlu G, Ustündağ Y. Celiac disease in patients having recurrent aphthous stomatitis. *Turk J Gastroenterol*. 2004;15(3):192–5.
65. Ferguson MM, Wray D, Carmichael HA, Russell RI, Lee FD. Coeliac disease associated with recurrent aphthae. *Gut*. 1980;21(3):223–226.
66. Miziara ID, Araujo Filho BC, Weber R. 3267-Vol. 71/Ed 4/in 2005 Section: Artigo Original Pages: 517 to 520.
67. Herranz P, Arribas J r., Navarro A, Peña J m., González J, Rubio F a., et al. Successful treatment of aphthous ulcerations in AIDS patients using topical granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *Br J Dermatol*. 1 janv 2000;142(1):171-6.
68. Ali NS, Sartori-Valinotti JC, Bruce AJ. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis (PFAPA) Syndrome. *Clin Dermatol* [Internet]. 2016 [cité 21 oct 2016]; Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0738081X16300530>
69. Galeotti C, Georgin-Lavialle S, Sarabay G, Tuitou I, Koné-Paut I. Le déficit en mévalonate kinase en 2016. *Rev Médecine Interne* [Internet]. 2016 [cité 21 oct 2016]; Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0248866316305331>
70. Chiheb S, Chakib A, Lakhdar H. Maladie de Behçet. *Ann Dermatol Vénéréologie*. 2003;130:657-63.
71. Maladie de Behçet - Service d'immunologie et allergie - CHUV [Internet]. [cité 20 oct 2016]. Disponible sur: <http://www.immunologyresearch.ch/ial-prof-sante-info-maladies-immunol-maladie-de-behcet.htm>
72. Samimi M, Huttenberger B, Goga D. Diagnostic des ulcérations buccales de l'enfant. *Arch Pédiatrie*. 2009;16(6):521–523.

73. Thomassin JM, Braccini F, Paris J, CH Z. LE ZONA AURICULAIRE. 2000 [cité 5 nov 2016]; Disponible sur: <http://braccini.net/document/PDF/ZONA%20EMC.pdf>
74. LA SYPHILIS [Internet]. [cité 31 oct 2016]. Disponible sur: <http://www.atlas-dermato.org/cours/syphilis.htm>
75. Items 343, 84, 87 : Pathologie non tumorale de la muqueuse buccale - cours.pdf [Internet]. 2010 [cité 28 oct 2016]. Disponible sur: <http://campus.cerimes.fr/chirurgie-maxillo-faciale-et-stomatologie/enseignement/stomatologie5/site/html/cours.pdf>
76. Beauvillain de Montreuil C, Tessier M-H, Billet J. Pathologie bénigne de la muqueuse buccale. EMC Oto-Rhino-Laryngol. 2012;7(1):1-21 [Article 20-624-A-10].
77. Mays JW, Sarmadi M, Moutsopoulos NM. Oral manifestations of systemic autoimmune and inflammatory diseases: diagnosis and clinical management. J Evid Based Dent Pract. 2012;12(3):265–282.
78. Aphtose buccale récidivante | Pas à Pas en Pédiatrie [Internet]. [cité 30 janv 2017]. Disponible sur: <http://pap-pediatrie.fr/immunoinfectioparasito/aphtose-buccale-r%C3%A9cidivante>
79. Miles A, et al. Triamcinolone acteonide versus chlorhexidine for tretment of recurrent stomatitis. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1993;75:397-402.
80. eVIDAL [Internet]. [cité 28 nov 2016]. Disponible sur: <http://www.evidal.fr/showProduct.html?productId=10397>
81. Skaare AB, Herlofson BB, Barkvoll P al. Mouthrinses containing triclosan reduce the incidence of recurrent aphthous ulcers (RAU). J Clin Periodontol. 1996;23(8):778–781.
82. Cherednichenko G, Zhang R, Bannister RA, Timofeyev V, Li N, Fritsch EB, et al. Triclosan impairs excitation-contraction coupling and Ca²⁺ dynamics in striated muscle. Proc Natl Acad Sci. 28 août 2012;109(35):14158-63.
83. Nolan A, Baillie C, Badminton J, Rudralingham M, Seymour RA. The efficacy of topical hyaluronic acid in the management of recurrent aphthous ulceration. J Oral Pathol Med. 2006;35(8):461–465.
84. Saxen MA, Ambrosius WT, Rehemtula A-KF, Russell AL, Eckert GJ. Sustained relief of oral aphthous ulcer pain from topical diclofenac in hyaluronan: A randomized, double-blind clinical trial. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology. oct 1997;84(4):356-61.
85. Soylu Özler G, Okuyucu Ş, Akoğlu E. The Efficacy of Sucralfate and Chlorhexidine as an Oral Rinse in Patients with Recurrent Aphthous Stomatitis. Adv Med. 2014;2014:1-3.
86. Ben Slama L. Aphtes et aphtoses. RevStomatolChir.maxillofac. 2003;104(5):295-7.

87. Stoopler ET, Vogl DT, Paul TM, Salazar G, Davis L, Kapoor S, et al. Impact of Obesity and Renal Insufficiency on Oral Mucositis Associated with High-Dose Melphalan. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology*. 2011;112(6):e127–e128.
88. Abbasi F, Raoof M, Khatami R, Shadman N, Borjian-Boroojeni F, Nazari F. Effectiveness of amlexanox and ad cortyl for the treatment of recurrent aphthous ulcers. *J Clin Exp Dent*. 2016;0-0.
89. OCCETS. Médicament émergent Amlexanox [Internet]. 2001 [cité 6 nov 2016]. Disponible sur: https://www.cadth.ca/media/pdf/108_No1_amlexanox_edrug_f.pdf
90. de Wazières B, Gil H, Magy N, Berthier S, Vuitton DA, Dupond JL. Traitement de l'aphtose récurrente par thalidomide à faible dose. Etude pilote chez 17 patients. *Rev Méd Interne*. 1999;20:567-80.
91. Altenburg A, Abdel-Naser M, Seeber H, Abdallah M, Zouboulis C. Practical aspects of management of recurrent aphthous stomatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. sept 2007;21(8):1019-26.
92. [cité 14 nov 2016]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=68983895&typedoc=R&ref=R0128888.htm>
93. Lynde CB, Bruce AJ, Rogers RS. Successful Treatment of Complex Aphthosis With Colchicine and Dapsone. *Arch Dermatol*. 1 mars 2009;145(3):273-6.
94. Femiano F, Buonaiuto C, Gombos F, Lanza A, Cirillo N. Pilot study on recurrent aphthous stomatitis (RAS): a randomized placebo-controlled trial for the comparative therapeutic effects of systemic prednisone and systemic montelukast in subjects unresponsive to topical therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology*. mars 2010;109(3):402-7.
95. Liu H-L, Chiu S-C. The Effectiveness of Vitamin B12 for Relieving Pain in Aphthous Ulcers: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial. *Pain Manag Nurs*. 2015;16(3):182–187.
96. Yasui K, Kurata T, Yashiro M, Tsuge M, Ohtsuki S, Morishima T. The effect of ascorbate on minor recurrent aphthous stomatitis. *Acta Pædiatrica*. 1 mars 2010;99(3):442-5.
97. Quemoun A-C. Homéopathie guide pratique: La référence pour se soigner simplement et naturellement grâce à l'homéopathie. Leduc.s Éditions; 2010. 333 p.
98. Mousavi F, Mojaver YN, Asadzadeh M, Mirzazadeh M. Homeopathic treatment of minor aphthous ulcer: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Homeopathy*. juill 2009;98(3):137-41.
99. Mansour G, Ouda S, Shaker A, Abdallah HM. Clinical efficacy of new aloe vera- and myrrh-based oral mucoadhesive gels in the management of minor recurrent aphthous stomatitis: a randomized, double-blind, vehicle-controlled study. *J Oral Pathol Med*. juill 2014;43(6):405-9.

100. Babae N, Zabihi E, Mohseni S, Moghadamnia AA. Evaluation of the therapeutic effects of Aloe vera gel on minor recurrent aphthous stomatitis. Dent Res J. août 2012;9(4):381.
101. EPPE P. Aphtes et aphtose chronique [Internet]. 2005 [cité 6 nov 2016]. Disponible sur: <http://www.biodenth.be/publications/aphtes2.pdf>
102. AL-Omiri MK, Alhijawi M, AlZarea BK, Abul Hassan RS, Lynch E. Ozone treatment of recurrent aphthous stomatitis: a double blinded study. Sci Rep. 15 juin 2016;6:27772.

Université de Lille 2
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2016./2017

Nom : Peenaert
Prénom : Mélanie

Titre de la thèse : Aphtes et pathologies associées

Mots-clés : Aphtes, aphtose buccale récidivante, maladie de Behçet, désordre immunitaire, inflammation, traitements symptomatiques

Résumé : L'aphte est un symptôme banal, douloureux retrouvé couramment dans la population générale. On distingue trois formes cliniques : l'aphte mineur, majeur et herpétiforme. On parlera également d'aphtose lorsque ces aphtes sont multiples et récidivants. L'étiologie précise n'est pas connue mais plusieurs facteurs génétiques, environnementaux et physiologiques favoriseraient son développement. Le diagnostic essentiellement clinique doit être complété par l'exclusion des diagnostics différentiels. Cette lésion ulcéreuse est également retrouvée dans plusieurs pathologies inflammatoires, lors de déficiences nutritionnelles et de désordres immunitaires. Les traitements sont nombreux mais restent symptomatiques. On utilisera en première intention des traitements locaux mais des traitements systémiques peuvent être nécessaires pour traiter les aphtoses sévères.

Membres du jury :

Président : Monsieur Thierry Dine
Professeur de Pharmacologie à la faculté de pharmacie de Lille
Praticien hospitalier au C.H. d'Haubourdin

Assesseur : Monsieur Benjamin Bertin
Maître de conférences en Immunologie à la faculté de pharmacie de Lille

Membre extérieur : Madame Anaïs Senname
Docteur en pharmacie, Pharmacie Cuvellier à Hazebrouck