

Étude retrospective de l'efficacité du tacrolimus dans les langues géographiques algiques

Stéphanie Haddad

▶ **To cite this version:**

Stéphanie Haddad. Étude retrospective de l'efficacité du tacrolimus dans les langues géographiques algiques. Médecine humaine et pathologie. 2015. dumas-01246164

HAL Id: dumas-01246164

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01246164

Submitted on 18 Dec 2015

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

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

Université de Bordeaux

U.F.R. DES SCIENCES MEDICALES

Année 2015 N°3165

Thèse pour l'obtention du

DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE
Spécialité chirurgie orale

Présentée et soutenue publiquement

par **Stéphanie, Elissa, Rosa HADDAD**
Né(e) le 24 Septembre 1986 à Castres

Le 6 Novembre 2015

Efficacité du tacrolimus dans les langues géographiques algiques

Directeur de thèse
Pr Jean-Christophe FRICAIN

Jury

Pr Claire MAJOUFRE-LEFEBVRE	Président
Pr Franck BORALEVI	Juge
Pr Jean-Christophe FRICAIN	Directeur
Dr Anne-Sophie RICARD	Rapporteur
Dr Mathieu LAURENT-JOYE	Juge
Dr Jean-Marie MARTEAU	Juge
Dr Mathieu BONDAZ	Juge

Remerciements

A Madame le Professeur Claire MAJOUFRE-LEFEBVRE,

Vous qui me faites l'honneur de présider le jury de ma thèse, qui avez toujours été à l'écoute tout au long de mon parcours de l'internat, qui m'avez appris la rigueur et la technicité des actes de chirurgie orale, recevez ici toute ma reconnaissance et l'expression de mon plus profond respect.

A Monsieur le Professeur Jean-Christophe FRICAIN,

Pour avoir accepté de diriger ce travail. Je vous remercie d'avoir partagé cette épreuve avec moi, de m'avoir fait confiance, d'avoir fait preuve de patience et surtout de m'avoir transmis vos connaissances en pathologie de la muqueuse buccale. Veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Franck BORALEVI,

Vous qui me faites l'honneur de juger ce travail, veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

A Madame le Docteur Anne-Sophie RICARD,

Toi qui me fais l'honneur d'être mon rapporteur de thèse. Je te remercie pour ton soutien et pour ton aide sur ce travail. Mes semestres dans le service de chirurgie maxillo-faciale n'auraient pas été les mêmes sans toi, ton humour toulousain, ta gentillesse et ton enseignement au bloc opératoire.

A Monsieur le Docteur Mathieu LAURENT-JOYE,

Pour avoir accepté de juger ce travail. Je te remercie pour ton enseignement au bloc opératoire, ta rigueur exemplaire, ta logique de raisonnement et ton professionnalisme que j'ai pu apprécier lors de mes semestres en chirurgie maxillo-faciale.

A Monsieur le Docteur Jean-Marie MARTEAU,

Pour avoir accepté de juger ce travail. Vous qui avez été à mes côtés lors de mes semestres en odontologie et enseigné tout ce qu'il y a à savoir sur l'implantologie. Je vous remercie pour votre encadrement et votre gentillesse**.**

A Monsieur le Docteur Mathieu BONDAZ,

Pour avoir accepté de juger ce travail. Je te remercie pour ton enseignement et ton encadrement. Ainsi que pour ton aide précieuse, toi que j'ai connu en tant que co-interne, CCA et aujourd'hui PH.

Je tiens à remercier tout ceux qui m'ont appris, soutenue, réconfortée tout au long de cet internat :

Au Professeur Siberchicot François**,** qui n'a pas pu faire partit de ce jury pour cause de départ en retraite. Soyez assuré de mon plus profond respect et de ma sincère reconnaissance.

A mes chefs de cliniques: Alice VEYRET, Stéphanie CARRIER, Marion DELALLE, aux assistants dentaire et maîtres de conférence : Sylvain CATROS, Virginie PANNEREC, François VIGOUROUX, Remi GASTON, Guillaume CRESTE.

A mes amis et co-internes bordelais : SMAILI Sara, BLONDEAU Barbara, GAYOT Julia, GIRAUDON Antoine, BATTUT Anne-Sophie, CETRAN Laura, PASCAL Elliot, Quentin SESSIECQ mon binôme, Caroline MAGE, Severin BELLEUDY, NODIMAR Julien et Cléa.

A mes co-internes et étudiants dentaire : Camille LANDRIC, Marie-Pierre PEDEBOSCQ, Caroline MARTY, Astrid, Murielle, Antoine, Cécile, Arthur-Louis, Maxime, Jocelyn et mes co-internes DESCO de ma promo: Eugénie , Véro…

Aux équipes de nuit et de jour du service de chirurgie maxillo-faciale et de nuit du service d'ORL du CFXM. Ainsi que le personnel des services de dentaire du PQR et Saint-André.

A mes amis Castrais qui me soutiennent et savent me faire oublier l'hôpital en 5 minutes: Ade, Sandy, Bibi, Gaëtan, Bastoo, Alex, Tsaket, Céline T, Olive N, Marie, Julie, Christophe, Christelle, Valérie, Dorian, Amandine et Katia mon ex-voisine toulousaine.

A mes co-internes de mon excellent semestre parisien pour m'avoir plus que soutenue et supportée lors de la préparation de cette thèse: Mathieu PROVOST, Sophie LANCIAUX, Charles GOSSIOME, Samir ABDELQADER, Alexandre DEBELMAS, Louise GENESTIER, Flore ROUL-YVONNET, Mathilde TASSIN, Charles-Victor ANDRE, Manel HACHANI, ainsi qu'aux chefs de cliniques Nathalie TABCHOURI et Hossein KHONSARI.

Et surtout :

A mamie Soledad toujours fière de moi.
A ma sœur: Nina ma plus grande fan au féminin et à Claire.
A ma sœur Magalie et mon beau-frère Xavier.
A mes petits neveux: Tristan mon plus grand fan au masculin et Alexi.
A ma marraine Sabine et mon parrain Gérard et Framboise.
A mon oncle et ma tante chirurgiens dentistes: Gaby et Malika.
A Sadia ma deuxième maman.

Je dédie cette thèse À MES CHERS PARENTS :

Sans vous je ne serai pas ce que je suis aujourd'hui. Vous avez toujours été d'un soutient sans faille tout au long de ma vie dans toutes les épreuves que j'ai pu traverser. Pour cela je vous en remercie et je peux vous certifier que vous êtes les meilleurs parents du monde. Spéciale dédicace à Papounet et Mamito toujours au Top !

I) INTRODUCTION 8

1) EPIDEMIOLOGIE DES LANGUES GEOGRAPHIQUES 8
2) FACTEURS ETIOLOGIQUES DE LA LANGUE GEOGRAPHIQUE 9
3) PHYSIOPATHOLOGIE DE LA LANGUE GEOGRAPHIQUE 10
4) DESCRIPTION CLINIQUE DES LANGUES GEOGRAPHIQUES 12
5) HISTOLOGIE DES LANGUES GEOGRAPHIQUES 19
6) DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL DES LANGUES GEOGRAPHIQUES 21
7) LE TACROLIMUS EN DERMATOLOGIE 22
1. MECANISME D'ACTION DU TACROLIMUS 22
2. INDICATIONS DU TACROLIMUS TOPIQUE EN DERMATOLOGIE AVEC AMM 24
3. INDICATIONS DU TACROLIMUS TOPIQUE EN DERMATOLOGIE HORS AMM 26
4. EFFETS INDESIRABLES DU TACROLIMUS TOPIQUE 27
5. COUT DU TRAITEMENT 27

II) OBJECTIF DE L'ETUDE 28

III) PATIENTS ET METHODES 28

1) METHODES 29
2) ANALYSE STATISTIQUE 30

IV) RESULTATS 30

1) DESCRIPTIF DE LA POPULATION 30
2) RESULTATS 34

V) DISCUSSION 36

VI) CONCLUSION 38

REFERENCES 39

ANNEXE 47

ARTICLE 50

I) INTRODUCTION

1) Epidémiologie des langues géographiques

La langue géographique (LG) ou glossite exfoliatrice marginée est une affection rare, décrite pour la première fois en 1831 par Rayer (pytiriasis de la langue) [1, 2].

En 1955 la stomatite géographique a été décrite comme une affection pouvant survenir sur l'ensemble de la muqueuse orale [3].

La LG a connu d'autres dénominations: glossite exfoliatrice marginée, exfoliatio areata linguae, état tigré de la langue ou glossite migratoire bénigne [2].

La prévalence varie de 0.6% à 6.8 % [1]. Elle semble apparaître plus fréquemment chez les enfants et sa fréquence diminue avec l'âge [4]. Des études ont montré que la LG survenait deux fois plus chez les femmes [5–7] tandis que d'autres montraient que le *sex* ratio était similaire [8, 9]. La LG se situe au 3 ème rang des lésions et variations physiologiques linguales, après les varicosités et la langue fissurée [2].

2) Facteurs étiologiques de la langue géographique

La LG est une pathologie inflammatoire psoriasiforme généralement asymptomatique d'étiologie inconnue [3, 7, 10].
Les LG ont été associées à plusieurs pathologies comme le psoriasis, les allergies (terrain atopique), des perturbations hormonales, un diabète juvénile, le syndrome de Reiter, le syndrome de Down, des déficiences nutritionnelles, des troubles psychologiques, les langues fissuraires (50% d'association avec la LG [11, 12]), le lichen plan[7, 13] et dans le syndrome de Melkersson-Ronsenthal associé à une langue fissurée[14]. Une prédisposition génétique a aussi été suggérée [2, 7, 15], cliniquement par la fréquence d'un terrain familial et immunologiquement par l'association significative à certains antigènes du groupe HLA notamment HLA DR5 et DRw6 [1, 2, 16].

3) Physiopathologie de la langue géographique

Des auteurs ont observé une relation entre la LG et des facteurs immuns de pathologies incluant le syndrome de Reiter, la dermatite atopique et le psoriasis [3]. La LG peut présenter des aspects cliniques, histopathologiques et génétiques similaires au psoriasis, suggérant que ces lésions sont des manifestations orales du psoriasis [3, 7].

Au niveau clinique les lésions de langue dans le psoriasis se divisent en deux catégories majeures: la première avec des anomalies de la muqueuse orale associées à une histologie commune aux lésions cutanées du psoriasis et la seconde avec des lésions non spécifiques comme la langue fissurée et les LG mais qui apparaissent plus fréquemment avec le psoriasis [12, 17]. Les changements spécifiques attribués au psoriasis varient de plaques blanches ou gris-jaune à la lésion annulaire[12]. La LG a été retrouvée plus fréquemment en association avec le psoriasis pustuleux généralisé [12, 18] mais ceci a été contesté [12, 19].
La présence d'une LG chez un patient par ailleurs sain augmente la proportion de développer un psoriasis pustuleux généralisé [20].

Du point de vue histologique l'infiltrat inflammatoire des lésions orales du psoriasis correspond à des macrophages et des lymphocytes T notamment CD4+. L'analyse histologique d'une lésion cutané psoriasique retrouve caractéristiquement : une parakératose , une acanthose , des micro-abcès de Munro

(Polynucléaire Neutrophiles)et des vaisseaux dilatés dans le derme [21–23]. La présence de pustules spongiformes intra-épithéliale de Kogoj-Lapierre est une des caractéristiques du psoriasis pustuleux[24] et celles-ci sont retrouvées au niveau de la macule blanchâtre d'une LG.

Des études immunohistochimiques de LG ont montré une abondance de lymphocytes T CD4+ similaire au psoriasis dans l'infiltrat inflammatoire subépithélial [7, 21]. La LG présente au niveau de la bordure blanchâtre des micro-abcès formés de neutrophiles similaire au psoriasis [7, 25].

Cependant la LG n'est pas présente chez tous les patients présentant un psoriasis [7].

Du point de vue génétique en ce qui concerne la LG une transmission simple dominante avec pénétrance variable a été proposée par plusieurs auteurs [11, 26]. Un polymorphisme des gènes IL-B, IL-6 et TNFA est retrouvé dans la LG et des gènes IL-B et TNFA dans le psoriasis[27].

L'association fréquente à l'Ag HLA-Cw6 du psoriasis et de la LG renforce l'hypothèse génétique de la physiopathologie des LG [1, 27, 28].

4) Description clinique des langues géographiques

Elle se définit cliniquement par des lésions annulaires migratoires de la face dorso-latérale de la langue. Et dans sa forme la plus typique les lésions se présentent par des zones érythémateuses entourées d'une bordure surélevée blanchâtre ou jaunâtre [1, 7] (figure1). Cette bordure surélevée correspond à la pustule spongiforme de Kogoj-Lapierre [1].

Cet aspect peut aussi être décrit comme circiné et peut être dû à la perte des papilles filiformes de la face dorsale de la langue [7].



Figure 1 Aspect clinique d'une langue géographique typique[1]

Différents stades d 'évolutions des lésions ont été décrits [1, 26]. Au stade initial la lésion est une macule blanchâtre légèrement surélevée. Celle-ci va s'élargir progressivement et s'exfolier en son

centre. La lésion apparait sous la forme d'un anneau blanc en périphérie et érythémateux au centre. L'anneau s'agrandit , se rompt et laisse place à une lésion en arc de cercle où l'on distingue trois zones de la périphérie vers le centre: un anneau maculaire blanchâtre, un anneau maculaire érythémateux et un disque maculaire rosé contenant des papilles filiformes néoformées (figure 2).Progressivement la langue reprend un aspect normal[1, 26].

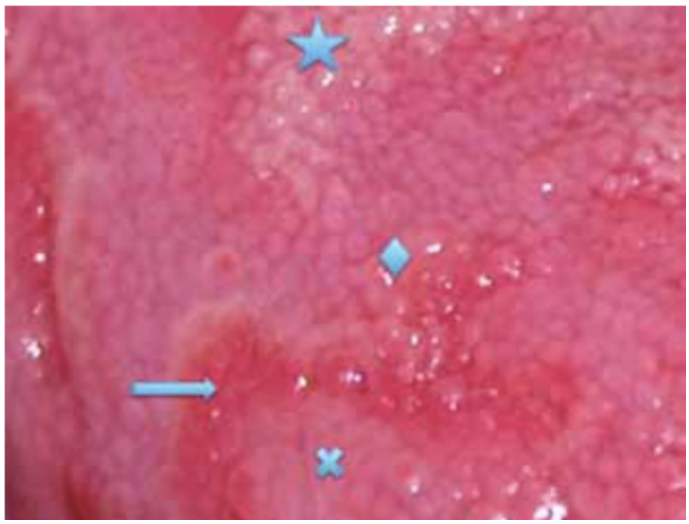


Figure 2 <u>Différents stades d'évolution des LG</u> : la lésion initiale est une macule blanchâtre correspondant à la pustule spongiforme (étoile). Progressivement la lésion évolue en trois zones : une bordure blanchâtre (losange), un érythème correspondant à l'exfoliation de la pustule (flèche) , un disque rosé dû à la néoformation des papilles filiformes (croix).[1]

Les lésions migrent au cours du temps au niveau de la localisation , de la forme et de la taille [7].

Pour certains auteurs ces lésions se déplacent au cours de la journée, plus apparentes le matin ,avec une progression moyenne de 0,5 mm par jour ,leur évolution dans le temps et dans l'espace reste variable et imprévisible [2, 4].

Cette pathologie est caractérisée par des périodes d'exacerbations ou activations qui peuvent durer et de rémissions [1]durant lesquelles les lésions disparaissent sans cicatrice [7] .Ces périodes de rémissions peuvent se prolonger plusieurs mois , voire années [2]. Le rôle du stress est souvent évoqué dans le déclenchement ou l'aggravation des poussées[2, 29].

Les LG sont majoritairement asymptomatiques mais durant les exacerbations, des douleurs à type de brûlure ou gêne buccale peuvent être ressenties [2], dans de rares cas favorisées par la consommation de certains aliments acides ou salés [1].

Un traitement n'est justifié qu'en cas de douleur entrainant l'altération de la qualité de vie[1].

Différentes formes cliniques ont été décrites en 1975 par Hume [1, 2, 30].

Le type I (figure 3) est la forme classique caractérisée par des lésions migratoires avec phases d'activité et de rémission de la face dorso-latérales et de la pointe de langue.



Figure 3 LG de type I : les lésions sont présentes sur toute la face dorsale de la langue[1]

Le type II correspond aux lésions classiques associées à des atteintes extra-linguales dans le reste de la cavité buccale (figure 4).



Figure 4 LG type II: Les lésions classiques sont associées à des atteintes extra-linguales intra-buccales[1]

Le type III représenté par des lésions atypiques et peuvent accompagner ou non d'autres atteintes buccales. Deux catégories de LG sont à distinguer dans le type III : celles avec lésions fixes qui tendent à récidiver toujours au même endroit et celles avec des lésions avortées caractérisées par des lésions blanc-jaunâtres disparaissant avant d'atteindre l'aspect dénudé rouge vif (figure 5).



Figure 5: LG type III lésions avortées blanc-jaunâtres bords latéral de langue[1]

Le type IV sont des lésions ectopiques sans atteintes linguales qui correspond à la stomatite géographique ou stomatite migratoire bénigne.

Le type I est le plus fréquent et le IV est exceptionnel [2].

Les lésions de langue géographique peuvent être isolées ou associées à une langue scrotale [1, 9]. La LG est associée à la langue fissurée dans près de 50 % des cas [2](figure 6).



Figure 6: LG associée à une langue scrotale[1]

5) Histologie des langues géographiques

Les résultats anatomopathologiques dépendent de la zone observée [2, 26].

Dans la forme typique de la LG l'examen anatomopathologique révèle au niveau :

- des macules blanchâtres (qui forment la bordure) un œdème intra et extracellulaire et la pustule multiloculaire spongiforme de Kogoj-Lapierre [1, 2]. Le chorion est le siège d'un infiltrat dense péri-vasculaire à prédominance de polynucléaires neutrophiles et micro-abcès[1, 2, 7].(figure 7)

- de l'anneau érythémateux un épithélium atrophique duquel ont disparu les papilles filiformes et la couche cornée. L'infiltrat inflammatoire du chorion est modéré à prédominance lymphocytaire [1, 7].

- de la zone rosée centrale une augmentation de l'épaisseur de l'épithélium et la formation de néopapilles filiformes. L'infiltrat inflammatoire est minime de type lymphocytaire [1].

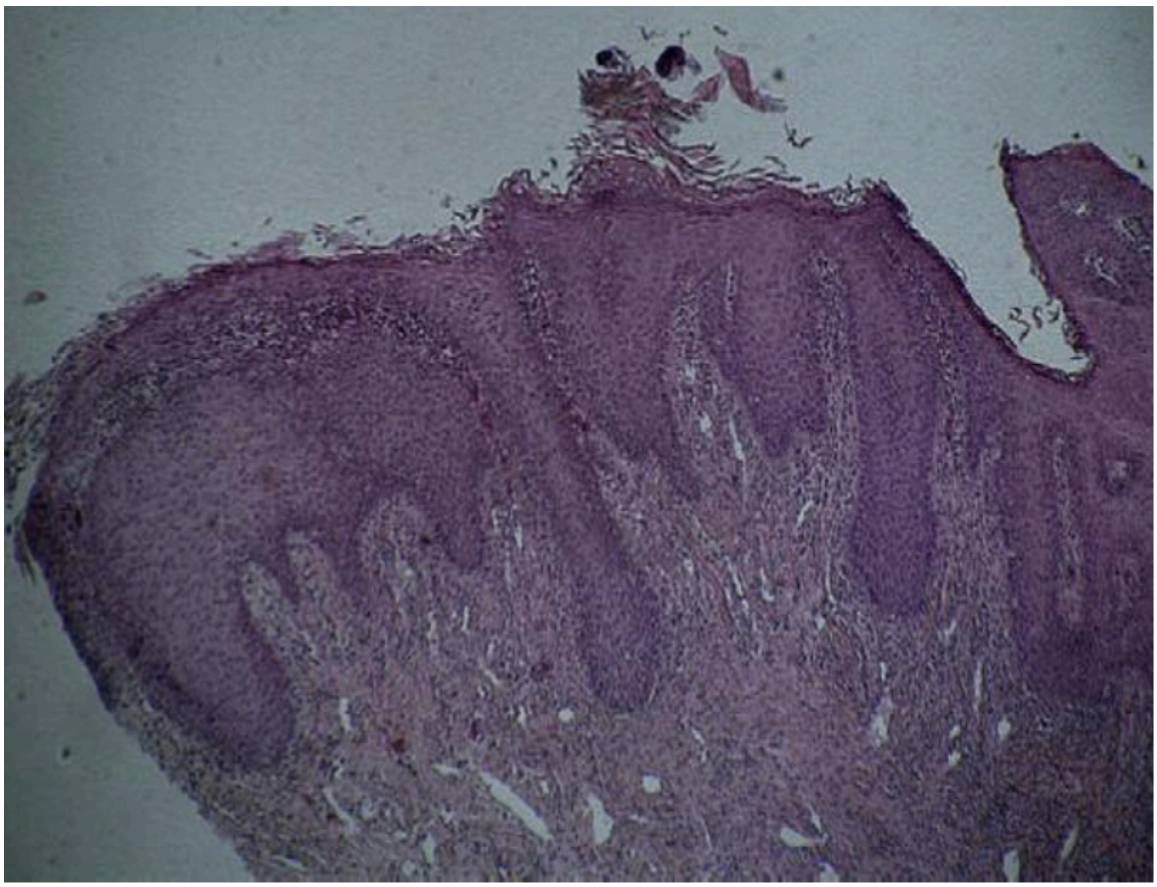


Figure 7: Lame d'histologie montrant l'infiltrat du chorion de neutrophile péri-vasculaire associée à des micro-abcès. *Dr Essalhi Naoual*

L'examen anatomopathologique n'est pas nécessaire en pratique courante car les lésions sont le plus souvent cliniquement évidentes [1].

6) Diagnostic différentiel des langues géographiques

La LG a une forme clinique typique cependant certains diagnostics différentiels peuvent être évoqués: langue fissurée, leucoplasie, candidose, lichen plan lupus systémique, syndrome de Reiter [7], carence vitaminiques (folates, B12) et la syphilis secondaire [1].

Chez l'enfant nous noterons certains diagnostics différentiels plus spécifiques comme une neutropénie sévère , une candidose atrophique, un traumatisme local [2, 7] et la papillite linguale familiale éruptive [31].

Les LG sont le plus souvent asymptomatiques. Cependant, des lésions de LG peuvent être associées à des brûlures ou gènes linguales ce qui nécessitera de réaliser le diagnostic différentiel avec une glossodynie primitive [1].Dans la glossodynie primitive de type I, les douleurs sont le plus souvent calmées par l'alimentation et augmentent au cours de la journée. Dans les glossodynies primitives de type II, les brûlures sont constantes au cours de la journée et aggravées pendant le repas. Dans la glossodynie primitive de type III, les douleurs sont intermittentes [1]. Quand les douleurs sont dues aux lésions de LG, celles-ci sont principalement présentes pendant l'alimentation [1, 32].

7) Le tacrolimus en dermatologie

1. Mécanisme d'action du tacrolimus

Le tacrolimus (FK506) est un immunosuppresseur qui appartient à la famille des macrolides[33, 34].

Il intervient dans la réponse immunitaire en bloquant l'activation des lymphocytes T par fixation à une protéine spécifique FKBP.

Lorsqu'un Ag se présente au niveau d'un récepteur d'un lymphocyte T, il se produit une augmentation du calcium ionisé (Ca2+) intra-cellulaire. Ce qui va contribuer à l'activation des lymphocytes T. Le calcium en se liant à la calmoduline va permettre l'activation de la calcineurine en phosphatase calcineurine. Cette enzyme permet en déphosphatant le facteur NF-ATp sa migration du cytoplasme au noyau.

Une fois dans le noyau il forme le complexe NF-AT en se liant avec un autre facteur NF-ATn qui induit la transcription de gènes spécifiques codant pour des inter-leukines IL2, IL 3,IL4 et d'autres facteurs de la réponse immunitaire [35].(voir figure 8 [35])

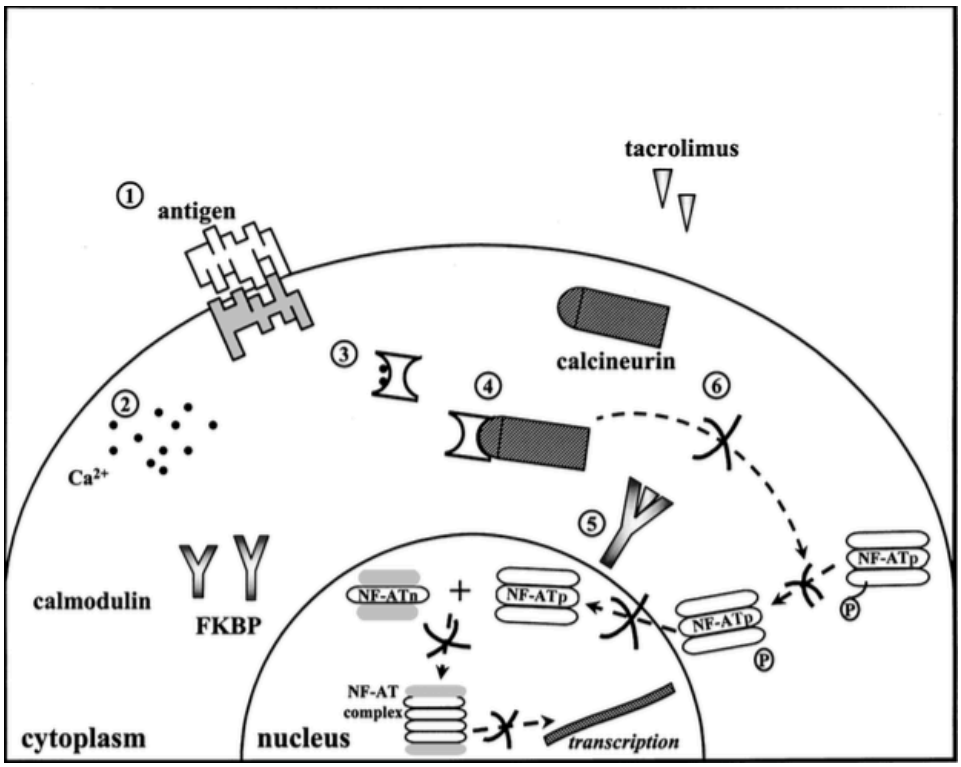


Figure 8: Mécanisme d'action du tacrolimus [35]:

(1) liaison de l'antigène à la cellule
(2) augmentation du calcium intracellulaire
(3) liaison du calcium à la calmoduline
(4) calcineurine activée
(5) liaison du tacrolimus à la protèine FKBP.
(6) inhibition de la déphosphorylation de NF-Atp qui ne peut rentrer dans le noyau.le complexe NF-AT ne peut se former et la transcription est inhibée.

2. Indications du tacrolimus topique en dermatologie avec AMM

Le tacrolimus est utilisé en dermatologie sous une forme topique le PROTOPIC ®. Le PROTOPIC ®pommade est disponible sous deux dosages : 0,03 % (chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant à partir de 2 ans) et 0,1 % (chez l'adulte et l'adolescent de 16 ans et plus) [36].

D' après les recommandations de l'HAS de Novembre 2013 le PROTOPIC® pommade a l'AMM dans le traitement de la dermatite atopique :

*en traitement des poussées *:*

- chez l'adulte et l'adolescent de 16 ans et plus (PROTOPIC ® 0,1 % et 0,03 %) : traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte en cas de réponse inadéquate ou d'intolérance aux traitements conventionnels, tels que les dermocorticoïdes;

- chez l'enfant de 2 ans et plus (PROTOPIC® 0,03 % uniquement) : traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'enfant qui n'a pas répondu de façon adéquate aux traitements conventionnels, tels que les dermocorticoïdes ;

*en traitement d'entretien de la dermatite atopique modérée à sévère pour la prévention des poussées et la prolongation des

intervalles sans poussées chez les patients avec des exacerbations très fréquentes de la maladie (au moins 4 fois par an) qui ont eu une réponse initiale à un traitement par tacrolimus pommade 2 fois par jour pendant 6 semaines maximum (disparition ou quasi-disparition des lésions ou lésions légères).

3. Indications du tacrolimus topique en dermatologie hors AMM

Le tacrolimus et d'autres inhibiteurs de la calcineurine ont été étudiés dans le traitement de pathologies dermatologiques:

- Dermatite de contact [35, 37]
- Psoriasis [35]
- Rosacée [35, 37]
- Ichtyose linéaire circonflexe[35, 38]
- *Pyoderma gangrenosum*[35, 39]
- Ulcères de jambes chronique résistant dans les polyarthrites rhumatoïdes [35, 40]
- Lichen Plan commun [41]et lichen plan érosif cutané [35, 37, 42, 43] et oral [44, 45]
- Alopécie [35]
- Maladie de Behçet [35, 39]
- Lupus discoïde labial[46]
- Dermatite Séborhéique[47]
- Manifestations orales sévères de la maladie du greffon contre l'hôte (GVH) [48]

4. Effets indésirables du tacrolimus topique

Aucun effet toxique par passage systémique lors de l'utilisation du tacrolimus en forme locale au niveau cutané n'a été observé[35]. Le tacrolimus sous forme topique est bien toléré. Les effets indésirables les plus fréquents étaient: des brûlures de peau au niveau du site d'application , un prurit, un état pseudo-grippal , des céphalées, des sinusites , un rasch cutané, une intolérance à l'alcool , de l'acné, un rasch vesicullo bulleux , une hyperesthésie, des douleurs dorsales , des myalgies et la formation de kystes [35].
Des effets indésirables graves ont été rapportés mais la relation avec le Tacrolimus n'a pas été démontré comme le développement d'un lymphome à cellule T cutané ou d'un carcinome épidermoïde cutané [49, 50].

5. Coût du traitement

Le tacrolimus est présenté sous forme de pommade en tube de 30 g. C'est un médicament d'exception avec une prescription restreinte et remboursable à 15% avec un prix de 35.51€ par tube.

II) OBJECTIF DE L'ETUDE

L'objectif de cette étude rétrospective était d'évaluer l'efficacité du PROTOPIC ® (Tacrolimus) dans le traitement des langues géographiques algiques sur une série de treize patients.

III) PATIENTS ET METHODES

Une étude de cohorte descriptive rétrospective a été menée dans le service d'odontologie du CHU de Bordeaux de Janvier 2012 à Mai 2015.

1) METHODES

L'analyse des dossiers médicaux de l'ensemble des patients de la consultation spécialisée de pathologies buccales du service d'odontologie Pellegrin du CHU de Bordeaux nous a permis de relever les données nécessaires à l'étude: l'histoire de la maladie, l'évaluation de la douleur, la description des lésions et les photographies.

Les patients ayant une langue géographique douloureuse ont été traités par tacrolimus 0,1 % en pommade (PROTOPIC®), en application locale deux fois par jour pendant un mois.

L'évaluation de la douleur a été effectuée subjectivement à l'aide d'une échelle numérique verbale (ENV) cotée de 0 à 10, à la première consultation et à un mois. Le critère de jugement principal était l'évolution de la douleur ressentie.

L'amélioration de la qualité de vie lors de l'alimentation et la disparition des lésions ont également été relevées de manière subjective. Il n'y a pas eu d'échelle spécifique pour les évaluer. Ces deux paramètres constituaient les critères de jugement secondaires.

2) ANALYSE STATISTIQUE

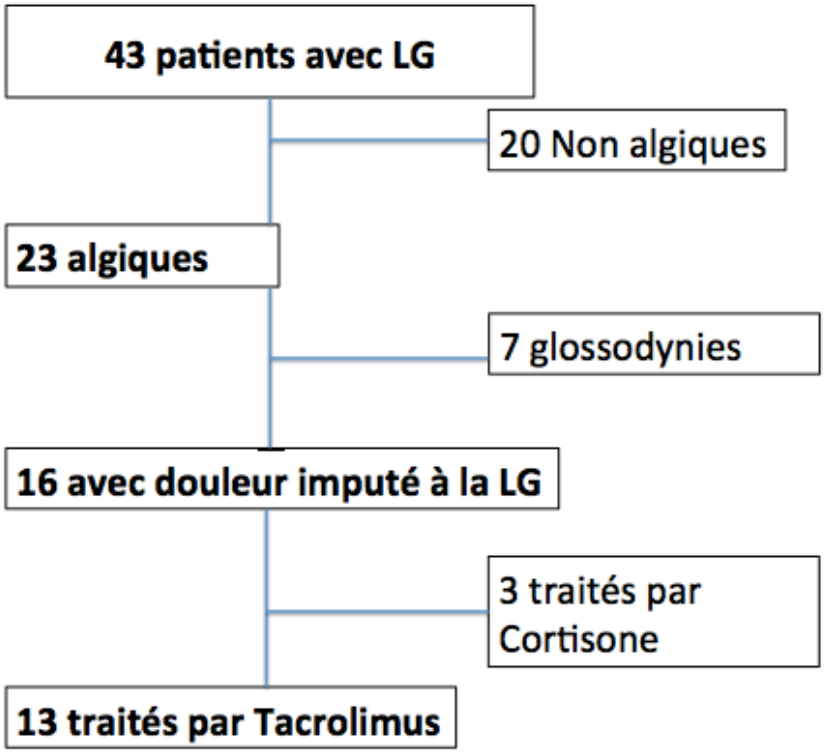
Un t-test a été utilisé pour effectuer la différence des deux moyennes.
Les données étant normalement distribuées nous avons pu appliquer ce test. Le seuil de significativité était de $p<0,05$.

IV) RESULTATS

1) DESCRIPTIF DE LA POPULATION

Sur la période étudiée et d'après l'histoire de la maladie, quarante trois patients présentaient une LG dont vingt trois avaient des brûlures de la langue, sept patients présentaient une glossodynie primitive associée à une LG et seize avaient une douleur imputable à la LG. Sur ces seize patients, treize patients ont été traités par tacrolimus topique. Les trois autres patients ont été traités par bains de bouche de Cortisone (Diagramme 1).

Diagramme 1 Diagramme de flux des Patients



Cette population de patients se composait de huit femmes âgées de 8 à 80 ans et de cinq hommes âgés de 26 à 66 ans (Tableau 1).

Tableau 1 Tableau présentant les 13 patients avec leurs motifs de consultations et antécédents médicaux-chirurgicaux.

Cas	Age(ans)	Sexe(H/F)	Motifs de consultation	Antécédents Médicaux-chirurgicaux
1	78	F	Douleur de langue	Ostéoporose Hypercholestérolémie
2	26	H	Gène endo-buccale	
3	66	H	Lésion Langue	Valvulopathie mitrale Hypertension artérielle Ostéoporose Sarcoïdose
4	35	H	Langue inflammatoire et sensible	Allergies alimentaires
5	8	F	Problème de langue	
6	37	H	Langue inflammatoire et brûlure	
7	54	F	Dysgueusie	Reflux gastro-oesophagien
8	47	F	Brûlure buccale	Thyroïdite Haschimoto
9	73	F	Brûlure langue	Syndrome Parkinson Allergie à l'iode
10	40	F	Langue Géographique	Asthme allergique
11	55	H	Brûlure langue	Ulcère estomac
12	42	F	Brûlure langue	Méningite Phlébite Diabète Asthme
13	80	F	Brulure langue	HTA Hypercholestérolémie

Une gêne alimentaire ou une brûlure lors de l'alimentation étaient décrites par les patients lors de la consultation initiale. L'inspection des langues montrait des lésions typiques de LG, associées à une langue scrotale dans quatre cas (photographies en annexe n° 7,8 ,10 et 12). Le patient présentant comme antécédent une sarcoïdose ne présentait pas de localisations linguales de type nodules ou d'autres lésions potentiellement en rapport avec la sarcoïdose.

2) RESULTATS

L'évaluation de la douleur est présentée dans le tableau 2.

Tableau 2.Résultats de l'échelle numérique verbale (ENV) à la consultation initiale et à un mois.

Cas N°	ENV 1ère consultation	ENV à 1 mois
1	8	4
2	7	3
3	3	0
4	8	2
5	7	2
6	3	0
7	5	2
8	5	3
9	5	0
10	7	0
11	8	3
12	7	5
13	6	2
Moyenne	6	2
Ecart-type	1,7	1,6

Lors de la consultation initiale, l'ENV était de (moyenne +/– écart-type) 6 +/– 1,7. La valeur relevée la plus importante était une douleur évaluée à 8/10 et la plus faible à 3/10. L'évaluation après la prescription de tacrolimus topique à un mois montrait une nette amélioration au

niveau de l'ENV qui est passé à une moyenne de 2+/– 1,6(tableau 2). La valeur relevée la plus importante était une douleur évaluée à 5/10 et la plus faible à 0/10. Dans 4 cas sur 10, une disparition complète de la douleur a été observée. La différence des deux moyennes réalisée par un test de Student a montré une différence significative avec un $p < 0,001$. Une diminution des lésions et une amélioration de la qualité de vie étaient notées chez l'ensemble des patients. En revanche, les lésions persistaient et la majorité des patients a continué à appliquer le tacrolimus.

Le tacrolimus n'a pas eu la même efficacité sur une patiente qui a vu sa douleur légèrement diminuée avec une ENV passée de 7 à 5 sur 10 et qui n'a pas ressenti d'amélioration de qualité de vie.

Aucun événement indésirable grave n'a été rapporté dans cette série, seule une douleur œsophagienne a été mentionnée chez trois patients.

V) DISCUSSION

Le Tacrolimus est un immunosuppresseur qui appartient à la famille des macrolides [33, 34]. L'indication principale du Tacrolimus est la prévention du rejet des allogreffes de rein, foie et cœur [34, 35] Cependant, il est utilisé en pommade en dermatologie dans le traitement de l'eczéma et de la dermatite atopique [35, 51]. En dehors de son Autorisation de mise sur le marché, le Tacrolimus topique a démontré son efficacité dans le traitement de nombreuses maladies inflammatoires cutanées et muqueuses [35, 51].

Les autres traitements utilisés et proposés dans la littérature dans l'indication des langues géographiques algiques sont les corticoïdes locaux [1, 52], les rétinoïdes locaux [1, 53], les rétinoïdes par voie orale[1, 54]et la ciclosporine *per os* [1, 55]. Ces deux derniers traitements, bien qu'efficaces sont disproportionnés en raison des effets indésirables potentiels.

Cette série montre un effet suspensif du Tacrolimus sur la douleur de la langue géographique et semble efficace alors que les corticoïdes locaux n'apportent pas de bénéfices [1].

Les événements indésirables les plus fréquents liés au traitement du Tacrolimus en application cutané sont les réactions au site d'application (sensations de brûlure, prurit, érythème) des infections cutanées (varicelle, zona, herpès virus simplex) et des syndromes grippaux [56]. Au niveau endo-buccal des douleurs sur le site d'application ont été rapportées dans le traitement du lichen plan

buccal [41, 57]. Dans notre série il n'y a pas eu de cas de brûlures ou douleurs buccales au niveau du site d'application rapporté mais une douleur œsophagienne chez trois patients.

Afin de limiter la douleur œsophagienne, le risque d'ingestion et de faciliter la mise en place, la forme galénique du PROTOPIC® devra être modifiée. L'utilisation de bains de bouche de Tacrolimus avec des comprimés de Prograf® a été proposée dans le traitement du lichen plan et montrent une efficacité rapide et importante malgré la faible concentration utilisée par rapport à la celle de la pommade (0,005 mg/mL versus 0,3 à 1 mg/g) [44, 58, 59]. Les effets secondaires sont mineurs (picotements, irritations) et s'atténuent ou disparaissent habituellement en quelques jours. Le tacrolimus est un médicament d'exception dont la prescription est normalement réservée aux pédiatres et aux dermatologues, ce qui limite son utilisation dans le traitement des pathologies orales [1].

VI) CONCLUSION

Cette étude présente certains biais. Notamment des biais de sélections. Il est difficile de conclure avec certitude malgré une différence de moyenne de l'EN significative car il n'y a pas de groupe contrôle. La série de patient traité et analysé est faible et ne permet pas d'élargir les résultats à une population plus importante.

Cette étude non comparative constitue la plus grande série de cas publiés.

Un essai clinique randomisé vs placebo serait nécessaire afin de pouvoir conclure avec certitude sur l'efficacité du tacrolimus dans le traitement des langues géographiques algiques.

REFERENCES

1. Fricain, J.-C. (n.d.). La langue géographique, une lésion mystérieuse. *Information Dentaire*. Retrieved May 8, 2015, from http://www.information-dentaire.fr/011025-153-La-langue-geographique-une-lesion-mysterieuse.html
2. Abensour, M., & Grosshans, E. (1999). [Geographic tongue or benign migratory glossitis]. *Annales De Dermatologie Et De Vénéréologie*, *126*(11), 849–852.
3. Bruna Picciani1, Geraldo Silva-Junior2, Sueli Carneiro3, Ana Luisa Sampaio3, Daniel Cohen Goldemberg 1, Juliana Oliveira 4, Luis Cristóvão Porto 4, Eliane Pedra Dias 1. (n.d.). Geographic stomatitis: an oral manifestation of psoriasis?
4. Grosshans, E., & Gerber, F. (1983). [Kinetics of lesions in geographic tongue]. *Annales De Dermatologie Et De Vénéréologie*, *110*(12), 1037–1040.
5. Bánóczy, J., Szabó, L., & Csiba, A. (1975). Migratory glossitis. A clinical-histologic review of seventy cases. *Oral Surgery, Oral Medicine, and Oral Pathology*, *39*(1), 113–121.
6. Halperin, V., Kolas, S., Jefferis, K. R., Huddleston, S. O., & Robinson, H. B. (1953). The occurrence of Fordyce spots, benign migratory glossitis, median rhomboid glossitis, and fissured tongue in 2,478 dental patients. *Oral Surgery, Oral Medicine, and Oral Pathology*, *6*(9), 1072–1077.
7. Assimakopoulos, D., Patrikakos, G., Fotika, C., & Elisaf, M. (2002). Benign migratory glossitis or geographic tongue: an enigmatic oral lesion. *The American Journal of Medicine*, *113*(9), 751–755.
8. Meskin, L. H., Redman, R. S., & Gorlin, R. J. (1963). Incidence of geographic tongue among 3,668 students at the University of

Minnesota. *Journal of Dental Research*, *42*, 895.

9. Redman, R. S. (1970). Prevalence of geographic tongue, fissured tongue, median rhomboid glossitis, and hairy tongue among 3,611 Minnesota schoolchildren. *Oral Surgery, Oral Medicine, and Oral Pathology*, *30*(3), 390–395.
10. Ishibashi, M., Tojo, G., Watanabe, M., Tamabuchi, T., Masu, T., & Aiba, S. (2010). Geographic tongue treated with topical tacrolimus. *Journal of Dermatological Case Reports*, *4*(4), 57–59. doi:10.3315/jdcr.2010.1058
11. Eidelman, E., Chosack, A., & Cohen, T. (1976). Scrotal tongue and geographic tongue: polygenic and associated traits. *Oral Surgery, Oral Medicine, and Oral Pathology*, *42*(5), 591–596.
12. Yesudian, P. D., Chalmers, R. J. G., Warren, R. B., & Griffiths, C. E. M. (2012). In search of oral psoriasis. *Archives of Dermatological Research*, *304*(1), 1–5. doi:10.1007/s00403-011-1175-3
13. Miloğlu, Ö., Göregen, M., Akgül, H. M., & Acemoğlu, H. (2009). The prevalence and risk factors associated with benign migratory glossitis lesions in 7619 Turkish dental outpatients. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, *107*(2), e29–e33. doi:10.1016/j.tripleo.2008.10.015
14. Bohra, S., Kariya, P. B., Bargale, S. D., & Kiran, S. (2015). Clinicopathological significance of Melkersson-Rosenthal syndrome. *BMJ case reports*, *2015*. doi:10.1136/bcr-2015-210138
15. Zhu, J. F., Kaminski, M. J., Pulitzer, D. R., Hu, J., & Thomas, H. F. (1996). Psoriasis: pathophysiology and oral manifestations. *Oral Diseases*, *2*(2), 135–144.
16. Fenerli, A., Papanicolaou, S., Papanicolaou, M., & Laskaris, G. (1993). Histocompatibility antigens and geographic tongue. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*, *76*(4), 476–479.

doi:10.1016/0030-4220(93)90015-V

17. Daneshpazhooh, M., Moslehi, H., Akhyani, M., & Etesami, M. (2004). Tongue lesions in psoriasis: a controlled study. *BMC dermatology*, *4*(1), 16. doi:10.1186/1471-5945-4-16
18. Baker, H., & Ryan, T. J. (1968). Generalized pustular psoriasis. A clinical and epidemiological study of 104 cases. *The British Journal of Dermatology*, *80*(12), 771–793.
19. Kaur, I., Handa, S., & Kumar, B. (1997). Oral lesions in psoriasis. *International Journal of Dermatology*, *36*(1), 78–79.
20. Dawson, T. A. (1974). Tongue lesions in generalized pustular psoriasis. *The British Journal of Dermatology*, *91*(4), 419–424.
21. Espelid, M., Bang, G., Johannessen, A. C., Leira, J. I., & Christensen, O. (1991). Geographic stomatitis: report of 6 cases. *Journal of Oral Pathology & Medicine: Official Publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology*, *20*(9), 425–428.
22. Femiano, F. (2001). Geographic tongue (migrant glossitis) and psoriasis. *Minerva Stomatologica*, *50*(6), 213–217.
23. Murphy, M., Kerr, P., & Grant-Kels, J. M. (2007). The histopathologic spectrum of psoriasis. *Clinics in Dermatology*, *25*(6), 524–528. doi:10.1016/j.clindermatol.2007.08.005
24. Murphy, M., Kerr, P., & Grant-Kels, J. M. (2007). The histopathologic spectrum of psoriasis. *Clinics in Dermatology*, *25*(6), 524–528. doi:10.1016/j.clindermatol.2007.08.005
25. Marks, R., & Radden, B. G. (1981). Geographic tongue: a clinico-pathological review. *The Australasian Journal of Dermatology*, *22*(2), 75–79.
26. Kuffer, R., Brochériou, C., & Cernéa, P. (1971). [Exfoliato areata linguae et mucosae oris]. *Revue De Stomatologie Et De Chirurgie*

Maxillo-Faciale, *72*(1), 109–119.

27. Guimarães, A. L. S., Correia-Silva, J. de F., Diniz, M. G., Xavier, G. M., Horta, M. C. R., & Gomez, R. S. (2007). Investigation of functional gene polymorphisms: IL-1B, IL-6 and TNFA in benign migratory glossitis in Brazilian individuals. *Journal of Oral Pathology & Medicine: Official Publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology*, *36*(9), 533–537. doi:10.1111/j.1600-0714.2007.00559.x
28. Gonzaga, H. F., Torres, E. A., Alchorne, M. M., & Gerbase-Delima, M. (1996). Both psoriasis and benign migratory glossitis are associated with HLA-Cw6. *The British Journal of Dermatology*, *135*(3), 368–370.
29. Beaudoin, N., Manoukian, K., & Lalonde, B. (1995). [Benign migratory glossitis: an enigmatic lesion]. *Journal (Canadian Dental Association)*, *61*(9), 802–803, 806–808.
30. Hume, W. J. (1975). Geographic stomatitis: a critical review. *Journal of Dentistry*, *3*(1), 25–43.
31. Lacour, J. P., & Perrin, C. (1997). Eruptive familial lingual papillitis: a new entity? *Pediatric Dermatology*, *14*(1), 13–16.
32. Fricain, J.-C. (n.d.). Glossodynies - Dermatologie buccale - ROS - 2010 - Tome 39 - N°2. Retrieved August 6, 2015, from http://www.sop.asso.fr/ros/revue-odonto-stomatologique/ROS0000276,lang=fr
33. Hugues M-L, Debray D, Dorent D, Hiesse C , Samuel D. (n.d.). Tacrolimus (FK506) . Le point sur. Dossier de CNHIM (centre national hospitalier d'information sur le médicament) Dossier 1996, XVII, 4 .Service pharmacie groupe hospitalier Pitié-Salpétrière Paris.
34. Resende, J. P. M., Chaves, M. das G. A. M., Aarestrup, F. M., Aarestrup, B. V., Olate, S., & Netto, H. D. (2013). Oral lichen planus

treated with tacrolimus 0.1%. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*, *6*(10), 917–921.

35. Gupta, A., Adamiak, A., & Chow, M. (2002). Tacrolimus: a review of its use for the management of dermatoses. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, *16*(2), 100–114. doi:10.1046/j.1468-3083.2002.00380.x
36. HAS. (n.d.). Haute Autorité de Santé - PROTOPIC (tacrolimus), immunosuppresseur en topique. Retrieved August 6, 2015, from http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1714270/en/protopic-tacrolimus-immunosuppresseur-en-topique
37. Day, I., & Lin, A. N. (2008). Use of pimecrolimus cream in disorders other than atopic dermatitis. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery*, *12*(1), 17–26.
38. Suga, Y., Tsuboi, R., Hashimoto, Y., Yoshiike, T., & Ogawa, H. (2000). A case of ichthyosis linearis circumflexa successfully treated with topical tacrolimus. *Journal of the American Academy of Dermatology*, *42*(3), 520–522.
39. Pierard, G., Pierard, C., & Paquet, P. (2002). Le médicament du mois. Le tacrolimus topique (Protopic). *Revue Médicale de Liège*, *57*(8). Retrieved from http://orbi.ulg.ac.be/handle/2268/9743
40. Schuppe, H., Richter-Hintz, D., Stierle, H. E., Homey, B., Ruzicka, T., & Lehmann, P. (2000). Topical tacrolimus for recalcitrant leg ulcer in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford, England)*, *39*(1), 105–106.
41. Samycia, M., & Lin, A. N. (2012). Efficacy of topical calcineurin inhibitors in lichen planus. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery*, *16*(4), 221–229.
42. Lener, E. V., Brieva, J., Schachter, M., West, L. E., West, D. P., & el-Azhary, R. A. (2001). Successful treatment of erosive lichen planus

with topical tacrolimus. *Archives of Dermatology*, *137*(4), 419–422.

43. Vente, C., Reich, K., Rupprecht, R., & Neumann, C. (1999). Erosive mucosal lichen planus: response to topical treatment with tacrolimus. *The British Journal of Dermatology*, *140*(2), 338–342.
44. Rouxel, A.-M., Le Toux, G., & Misery, L. (2010). [Tacrolimus mouthwash as second-line treatment for erosive oral lichen planus]. *Annales De Dermatologie Et De Vénéréologie*, *137*(10), 648–649. doi:10.1016/j.annder.2010.06.014
45. Vohra, S., Singal, A., & Sharma, S. B. (2015). Clinical and serological efficacy of topical calcineurin inhibitors in oral lichen planus: a prospective randomized controlled trial. *International Journal of Dermatology*. doi:10.1111/ijd.12887
46. Wang, X., Zhang, L., Luo, J., Wu, Z., Mei, Y., Wang, Y., … Zhou, H. (2015). Tacrolimus 0.03% ointment in labial discoid lupus erythematosus: A randomized controlled clinical trial. *Journal of Clinical Pharmacology*. doi:10.1002/jcph.537
47. Wollina, U. (2007). The role of topical calcineurin inhibitors for skin diseases other than atopic dermatitis. *American Journal of Clinical Dermatology*, *8*(3), 157–173.
48. Brown, R. S., Edwards, D., Walsh-Chocolaad, T., & Childs, R. W. (2013). Topical tacrolimus with custom trays in the treatment of severe oral chronic graft-versus-host disease refractory to a potent topical steroid therapy: a case report. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, *115*(4), e26–30. doi:10.1016/j.oooo.2012.07.487
49. Berger, T. G., Duvic, M., Van Voorhees, A. S., VanBeek, M. J., Frieden, I. J., & American Academy of Dermatology Association Task Force. (2006). The use of topical calcineurin inhibitors in dermatology: safety concerns. Report of the American Academy of

Dermatology Association Task Force. *Journal of the American Academy of Dermatology*, *54*(5), 818–823. doi:10.1016/j.jaad.2006.01.054

50. Mattsson, U., Magnusson, B., & Jontell, M. (2010). Squamous cell carcinoma in a patient with oral lichen planus treated with topical application of tacrolimus. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics*, *110*(1), e19–25. doi:10.1016/j.tripleo.2010.02.030
51. Luger, T., & Paul, C. (2007). Potential new indications of topical calcineurin inhibitors. *Dermatology (Basel, Switzerland)*, *215 Suppl 1*, 45–54. doi:10.1159/000102119
52. Lazaro, P. (1983). [Current findings in geographic tongue]. *L' Information Dentaire*, *65*(20), 1759–1767.
53. Helfman, R. J. (1979). The treatment of geographic tongue with topical Retin-A solution. *Cutis*, *24*(2), 179–180.
54. Casper, U., Seiffert, K., Dippel, E., & Zouboulis, C. C. (1998). [Exfoliatio areata linguae et mucosae oris: a mucous membrane manifestation of psoriasis pustulosa?]. *Der Hautarzt; Zeitschrift Für Dermatologie, Venerologie, Und Verwandte Gebiete*, *49*(11), 850–854.
55. Abe, M., Sogabe, Y., Syuto, T., Ishibuchi, H., Yokoyama, Y., & Ishikawa, O. (2007). Successful treatment with cyclosporin administration for persistent benign migratory glossitis. *The Journal of Dermatology*, *34*(5), 340–343. doi:10.1111/j.1346-8138.2007.00284.x
56. HAS 2008 COMMISSION DE LA TRANSPARENCE. AVIS 28 mai 2008 Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de 5 ans par arrêté du 25 avril 2003 (JO du 15 mai 2003) PROTOPIC 0,03 %, pommade Tube de 30 g (CIP : 359 221-9) PROTOPIC 0,1

%, pommade Tube de 30 g (CIP : 359 223-1) . www.astellas.fr/media/cms_page_media/.../2008_05_28_protopic.pdf. (n.d.).

57. Eckardt A, Volker B, Starke O, Kaever V, Kapp A. (n.d.). Topical Tacrolimus in erosive oral lichen planus: An effective treatment approach. Oral bioscience and medicine, (4), 235–240.
58. Baubion, E., Doutre, M.-S., & Beylot-Barry, M. (2009). [Oral lichen planus and treatment with topical tacrolimus rinse]. *Annales De Dermatologie Et De Vénéréologie*, *136*(3), 276–278. doi:10.1016/j.annder.2008.10.031
59. Olivier, V., Lacour, J.-P., Mousnier, A., Garraffo, R., Monteil, R. A., & Ortonne, J.-P. (2002). Treatment of chronic erosive oral lichen planus with low concentrations of topical tacrolimus: an open prospective study. *Archives of Dermatology*, *138*(10), 1335–1338.

ANNEXE

Photographie 1: Cas n°1



Photographie 2: Cas n°2



Photographie 3: Cas n°3



Photographie 4: Cas n°4



Photographie 5: Cas n°5



Photographie 6: Cas n°6



Photographie 7: Cas n°7



Photographie 8: Cas n°8



Photographie 9: Cas n°9



Photographie 10: Cas n°10



Photographie 11: Cas n°11



Photographie 12: Cas n°12



Photographie 13: Cas n°13



ARTICLE

Med Buccale Chir Buccale
© Les auteurs, 2015
DOI: 10.1051/mbcb/2015020

www.mbcb-journal.org

M B
Médecine Buccale
Chirurgie Buccale
C B

Article original

Étude rétrospective de l'efficacité du Protopic® (tacrolimus) dans le traitement de la langue géographique algique

Stephanie Haddad[1,*], Franck Boralévi[2], Sylvain Catros[1], Jean-Christophe Fricain[1]

[1] UFR Odontologie, CHU Bordeaux, service d'odontologie, Bordeaux, France
[2] Hôpital St-André, CHU Bordeaux, service de dermatologie, Bordeaux, France

(Reçu le 2 février 2014, accepté le 1 avril 2015)

Mots clés :
langue géographique / tacrolimus

Résumé – Introduction : La langue géographique (LG) est le plus souvent asymptomatique. Quand elle est douloureuse, le traitement est mal codifié. L'objectif de cette étude est d'évaluer l'efficacité du tacrolimus topique appliqué sur les LG algiques. **Matériels et méthodes :** Il s'agit d'une étude de cohorte descriptive, rétrospective, menée dans le service d'odontologie du CHU de Bordeaux de janvier 2012 à novembre 2013. Les patients sont traités par tacrolimus 0,1 % en application locale 2 fois par jour pendant 1 mois. Le critère de jugement principal est une évaluation de la douleur avec une échelle numérique verbale (ENV) de 0 à 10 à J0 et à 1 mois. **Résultats :** Trente et un patients ont consulté pour une LG. Dix-sept ont des sensations de brûlures de la langue. Douze ont une douleur imputable à la LG. Dix patients sont traités par tacrolimus topique. Lors de la consultation initiale, l'ENV était de 5,9 +/– 1,87. L'évaluation à un mois a montré une amélioration significative de l'ENV, 1,6 +/– 1,5 ($p < 0,001$). Aucun événement indésirable grave n'est rapporté, seule une douleur œsophagienne est mentionnée chez trois patients. **Conclusion :** L'utilisation du tacrolimus topique semble efficace et bien tolérée dans l'indication d'une LG algique. Cependant, un essai randomisé versus placebo serait nécessaire afin de pouvoir conclure avec certitude.

Key words:
Geographic tongue / Tacrolimus

Abstract – Introduction: Geographic tongue is usually an asymptomatic disorder. There is no symptomatic treatment evaluated with clinical trials. Our objective was to evaluate the efficiency of tacrolimus in painful Geographic Tongue (GT). **Methods:** A retrospective descriptive cohort study was performed in the Department of Odontology PQR at the CHU in Bordeaux from January 2012 to November 2013. Patients with painful GT were treated with 0.1% tacrolimus (Protopic) topically twice a day for one month. The primary endpoint was the evaluation of pain with a numerical pain scale (NPS) from 0 to 10 the first day and one month later. The secondary endpoints were the improvement of the quality of life and of eating . **Results:** Thirty-one patients with GT consulted during the period studied. Seventeen had a burned tongue sensation, five patients presented primitive glossodynia and twelve had painful GT. Ten patients were treated with tacrolimus topically. The average value of the NPS was 5,9 (+/- 1.87) at the first consultation. The GT lesions were present in all cases. Eating difficulties or a burned tongue sensation were described by patients. The evaluation one month after the prescription of Protopic showed a significant improvement of the NPS, with an average of 1,6 (+/-1.5) (t-test, $p<0.001$%). An improvement of the quality of life was noted for all patients. No serious adverse events were reported except esophagus pain for three patients. **Conclusions:** The utilization of topical tacrolimus seems to be efficient and well-tolerated in painful GT. However, randomized trials versus placebo are necessary to conclude with certitude.

Introduction

La langue géographique (LG) ou glossite exfoliatrice marginée est une affection rare, décrite pour la première fois en 1831 par Rayer (pytiriasis de la langue) [1]. La prévalence de cette pathologie varie de 0,6 % à 6,8 % [1]. C'est une pathologie inflammatoire psoriasiforme généralement asymptomatique d'étiologie inconnue [2-3]. Elle se définit cliniquement par des lésions annulaires migratoires des faces dorsales et dorsolatérales de la langue.

* Correspondance : haddad.steph@orange.fr

Un traitement n'est justifié qu'en cas de douleur [1]. La douleur de la LG est à distinguer de la douleur liée à une glossodynie primaire : les douleurs d'une glossodynie primaire sont absentes la nuit et au cours des repas dans la forme la plus fréquente, ce qui n'est pas le cas pour la LG [1].

L'efficacité des corticoïdes locaux, des rétinoïdes locaux ou généraux, de la ciclosporine per os a été rapportée à partir de cas cliniques [1]. Plus récemment, deux cas de LG symptomatique traité par tacrolimus local ont été décrits [2-4], dont l'un chez un enfant de 6 ans [4].

L'objectif de cette étude rétrospective était d'évaluer l'efficacité du tacrolimus dans le traitement des langues géographiques algiques sur une série de dix patients.

Matériels et méthodes

Une étude de cohorte descriptive rétrospective a été menée dans le service d'odontologie du CHU de Bordeaux de janvier 2012 à novembre 2013.

L'analyse des dossiers médicaux de l'ensemble des patients de la consultation spécialisée de pathologies buccales nous a permis de recenser 31 patients présentant une LG et de relever les données nécessaires à l'étude : l'histoire de la maladie, l'évaluation de la douleur, la description des lésions et les photographies.

Les patients ayant une langue géographique douloureuse ont été traités par tacrolimus 0,1 % en pommade (Protopic®), en application locale deux fois par jour pendant un mois.

L'évaluation de la douleur a été effectuée subjectivement à l'aide d'une échelle numérique verbale (ENV) cotée de 0 à 10, à la première consultation et à un mois. Le critère de jugement principal était l'évolution de la douleur ressentie.

L'amélioration de la qualité de vie lors de l'alimentation et la disparition des lésions ont également été relevées de manière subjective. Il n'y a pas eu d'échelle spécifique pour les évaluer. Ces deux paramètres constituaient les critères de jugement secondaires.

Les résultats suivaient une loi normale et l'analyse statistique des résultats a été effectuée avec un test de Student.

Résultats

Sur la période étudiée et d'après l'histoire de la maladie, dix-sept patients avaient des brûlures de la langue, cinq patients présentaient une glossodynie primitive associée à une LG et douze avaient une douleur imputable à la LG. Sur ces douze patients, dix patients ont été traités par tacrolimus topique. Les deux autres patients n'ont pas souhaité de traitement.

Cette population de patients se composait de six femmes âgées de 8 à 78 ans et de quatre hommes âgés de 26 à 66 ans (Tab. I).

Tableau I. Tableau présentant les 10 patients avec leurs motifs de consultations et antécédents médicaux chirurgicaux.
Table I. Table of the 10 patients with reasons of consultations and medical-surgical histories.

N° cas	Âge (ans) et sexe (H/F)	Antécédents médicaux-chirurgicaux
1	78 F	Ostéoporose, hypercholestérolémie
2	26 H	
3	66 H	Valvulopathie mitrale Hypertension artérielle Ostéoporose Sarcoïdose
4	35 H	Allergies alimentaires
5	8 F	
6	37 H	
7	54 F	Reflux gastro-œsophagien
8	47 F	Thyroïdite de Hashimoto
9	73 F	Syndrome de Parkinson Allergie à l'iode
10	40 F	Asthme allergique

Une gêne alimentaire ou brûlure lors de l'alimentation étaient décrites par les patients lors de la consultation initiale.

L'inspection des langues montrait des lésions typiques de LG, associé à une langue scrotale dans trois cas (Fig. 1).

Le patient présentant comme antécédent une sarcoïdose ne présentait pas de localisations linguales de type nodule ou autre lésion.

L'évaluation de la douleur est présentée dans le tableau II. Lors de la consultation initiale, l'EN était de (moyenne +/– écart-type) 5,9 +/– 1,87. La valeur relevée la plus importante était une douleur évaluée à 8/10 et la plus faible à 3/10.

L'évaluation après la prescription de tacrolimus topique à un mois montrait une nette amélioration au niveau de l'ENV qui est passé à une moyenne de 1,6 +/– 1,5 (Fig. 2). La valeur relevée la plus importante était une douleur évaluée à 4/10 et la plus faible à 0/10. Dans 4 cas sur 10, une disparition complète de la douleur a été observée.

La différence des deux moyennes réalisée par un test de Student a montré une différence significative avec un $p < 0{,}001$.

Une diminution des lésions et une amélioration de la qualité de vie étaient notées chez l'ensemble des patients. En revanche, les lésions persistaient et la majorité des patients a continué à appliquer le tacrolimus.

Aucun événement indésirable grave n'a été rapporté dans cette série, seule une douleur œsophagienne a été mentionnée chez trois patients.

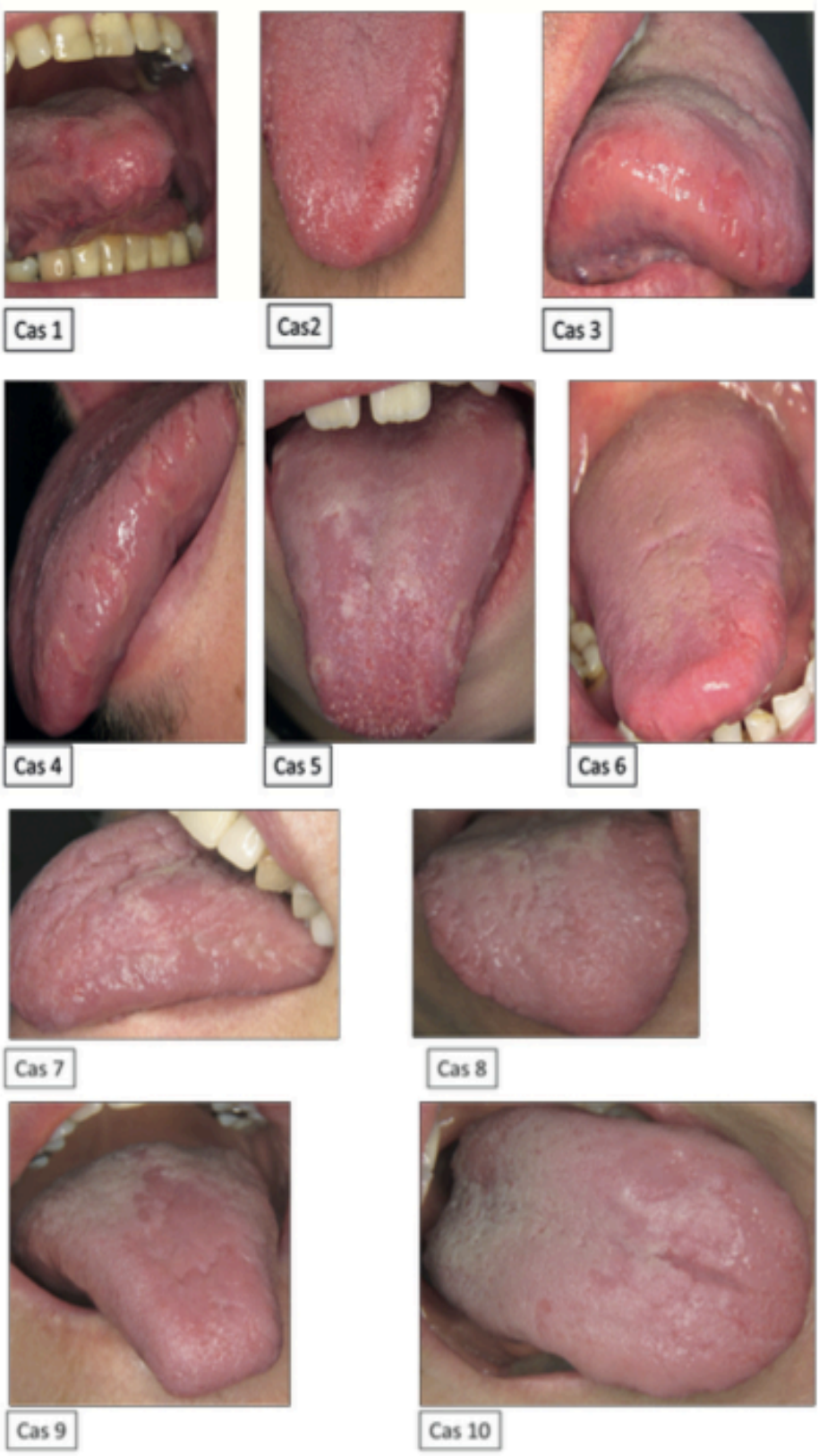


Fig. 1. Photographies des langues des 10 patients lors de la consultation initiale.
Fig. 1. Tongue photography of the 10 patients during the first consultation.

Tableau II. Résultats de l'échelle numérique verbale (ENV) à la consultation initiale et à un mois avec moyenne et écart-type.
Table II. Verbal Numeric Scale (VNS) results and the first consultation and one month later with average and SD.

Cas	EN 1re consultation	EN à 1 mois
1	8	4
2	7	3
3	3	0
4	8	2
5	7	2
6	3	0
7	5	2
8	5	3
9	5	0
10	7	0
Moyenne	5,8	1,6
Écart-type	1,87379591	1,50554531

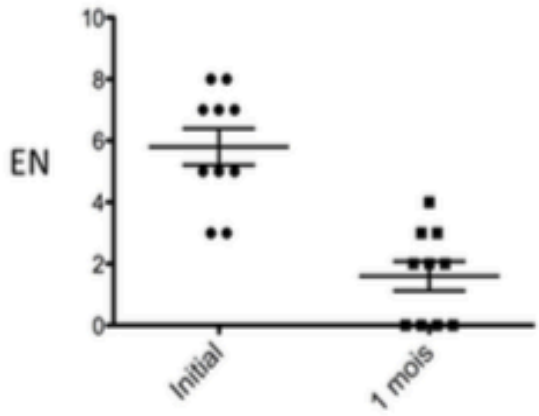


Fig. 2. Diagramme présentant l'évolution de l'ENV de la consultation initiale puis un mois après.
Fig. 2. Verbal Numeric Scale evolution chart between the first consultation and one month later.

Toutes les pathologies ou traitements pouvant interférer avec les douleurs linguales ont été contrôlés. Le patient qui présentait comme antécédent un asthme n'a pas présenté de crise et n'a donc pas eu recours à son traitement durant le mois de prise du tacrolimus.

Discussion

Le tacrolimus est un immunosuppresseur qui appartient à la famille des macrolides [5-7]. L'indication principale du tacrolimus est la prévention du rejet des allogreffes de rein, foie et cœur [6, 7]. En dehors de cette indication figurant dans son autorisation de mise sur le marché, le tacrolimus topique a démontré son efficacité dans le traitement de nombreuses maladies inflammatoires dermatologiques cutanées et muqueuses comme l'eczéma ou la dermatite atopique [6, 8].

Les autres traitements utilisés et proposés dans la littérature dans l'indication des langues géographiques algiques sont les corticoïdes locaux [9, 1], les rétinoïdes locaux [10, 1], les rétinoïdes par voie orale [11, 1] et la ciclosporine per os [12, 1]. Ces deux derniers traitements, bien qu'efficaces, sont disproportionnés en raison des effets indésirables potentiels.

Cette série montre un effet suspensif du tacrolimus sur la douleur de la langue géographique et semble efficace alors que les corticoïdes locaux n'apportent pas de bénéfices [1].

Les événements indésirables les plus fréquents liés au traitement du tacrolimus en application cutanée sont des réactions au site d'application (sensations de brûlure, prurit, érythème) des infections cutanées (varicelle, zona, herpès virus simplex) et des syndromes grippaux [13]. Au niveau endobuccal, des douleurs sur le site d'application ont été rapportées dans le traitement du lichen plan buccal [14, 15]. Dans notre série, il n'y a pas eu de cas de brûlures ou douleurs buccales au niveau du site d'application. Seule a été rapportée une douleur œsophagienne chez trois patients. Le patient ayant comme antécédent un reflux gastro-œesophagien qui avait été traité et résolu ne fait pas partie de ces trois patients.

Afin de limiter la douleur œsophagienne, le risque d'ingestion et de faciliter la mise en place, la forme galénique du Protopic® devra être modifiée. L'utilisation de bains de bouche de tacrolimus avec des comprimés de Prograf® a été proposée dans le traitement du lichen plan et montrent une efficacité rapide et importante malgré la faible concentration utilisée par rapport à la celle de la pommade (0,005 mg/mL versus 0,3 à 1 mg/g) [16-18]. Les effets secondaires sont mineurs (picotements, irritations) et s'atténuent ou disparaissent habituellement en quelques jours [17]. Le tacrolimus est un médicament d'exception dont la prescription est normalement réservée aux pédiatres et aux dermatologues, ce qui limite son utilisation dans le traitement des pathologies orales [1].

Conclusion

Cette étude présente certains biais, notamment des biais de sélection. Il est difficile de conclure avec certitude malgré une différence de moyenne de l'ENV significative car il n'y a pas de groupe contrôle. Cette série de patients est faible et ne permet pas d'élargir les résultats à une population plus importante. Les facteurs confondants liés aux antécédents

médicaux des patients ont été pris en compte dans le diagnostic de langue géographique algique. Les reflux gastro-œsophagiens sont responsables de douleurs de l'oropharynx, le patient asthmatique n'avait pas de candidose cortico-induite et le patient présentant un syndrome parkinsonien n'était pas au stade de maladie déclarée, ce qui éliminait une glossodynie associée à sa maladie.

Cette étude non comparative constitue la plus grande série de cas publiée. Un essai clinique randomisé versus placebo serait nécessaire afin de pouvoir conclure avec certitude sur l'efficacité du tacrolimus dans le traitement des langues géographiques algiques.

Conflits d'intérêt : aucun

Références

1. Fricain J-C. Une lésion mystérieuse : La langue géographique 2012. Info Dent 2012;94 :22-5.
2. Ishibashi M, Tojo G, Watanabe M, Tamabuchi T, Masu T, Aiba S. Geographic tongue treated with topical tacrolimus. J Dermatol Case Rep 2010;4(4):57-9.
3. Assimakopoulos D, Patrikakos G, Fotika C, Elisaf M. Benign migratory glossitis or geographic tongue: an enigmatic oral lesion. Am J Med 2002;113(9):751-5.
4. Purani JM, Purani HJ. Treatment of geographic tongue with topical tacrolimus. BMJ Case Rep 2014; doi:10.1136/bcr-2013-201268.
5. Hugues M-L, Debray D, Dorent D, Hiesse C, Samuel D. Tacrolimus (FK506). Le point sur. Dossier de CNHIM (centre national hospitalier d'information sur le médicament) Dossier 1996, XVII, 4. Service pharmacie groupe hospitalier Pitié-Salpétrière Paris.
6. Gupta AK, Adamiak A, Chow M. Tacrolimus: a review of its use for the management of dermatoses. J Eur Acad Dermatol Venereol 2002;16(2):100-14.
7. Resende JP, Chaves MD, Aarestrup FM, Aarestrup BV, Olate S, Netto HD. Oral lichen planus treated with tacrolimus 0.1%. Int J Clin Exp Med 2013;6(10):917-21.
8. Luger T, Paul C. Potential new indications of topical calcineurin inhibitors. Dermatology 2007;215:45-54.
9. Lazaro P. Current findings in geographic tongue. Inf Dent 1983;65(20):1759-67.
10. Helfam RJ. The treatment of geographic tongue with topical Retin-A solution. Cutis 1979;24(2):179-80.
11. Casper U, Seiffert K, Dippel E, Zouboulis CC. Exfoliato areata linguae et mucosa oris: a mucous membrane manifestation of psoriasis pustulosa? Hautarzt 1998;49(11):850-4.
12. Abe M, Sogabe Y, Syuto T, Ishibuchi H, Yokoyama Y, Ishikawa O. Successful treatment with Cyclosporin administration for persistant benign migratory glossitis. J Dermatol 2007;34:340-3.
13. HAS 2008 Commission de la transparence. Avis 28 mai 2008. Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de 5 ans par arrêté du 25 avril 2003 (JO du 15 mai 2003) Protopic 0,03 %, pommade Tube de 30 g (CIP : 359 221-9) Protopic 0,1 %, pommade Tube de 30 g (CIP : 359 223-1). www.astellas.fr/media/cms_page_media/.../2008_05_28_protopic.pdf
14. Samycia M, Lin AN. Efficacy of topical calcineurin inhibitors in lichen planus. J Cutan Med Surg 2012;16(4):221-9.
15. Eckardt A, Volker B, Starke O, Kaever V, Kapp A. Topical Tacrolimus in erosive oral lichen planus: An effective treatment approach. Oral Bioscience and Medicine 2005;4:235-40.
16. Rouxel AM, Le Toux G, Misery L. Tacrolimus en bains de bouche dans le traitement de seconde intention du lichen plan buccal érosif. Ann Dermatol Venereol 2010;137(10):648-9.
17. Baubion E, Doutre MS, Beylot-Barry M. Lichen plan buccal et tacrolimus en bains de bouche. Ann Dermatol Venereol 2009; 136(3):276-8.
18. Olivier V, Lacour JP, Mousnier A, Garraffo R, Monteil RA, Ortonne JP. Treatment of chronic erosive oral lichen planus with low concentrations of topical tacrolimus: an open prospective study. Arch Dermatol 2002;138:1335-8.

RESUME :

INTRODUCTION: La langue géographique est le plus souvent asymptomatique. Quand elle est douloureuse, le traitement est mal codifié. L'objectif de cette thèse était d'évaluer l'efficacité du Tacrolimus topique appliqué sur les langues géographiques (LG) algiques. **MATERIELS ET METHODES**: Il s'agissait d'une étude de cohorte descriptive rétrospective menée dans le Service d'Odontologie PQR du CHU de Bordeaux de Janvier 2012 à Novembre 2013. Les patients avec des LG douloureuses ont été traités par Tacrolimus 0,1% en application locale 2 fois par jour pendant 1 mois. Le critère de jugement principal était une évaluation de la douleur avec une échelle numérique (EN) verbale de 0 à 10 à J0 et 1 mois. Les Critères de jugement secondaire étaient l'amélioration de la qualité de vie et de l'alimentation. **RESULTATS** : Quarante-trois patients ont consulté pour une LG dans la période étudiée. Vingt-trois avaient des brûlures de la langue. Sept patients présentaient une glossodynie primitive et seize avaient une douleur imputable à la LG. Treize patients ont été traités par Tacrolimus topique. Lors de la consultation initiale l'EN était de (moyenne +/- écart type) 6 +/-1,7. Les lésions de LG étaient présentes dans tous les cas. Une gêne alimentaire ou brûlure lors de l'alimentation étaient décrite par les patients. L'évaluation après la prescription de Protopic® à un mois a montré une amélioration significative de l'EN qui était de (moyenne +/- écart type) 2 +/-1,6. Une amélioration de la qualité de vie était notée chez l'ensemble des patients. Les LG étaient en rémission partielle, des lésions persistaient et la majorité des patients continuait d'appliquer le Tacrolimus. Aucun événement indésirable grave n'a été rapporté dans cette série, seule une douleur œsophagienne a été rapportée chez trois patients. **CONCLUSION** : L'utilisation du Tacrolimus topique semble efficace et bien toléré dans l'indication d'une LG algique cependant un essai randomisé vs placebo serait nécessaire afin de pouvoir conclure avec certitude.

DISCIPLINE
Médecine spécialité Chirurgie Orale

MOTS-CLES
Langue géographique, tacrolimus

INTITULE ET ADRESSE DE L'U.F.R. :
Université de Bordeaux
Collège science de la santé UFR Médecine
146 rue Leo Saignat 33076 Bordeaux