



HAL
open science

Étiopathogénie et traitement des aphtoses buccales récurrentes idiopathiques : qu'en est-il de nos jours ?

Silvy Diep

► **To cite this version:**

Silvy Diep. Étiopathogénie et traitement des aphtoses buccales récurrentes idiopathiques : qu'en est-il de nos jours ?. Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. dumas-03836665

HAL Id: dumas-03836665

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03836665v1>

Submitted on 2 Nov 2022

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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'État de docteur en chirurgie dentaire. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

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

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



UNIVERSITÉ DE PARIS
FACULTÉ DE SANTÉ
UFR D'ODONTOLOGIE - MONTROUGE

Année 2021

N° M065

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE

Présentée et soutenue publiquement le : 21 juin 2021

Par

Silvy DIEP

**Étiopathogénie et traitement des aphtoses buccales récurrentes
idiopathiques : qu'en est-il de nos jours ?**

Dirigée par Mme le Docteur Ihsène Taïhi

JURY

M. le Professeur Louis Maman

Mme le Docteur Ihsène Taïhi

M. le Docteur Adrian Brun

Mme le Docteur Marion Florimond

Président

Assesseur

Assesseur

Assesseur



Tableau des enseignants de l'UFR (Montrouge)

DÉPARTEMENTS	DISCIPLINES	PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS	MAÎTRES DE CONFÉRENCES
1. DÉVELOPPEMENT, CROISSANCE ET PRÉVENTION	ODONTOLOGIE PÉDIATRIQUE	Mme DURSUN Mme VITAL	Mme BONNET M. COURSON Mme VANDERZWALM
	ORTHOPÉDIE DENTO-FACIALE	Mme LE NORCY	Mme BENAHMED M. DUNGLAS Mme KAMOUN
	prévention, épidémiologie, économie de la santé et odontologie légale	M. PIRNAY	Mme GERMA Mme SMAIL-FAUGERON
2. CHIRURGIE ORALE, PARODONTOLOGIE, BIOLOGIE ORALE	PARODONTOLOGIE	Mme COLOMBIER Mme GOSSET	M. BIOSSE DUPLAN M. BRUN (MCU associé) M. GUEZ
	CHIRURGIE ORALE	M. MAMAN Mme RADOÏ	Mme EJEIL M. GAULTIER M. HADIDA M. MOREAU M. NGUYEN Mme TAÏHI
	BIOLOGIE ORALE	Mme CHAUSSAIN M. GOGLY Mme SÉGUIER Mme POLIARD (PR)	Mme ANDRIQUE (MCU associée) M. ARRETO Mme BARDET (MCF) M. BOUCHET (MCF) Mme CHARDIN M. FERRE Mme GORIN M. LE MAY
3. RÉHABILITATION ORALE	DENTISTERIE RESTAURATRICE ENDODONTIE	Mme BOUKPESSI Mme CHEMLA	Mme BERÈS Mme BESNAULT M. BONTE Mme COLLIGNON M. DECUP Mme GAUCHER
	PROTHÈSES	Mme WULFMAN	M. CHEYLAN M. DAAS M. DOT M. DUPAGNE (MCU associé) M. EID Mme FOUILLOUX-PATEY M. RENAULT M. RIGNON-BRET M. TRAMBA
	FONCTION-DYSFONCTION, IMAGERIE, BIOMATÉRIAUX	M. SALMON	M. ATTAL Mme BENBELAÏD Mme BENOÎT A LA GUILLAUME (MCF) M. BOUTER M. CHARRIER M. CHERRUAU M. FLEITER Mme FRON CHABOUIS Mme MANGIONE Mme TILOTTA
	PROFESSEURS ÉMÉRITES	M. BÉRENHOLC Mme BRION Mme FOLLIGUET M. LASFARGUES M. LAUTROU	M. LEVY M. PELLAT M. PIERRISNARD M. SAFFAR Mme WOLIKOW

Liste mise à jour le 25 mars 2021

Remerciements

À M. le Professeur Louis Maman ; Docteur en Chirurgie dentaire ; Spécialiste qualifié en Chirurgie orale ; Docteur en Sciences odontologiques ; Habilité à Diriger des Recherches ; Professeur des Universités, UFR d'Odontologie – Montrouge ; Praticien Hospitalier, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris ; Doyen de l'UFR d'Odontologie - Montrouge

Merci de me faire l'honneur de présider ce jury de thèse d'exercice. Merci pour votre bienveillance ainsi que la qualité de vos enseignements. Veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements

À Mme le Docteur Ihsène Taïhi ; Docteur en Chirurgie dentaire ; Spécialiste qualifiée en Chirurgie orale ; Ancien Interne des Hôpitaux ; Docteur de l'Université Paris-Est ; Maître de Conférences des Universités, UFR d'Odontologie – Montrouge ; Praticien Hospitalier, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris

Merci de me faire l'honneur de participer à mon jury et d'avoir accepté de diriger cette thèse. Merci pour le temps que vous m'avez accordé malgré votre emploi du temps chargé. Pour votre écoute quand j'en ai eu le plus besoin, vos conseils m'ont été précieux et ont permis de me guider sur le plan professionnel. Merci pour votre douceur, votre gentillesse et votre bienveillance. Veuillez trouver ici l'expression de mes profonds remerciements.

À M. Docteur Adrian Brun ; Docteur en Chirurgie dentaire ; Maître de Conférences des Universités associé, UFR d'Odontologie – Montrouge ; Praticien Hospitalier, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris

Merci de me faire l'honneur de participer à mon jury de thèse. Veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements.

À Mme le Docteur Florimond Marion ; Docteur en Chirurgie dentaire ; Assistant Hospitalo-Universitaire associé, UFR d'Odontologie - Montrouge

Merci de me faire l'honneur de participer à mon jury de thèse. Merci pour votre douceur, votre patience et votre pédagogie. Vous m'avez donné le plaisir de pratiquer l'odontologie conservatrice. Veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements.

Résumé et indexation en français et anglais

Résumé :

Les aphtes sont les lésions les plus rencontrées au niveau de la muqueuse buccale : environ 50 % de la population en a manifesté au moins une fois dans sa vie. Ces ulcérations présentent des aspects cliniques variés et sont souvent symptomatiques. Parmi les aphtoses, les formes sévères et les aphtoses buccales récurrentes (ABR) présentent un réel impact sur la qualité de vie des patients les poussant souvent à consulter un spécialiste. Du fait de la douleur, de la durée des poussées et des récurrences plus ou moins fréquentes, elles peuvent interférer avec les gestes simples de la vie quotidienne. La prise en charge de l'ABR est limitée en partie à cause de la méconnaissance des facteurs étiologiques et des mécanismes qui sous-tendent ces lésions, à fortiori lorsqu'il s'agit d'ABR idiopathiques. Il s'agit souvent de la mise en place de mesures préventives et de traitements locaux principalement symptomatiques qui restent peu efficaces. Ceci est dû à la fréquence de récurrences qui n'est pas améliorée dans la grande majorité des cas. Dans cette thèse, nous allons réaliser une revue de la littérature concernant les facteurs de risque des ABR idiopathiques et se centrer sur leurs mécanismes connus et explorés à ce jour à travers les études cliniques récentes. L'objectif est de mieux comprendre les cibles thérapeutiques potentielles pour obtenir des traitements efficaces. Dans ce cadre, nous discuterons des différents traitements existants par une analyse fine des données cliniques à travers la littérature récente afin de proposer une stratégie de prise en charge adaptée sous forme d'arbre décisionnel.

Discipline ou spécialité :

Chirurgie orale

Mots clés français (fMeSH et Rameau) :

fMeSH : Stomatite aphteuse -- Traitement médicamenteux ; Récidive

Rameau : Aphtose ; Muqueuse orale -- Maladies

Forme ou Genre :

fMeSH : Dissertation universitaire

Rameau : Thèses et écrits académiques

Abstract :

Mouth ulcers are the most common lesions of the oral mucosa : about 50% of the population already had one in their life. These ulcerations present various clinical aspects and are often symptomatic. Among aphthoses, severe forms and recurrent aphthous stomatitis (RAS) have a real impact on patients' quality of life., often leading them to consult a specialist. Because of the pain, the duration of episodes and the frequency of recurrences, they can interfere with the simple gestures of daily life.

The management of RAS is limited in part because of the lack of knowledge of the etiological factors and mechanisms underlying these lesions, especially in the case of idiopathic RAS. It often involves preventive measures and local treatments, primarily symptomatic, that remain ineffective. This is due to the frequency of recurrence which is not improved in most cases. In this thesis, we will review the current literature on the risk factors of idiopathic RAS and focus on their known mechanisms explored to date through recent clinical studies. The purpose is to better understand the potential therapeutic targets to obtain effective treatments. In this context, we will discuss the different existing treatments by a detailed analysis of the clinical data through the recent literature in order to propose an adapted management strategy in the form of a decision tree.

Branches or specialty :

Oral surgery

English keywords (MeSH) :

Stomatitis Aphthous -- drug therapy ; Recurrence

Publication type (MeSH) :

Academic Dissertation

Liste des abréviations

- ABP : Aphte Bucco-Pharyngé
- ABR : Aphtose Buccale Récurrente
- EVA : Échelle Visuelle Analogique
- NFS : Numération Formule Sanguine
- VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine
- MICI : Maladie Inflammatoire Chronique de l'Intestin
- PNN : Polynucléaire Neutrophile
- Ag : Antigène
- IL : Interleukine
- LT : Lymphocyte T
- Th : T Helper
- LTc : Lymphocyte T Cytotoxique
- NK : Natural Killer
- GLG : Grands Lymphocytes Granuleux
- Ig : Immunoglobuline
- TGF- β : Transforming Growth Factor beta
- IFN- γ : Interféron gamma
- TNF- α : Tumor Necrosis Factor alpha
- CSF : Facteur de Stimulation des Colonies
- TLR : Toll Like Receptor
- LPS : Lipopolysaccharide
- Hsp : Protéine de choc thermique
- PAMP : Motifs Moléculaires Associés aux Pathogènes
- SOCS : Suppressor Of Cytokine Signaling
- PRR : Récepteur de Reconnaissance de Motifs Moléculaires
- HP : Helicobacter Pylori
- MUC : Mucine

- ADN : Acide Désoxyribonucléique

- HLA : Human Leukocyte Antigen
- CPA : Cellule présentatrice d'Antigène
- MMPs : Métalloprotéinases matricielles
- CO₂ : Dioxyde de Carbone
- ROS : Espèce Réactive de l'Oxygène
- GH : Hormone de croissance
- ACTH : hormone corticotrope
- 5-ASA : Acide 5-Aminosalicylique
- NR : Non Renseigné
- EN : Échelle Numérique
- EVS : Échelle Verbale Simple
- TA : Acétonide de Triamcinolone
- TGO : Triester de Glycérol Oxydé
- DS : Diosmectite
- bFGF : basic Fibroblast Growth Factor

Table des matières

LISTE DES ABREVIATIONS	12
1 : CAS CLINIQUE	5
1.1 DESCRIPTION DU CAS CLINIQUE	5
1.2 SYNTHÈSE	10
2 : GENERALITES SUR LES APHTOSES BUCCALES RECURRENTES	12
2.1 DEFINITION	12
2.2 ÉPIDÉMIOLOGIE	12
2.3 LES FORMES CLINIQUES	13
2.4 DIAGNOSTICS DIFFÉRENTIELS	15
3 : MECANISMES BIOLOGIQUES DES ABR	18
3.1 DESCRIPTION HISTOLOGIQUE DES APHTES	18
3.1.1 <i>Histologie de la muqueuse orale saine</i>	18
3.1.2 <i>Histologie de la muqueuse orale atteinte d'un aphte</i>	20
3.2 RECHERCHE BIBLIOGRAPHIQUE	22
3.3 LES FACTEURS DE RISQUE	24
3.3.1 <i>Les facteurs intrinsèques</i>	25
3.3.2 <i>Les facteurs extrinsèques</i>	26
3.4 PHYSIOPATHOLOGIE DES ABR	38
3.4.1 <i>La mise en place de la réponse immunitaire spécifique</i>	40
3.4.2 <i>La réponse Th1</i>	41
3.4.3 <i>Activation des PNN</i>	42
3.4.4 <i>Formation de l'aphte</i>	42
3.4.5 <i>Que se passe-t-il au sein des lésions aphteuses et du sang périphérique ?</i>	43
3.4.6 <i>Quelles sont les autres pistes mises en cause dans la pathogenèse de l'ABR ?</i>	44
4 : TRAITEMENTS DES ABR	46
4.1 RECHERCHE BIBLIOGRAPHIQUE	46
4.2 CARACTÉRISTIQUES DES ÉTUDES INCLUSES DANS LA THÈSE (CF. ANNEXE 6)	48
4.3 RESULTATS DE LA RECHERCHE	48
4.4 ANALYSE DES RESULTATS	50
4.4.1 <i>Les anti-inflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens</i>	50
4.4.2 <i>La colchicine</i>	53
4.4.3 <i>La thalidomide</i>	55

4.4.4 La pentoxifylline.....	56
4.4.5 Les antibiotiques.....	57
4.4.6 Les remèdes naturels.....	60
4.4.7 Les compléments alimentaires.....	62
4.4.8 Formulations dentifrices et bains de bouche.....	62
4.4.9 Les pansements digestifs et anti-acides.....	63
4.5 DISCUSSION.....	63
4.6 PERSPECTIVES.....	68
CONCLUSION.....	71
BIBLIOGRAPHIE.....	72
TABLE DES FIGURES.....	80
TABLE DES TABLEAUX.....	82
ANNEXES.....	83

Introduction

Les aphtes bucco-pharyngés (ABP) sont les lésions les plus fréquentes de la muqueuse buccale avec une prévalence de 10 à 65 % suivant la population¹. Il s'agit d'une affection bénigne présentant des aspects cliniques très variés, allant du simple aphte unitaire aux aphtes géants et récidivants. L'anamnèse à elle seule ne suffit pas à poser le diagnostic, car les patients ont tendance à parler d'aphtes pour toute lésion buccale réelle ou supposée. L'examen clinique permet dans la majorité des cas de poser le diagnostic positif. Des examens complémentaires sont parfois nécessaires afin de faire le diagnostic différentiel avec d'autres lésions, notamment celles d'aspect malin. La biopsie d'un aphte, bien que rarement réalisée, montre une ulcération inflammatoire non spécifique.

Leur évolution est souvent simple car les lésions cicatrisent assez vite dans la majorité des cas. Dans certaines formes cliniques, les aphtes peuvent être géants ou récidivants, et mettent plus de temps à cicatriser. Cela peut avoir une répercussion sur la qualité de vie du patient par les symptômes douloureux permanents engendrés, une difficulté à s'alimenter, induisant un retentissement psychologique important, notamment lorsqu'il s'agit de formes récidivantes et de taille importante.

Si nous nous intéressons à ces formes plus complexes à diagnostiquer et à traiter, à fortiori **les aphtoses buccales récurrentes (ABR)**, les mécanismes qui les sous-tendent semblent multifactoriels, avec des facteurs prédisposants endogènes ou exogènes. Ils peuvent être primaires d'ordre génétique, immunitaire ou secondaires, dus à des carences nutritionnelles, des traumatismes, des maladies auto-immunes, inflammatoires comme la maladie de Behçet ou des pathologies gastro-intestinales.

Cependant, beaucoup de personnes souffrent **d'ABR idiopathiques**, sans que le lien ne soit trouvé avec une pathologie systémique identifiée ou une cause évidente.

À ce jour, le choix du traitement de ces ABR idiopathiques repose souvent sur l'expérience du prescripteur en l'absence de recommandations claires, et du manque de compréhension de leurs mécanismes biologiques. La mise en place de mesures préventives des ABR idiopathiques est souvent compliquée. Les traitements sont essentiellement symptomatiques pour les formes légères. Dans les formes sévères, il est difficile de trouver le traitement idéal qui soit efficace, avec peu d'effets

¹ Vaillant et Bernez, « Aphtes et aphtoses ».

indésirables et réduisant les récurrences de façon optimale. La mise en place de traitements dits de seconde intention, locaux ou systémiques, expose d'avantage les patients à des effets secondaires et doit être discutée. Il devient alors plus que nécessaire d'avoir des recommandations et des guidelines afin de mieux adapter nos traitements aux patients souffrant d'ABR idiopathiques, et ceci passe principalement par la compréhension de cette entité pathologique.

Cette thèse présente deux objectifs principaux : le premier est de faire un point sur ce que l'on sait de nos jours des facteurs de risque et des mécanismes des ABR idiopathiques à travers une revue de la littérature. Nous nous limiterons aux études cliniques qui traitent des ABR non liées aux maladies inflammatoires comme la maladie de Behçet, ni à des conditions systémiques qui peuvent avoir d'autres étiopathogénies. Le deuxième objectif est de réaliser une seconde revue de la littérature afin d'identifier les traitements les plus efficaces en analysant les études cliniques s'intéressant au traitement des ABR idiopathiques. L'objectif ultime est de proposer un arbre décisionnel pour la prise en charge de cette entité pathologique afin de faciliter la prise en charge de ces patients.

Afin de mieux appréhender la problématique posée dans cette thèse d'exercice, nous présentons un cas clinique rencontré à la consultation de dermatologie buccale à l'hôpital Charles Foix et nous le confronterons à notre revue de la littérature tout au long de notre travail.

1 : Cas clinique

1.1 Description du cas clinique

Madame L., âgée de 79 ans, consulte en septembre 2019 au service de médecine bucco-dentaire en consultation de dermatologie buccale de l'Hôpital Charles-Foix. Elle avait été adressée par son chirurgien-dentiste pour des « aphtes à répétition » (voir courrier cf. annexe 1). Elle est allergique aux produits de contraste iodés et est traitée par Rosuvastatine pour sa dyslipidémie, Sotalol un bêtabloquant pour son arythmie et par Levothyrox® pour son hypothyroïdie. La patiente ne consomme ni tabac, ni alcool.

À l'anamnèse, la patiente décrit l'apparition de petites ulcérations, souvent multiples, récidivantes avec un épisode hebdomadaire comprenant 6 à 7 lésions par semaine qui durent environ 1 semaine avant de cicatriser. Au total, on dénombre une récurrence supérieure à 6 poussées/an. Ces lésions se localisent souvent au niveau de la face dorsale de la langue, l'oropharynx, les muqueuses jugales et au niveau du vestibule inférieur. La patiente estime que ces aphtes sont gênants depuis 4-5 ans et évalue sa douleur à 7 sur une échelle visuelle analogique (EVA) allant de 0 à 10. Elle présente des difficultés à s'alimenter correctement et doit manger « mou » lors des épisodes douloureux. Elle a supprimé le gruyère, les noix et l'ananas de son alimentation afin d'évaluer les circonstances d'apparition de ces lésions, mais aucun changement n'a été relevé.

Dans un premier temps, nous avons recherché un lien avec un éventuel effet secondaire lié à ses prises médicamenteuses. Nous avons pour cela consulté la fiche de chacun de ses traitements à la recherche d'un effet de type « ulcérations des muqueuses ». Aucun effet n'a été retrouvé et la patiente ne fait pas le lien entre l'apparition des aphtes il y a 4 à 5 ans et le début de prise de l'un de ses traitements.

La cause médicamenteuse ainsi qu'une intolérance alimentaire ont donc été exclues.

Par ailleurs, lors des poussées aphteuses, la patiente avait pris ponctuellement et de façon irrégulière de la prednisolone en bain de bouche, prescrite par son chirurgien-dentiste traitant, qui n'avait pas permis de réduire les récurrences importantes et invalidantes sur son quotidien.

Elle présente le jour de la consultation, à l'examen clinique, une ulcération unique, de 5 mm de diamètre, située sur la face ventrale de la langue à droite, de forme arrondie avec un fond fibrineux et des bords érythémateux (cf. figure 1).

Figure 1 : 1^{re} consultation de dermatologie buccale : Face ventrale de la langue à droite : Une lésion aphteuse (3mm de diamètre) (fin de cycle)

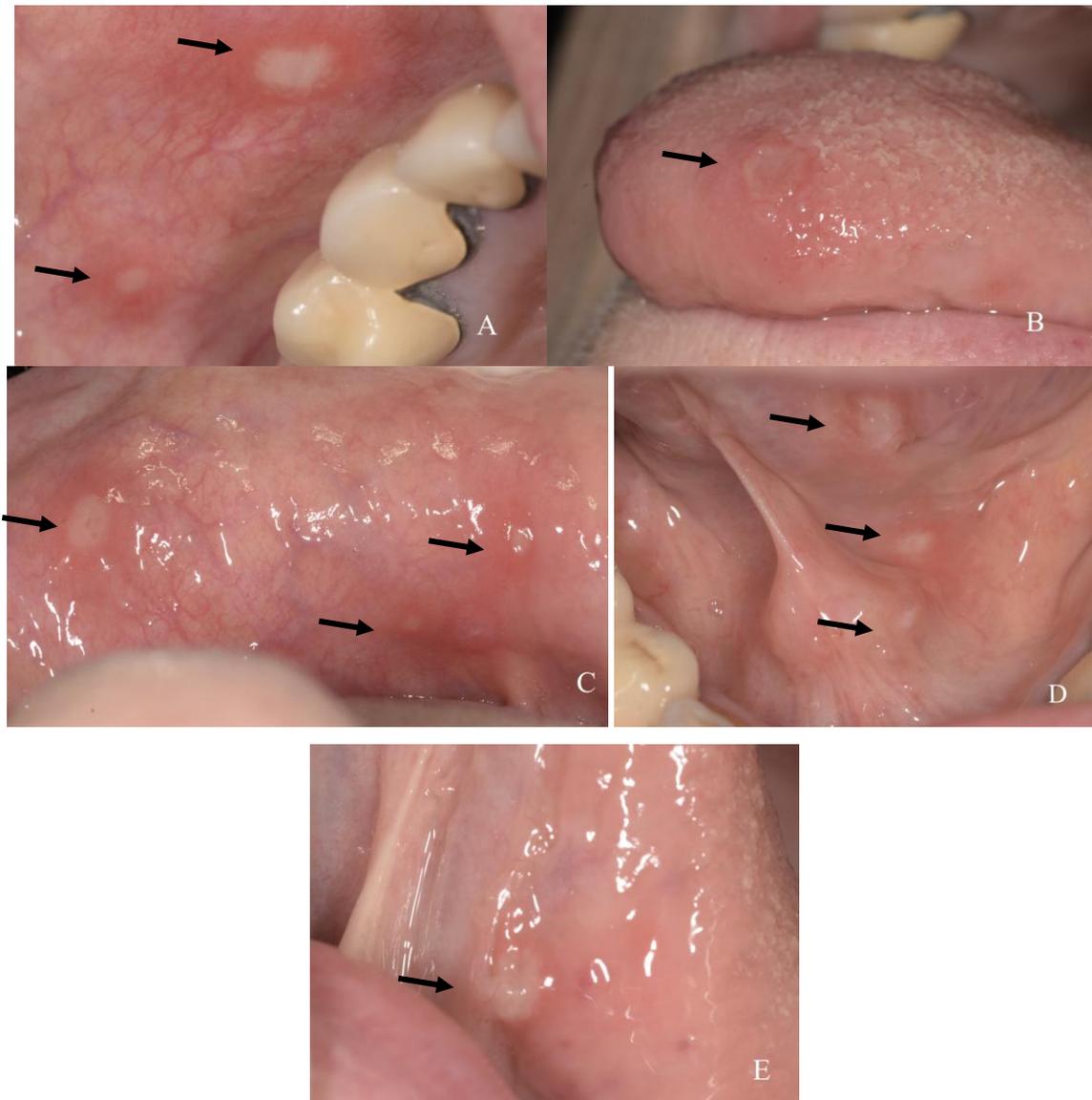


Source : Dr. Taihi, 2021.

Au vu des éléments cliniques et de l'anamnèse, le diagnostic d'ABR a été posé (> à 6 récurrences par an) tout en cherchant à faire le lien avec une maladie systémique ou un autre facteur causal. Un bilan biologique sanguin a été prescrit à la patiente pour mieux explorer les possibles étiologies et en vue d'instaurer un traitement plus efficace sur les récurrences. Ce bilan comportait : une numération formule sanguine (NFS), un bilan hépatique, un dosage vitaminique (A, B1, B2, B6, B9, B12 et C), un dosage du zinc et de la ferritine.

Deux semaines plus tard, et en attendant les résultats du bilan prescrit avant d'instaurer tout traitement systémique, la patiente revient en urgence avec de nombreuses lésions aphteuses (cf. figure 2).

Figure 2 : 2^e consultation d'urgence : Ulcérations multiples (9 lésions aphteuses)



A : Muqueuse vestibulaire : Deux ulcérations ovalaires en regard de la dent 13 (4 mm de diamètre) et de la dent 17 (1 mm de diamètre) ; B : Pointe de la langue : Une ulcération ovale (3 mm de diamètre) ; C : Face interne de la lèvre supérieure droite : Trois ulcérations ovalaires ; D : Plancher buccal : Deux ulcérations ovalaires (2 mm et 1 mm de diamètre) ; E : Face ventrale de la langue : Une ulcération ovale de 3 mm

Source : Dr. Taihi, 2021.

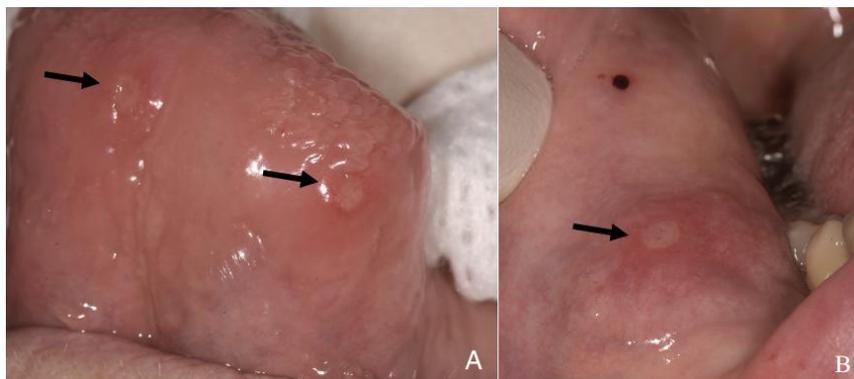
Le laboratoire d'analyses médicales est alors contacté et nous communique les résultats du bilan sanguin qui ne révèle aucune anomalie (voir bilan sanguin cf. annexe 2).

Au vu des éléments de l'anamnèse, des examens clinique et complémentaire, et n'ayant pas trouvé une association avec des traitements médicamenteux, des facteurs alimentaires ou une maladie systémique, notre diagnostic s'est orienté vers une **ABR idiopathique**.

Choix thérapeutique : vu que le traitement par anti-inflammatoires stéroïdiens locaux s'était révélé peu efficace sur les récives selon la patiente, que les récives étaient très fréquentes (> à 6 récurrences par an) et avaient une répercussion importante sur la qualité de vie de la patiente, un traitement par de la **colchicine à raison d'1mg/jour** a été instauré en accord avec la patiente (voir ordonnance cf. annexe 3). Une information sur les effets indésirables de ce traitement a été donnée à la patiente. Un suivi des bilans hépatique et rénal tous les 3 mois a été instauré vu l'âge de la patiente (>70 ans).

À la réévaluation à 1 mois, la patiente rapporte un seul épisode d'ABR d'une intensité douloureuse modérée inférieure à 7 (EVA), moins importante que d'habitude. La patiente a mieux supporté cet épisode, avec des aphtes de plus petites tailles (< à 5mm de diamètre) et moins nombreux (cf. figure 3).

Figure 3 : Contrôle à 1 mois : Trois lésions aphteuses



A : Pointe de la langue : Deux ulcérations (3 mm de diamètre chacune) ; B : Face interne de la joue droite : Une ulcération (3 mm de diamètre)

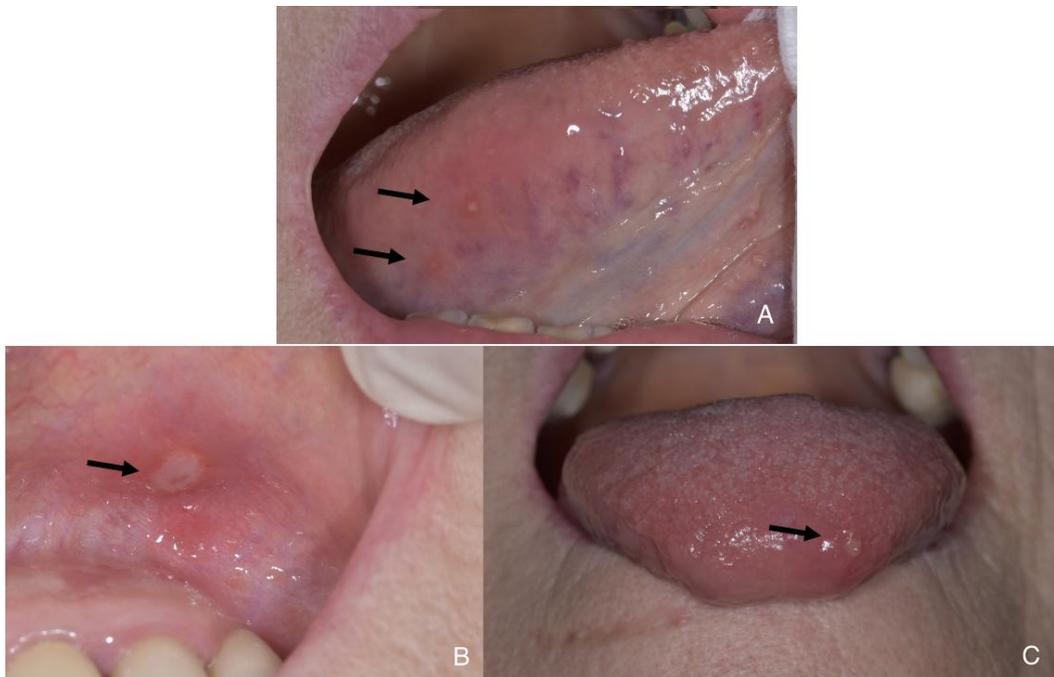
Source : Dr. Taihi, 2021.

Par ailleurs, la patiente présente quelques effets indésirables liés à la prise de la colchicine, notamment des diarrhées récurrentes. Il a été consenti avec elle le maintien de la posologie quotidienne de colchicine (1mg) car une nette amélioration des récurrences a été obtenue grâce à ce traitement. Si les effets indésirables venaient à s'accroître, il a été convenu que la patiente baisserait d'elle-même la posologie à 0,5mg/jour avant le prochain rendez-vous de réévaluation.

Le contrôle à 2 mois réalisé en janvier 2020 était favorable, sans récurrence, la patiente était satisfaite malgré les quelques effets indésirables au niveau gastro-intestinal. Un rendez-vous de contrôle est programmé pour avril 2020 avec prescription d'un nouveau bilan sanguin.

La patiente n'a été revue qu'en décembre 2020 à cause de la crise sanitaire. Elle indique une diminution nette des récurrences et de l'intensité douloureuse des poussées malgré son inconstance de prise de la colchicine (lors des poussées aphteuses seulement), puisqu'elle ne supportait plus les troubles gastro-intestinaux. Cliniquement, elle présentait ce jour quatre lésions aphteuses peu douloureuses (cf. figure 4).

Figure 4 : Contrôle à 1 an : Quatre lésions aphteuses



A : Bord latéral droit de la langue : Deux ulcérations (< 5 mm de diamètre) ; B : Muqueuse labiale maxillaire secteur antérieur : Une ulcération (5mm de diamètre) ; C : Pointe de la langue : Une ulcération en cours de cicatrisation (< 5 mm de diamètre)

Source : Dr. Taihi, 2021.

Un rendez-vous avec un hépato-gastro-entérologue été pris par la patiente à cause des diarrhées et l'apparition récente de douleurs intestinales, malgré l'inconstance de prise de colchicine. La dose de 0,5 mg/jour a été maintenue, associée à une prescription de prednisolone (Solupred) en bain de bouche ainsi qu'un bilan sanguin (voir ordonnances cf. annexe 4). De l'imodium a également été prescrit pour ses diarrhées.

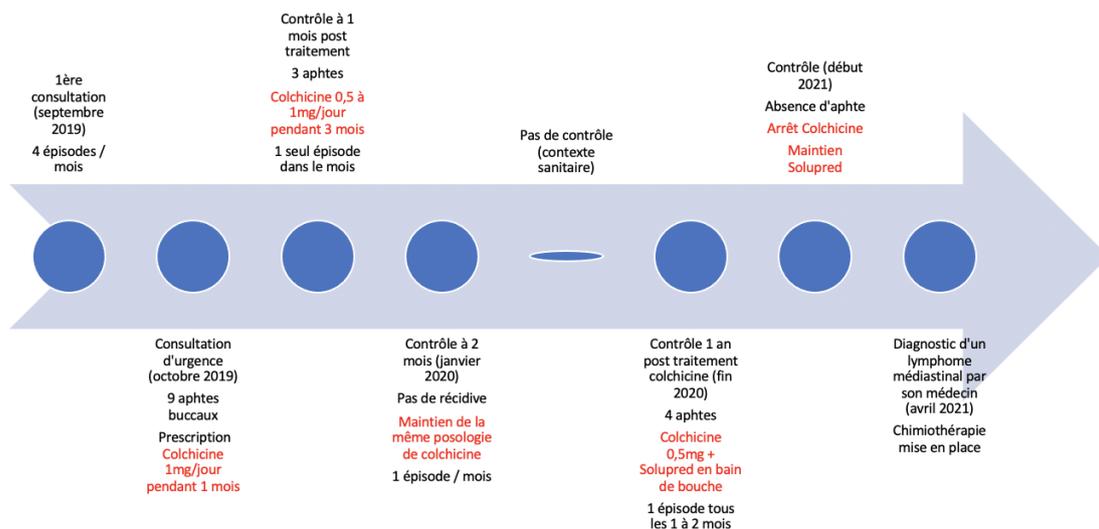
À la réévaluation en janvier 2021, la patiente ne présente aucune lésion apparente. Elle se dit soulagée, les bains de bouche de prednisolone se sont révélés plus efficaces qu'avant le traitement par colchicine. Une prescription de vitamine C à 1000 mg durant 1 mois a été réalisée car ses résultats étaient légèrement inférieurs aux valeurs de référence (voir bilan sanguin cf. annexe 5). Une légère augmentation des phosphatases alcalines a également été notée. Nous préconisons un arrêt de la colchicine et un maintien des bains de bouche à base de corticoïdes.

Au rendez-vous de contrôle à 3 mois en avril 2021, la patiente ne s'est pas présentée. Elle a été contactée par téléphone. Les bilans gastro-intestinaux ont révélé un lymphome médiastinal. Un traitement par chimiothérapie a été débuté dans les jours qui ont suivi. Les récurrences aphteuses semblent nettement réduites (elles sont passées de 1 épisode par semaine à 1 épisode par mois ou deux mois) et la patiente continue ses bains de bouche à base de prednisolone. Un rendez-vous ultérieur à ses séances de chimiothérapie sera donné à la patiente pour faire le point.

1.2 Synthèse

On peut résumer le cas clinique selon la frise chronologique suivante (cf. figure 5) :

Figure 5 : Frise chronologique du cas de Mme L.



Source : Auteur, 2021.

Il illustre la survenue fortuite d'une ABR idiopathique chez une patiente sans facteur de risque particulier, ni de circonstance d'apparition claire ou identifiable. Cette entité ne présente pas de caractéristique spécifique et peut être l'expression d'une pathologie sous-jacente. Le cas clinique montre également l'importante altération de la qualité de vie de ces patients. On note une difficulté à instaurer un traitement efficace sur ces lésions avec le moins d'effets indésirables possibles, l'importance du suivi de la patiente qui a permis d'adapter le traitement tout en prenant en compte le nombre de récurrences, le nombre de lésions, l'amélioration des symptômes douloureux et les effets indésirables de la colchicine. Cette forme clinique d'aphtes est difficile à traiter puisque, actuellement, sa physiopathologie et son étiologie ne sont pas encore assez bien explorées.

Il est alors plus que nécessaire de faire un point sur ce que l'on sait de cette pathologie car la qualité de vie de ces patients, fortement altérée, constitue le principal motif de consultation et notre objectif est de contribuer à l'améliorer. Nous allons également voir ce que la littérature préconise sur les modalités de traitement, ainsi que leurs indications. Existe-t-il d'autres traitements aussi efficaces que la colchicine ? Présentent-ils d'avantage d'effets secondaires ? Quelles sont les pistes de traitements proposés actuellement pour les ABR idiopathiques ?

2 : Généralités sur les aphtoses buccales récurrentes

2.1 Définition

L'**aphte** est une ulcération douloureuse de la muqueuse buccale, arrondie ou ovalaire, à fond fibrineux d'aspect « beurre frais », à bords réguliers, entourés d'un halo inflammatoire. La perte de substance profonde concerne le chorion moyen et profond avec une perte de l'ensemble du tissu épithélial. La lésion aphteuse siège de préférence au niveau **des muqueuses non kératinisées**, telles que celles du versant interne des lèvres et des joues, la face ventrale et les bords latéraux de la langue, le plancher buccal et le voile du palais (comme nous l'avons bien observé chez Mme L.). La présentation clinique ne montre pas d'état fébrile ni de présence d'adénopathies cervico-faciales, contrairement aux lésions d'origine virale telles que les stomatites herpétiques, qui peuvent être cliniquement difficiles à distinguer. Cette affection souvent bénigne, évolue dans la majorité des cas spontanément vers la guérison en 7 à 10 jours, sans cicatrice séquellaire.

L'**aphtose buccale récidivante (ABR)** est définie comme étant des aphtes qui surgissent par poussées survenant au moins deux fois par an², voire six fois par an³ selon les différents auteurs et ce, quels que soient la taille et le nombre des lésions. Cependant, il n'existe pas de critères à ce jour permettant de distinguer les différentes gradations d'ABR, le diagnostic repose essentiellement sur le caractère **récidivant**.

2.2 Épidémiologie

L'ABR présente une prévalence de 5 à 25 %⁴ suivant la population. De telles différences sont rapportées en fonction de l'origine des groupes et des populations examinées ainsi que de la conception et de la méthodologie des études réalisées. Les biais que peuvent présenter ces études sont souvent liés au diagnostic de la lésion aphteuse, basé souvent sur l'anamnèse et les éléments rapportés par les patients. Selon certaines études, l'incidence des ABR est plus importante en

² Vaillant et Bernez, « Aphtes et aphtoses ».

³ Weber et Pascal, « Aphtes et aphtoses ».

⁴ Ślebioda, Szponar, et Kowalska, « Etiopathogenesis of recurrent aphthous stomatitis and the role of immunologic aspects : literature review ».

Amérique du Nord mais plus rare chez les Arabes Bédouins, sans que la distribution géographique ne soit bien définie dans ces études.

Les femmes et les enfants semblent plus touchés par l'ABR que les hommes. Il se pourrait que cela soit en lien avec la fréquence de consultation de ces deux catégories supérieures à celle des hommes pour cette pathologie. Les premières lésions apparaissent généralement à l'adolescence ou chez l'adulte jeune, le plus souvent entre 10 et 19 ans. La fréquence et la sévérité des poussées tendent à diminuer progressivement avec l'âge où l'on peut observer une rémission voire une guérison spontanée. On note une incidence plus élevée chez les personnes ayant un statut socio-économique élevé.

Enfin, les non-fumeurs tendent à avoir plus d'aphtes que les fumeurs de tabac et les consommateurs de tabac sans fumée, ce qui est le cas de Mme L.

2.3 Les formes cliniques⁵

On distingue trois formes cliniques d'aphtoses selon Stanley et al. Les critères de classification incluent **la taille et la profondeur de la lésion, le nombre de lésions** durant un épisode, **leur localisation et leur durée** (cf. tableau 1).

Tableau 1 : Classification des aphtoses buccales récurrentes (ABR) adaptée selon les différentes sources

	ABR mineure	ABR majeure	ABR herpétiforme
Taille des aphtes	< 5 mm	> 5 mm	< 5 mm
Forme	Ovale	Ovale cratériforme	Ovale
Nombre	1-5	1-10	10-100
Durée	7-14 jours	> 30 jours	< 30 jours
Localisation	Muqueuse orale non kératinisée	Muqueuse orale non kératinisée	Muqueuse orale non kératinisée et kératinisée

Sources : Auteur d'après Ślebioda et al, « Etiopathogenesis of recurrent aphthous stomatitis and the role of immunologic aspect », 2012 ;

Chavan et al, « Recurrent aphthous stomatitis : a review », 2012.

⁵ Chavan et al., « Recurrent aphthous stomatitis : a review ».

- La forme mineure (cf. figure 6) est la forme la plus fréquente touchant 80 % des patients atteints d'ABR. Elle se présente sous forme d'une ulcération de forme arrondie ou ovalaire inférieure à 5 mm de diamètre, couverte d'une pseudomembrane grise-blanche et entourée d'un halo érythémateux. On la retrouve de façon fréquente sur la muqueuse labiale et vestibulaire et au plancher buccal, mais plus rarement sur la gencive, le palais dur ou le dos de la langue. Elle cicatrise habituellement en 10 à 14 jours sans séquelle. La patiente décrite dans notre manuscrit présentait une **ABR mineure**.

Figure 6 : ABR mineure



Source : Ślebioda et Kowalska, « Etiopathogenesis of recurrent aphthous stomatitis and the role of immunological aspects », 2014.

- La forme majeure (cf. figure 7) est moins commune que la forme mineure, représentant entre 7 à 20 % des cas. La taille de la lésion est supérieure à 1 cm de diamètre avec une atteinte plus profonde pouvant causer une dysphagie. Sa guérison est plus longue, pouvant aller jusqu'à plusieurs mois, et laisser des cicatrices fibreuses. La dysphagie associée dépend de la localisation de la lésion, qui est plus fréquente sur la muqueuse interne de la lèvre, la face ventrale de la langue et le palais mou.

Figure 7 : ABR majeure



Source : Akintoye et Greenberg, « Recurrent aphthous stomatitis », 2014.

- La forme herpétiforme (cf. figure 8) est la forme la plus rare allant de 5 à 10 % des cas d'aphtose avec des tailles de 0,1 à 0,2 cm de diamètre. Elles sont présentes en grand nombre, on peut trouver jusqu'à 100 éléments au même moment. Ces éléments peuvent confluer formant une lésion large et irrégulière et peuvent durer entre 7 à 14 jours. Il n'y a pas d'adénopathie, pas d'altération de l'état général et pas de lésion péribuccale, ce qui permet de la différencier de l'herpès buccal.

Figure 8 : ABR herpétiforme



Source : P. Weber et F. Pascal, « Aphtes et aphtoses », 2017.

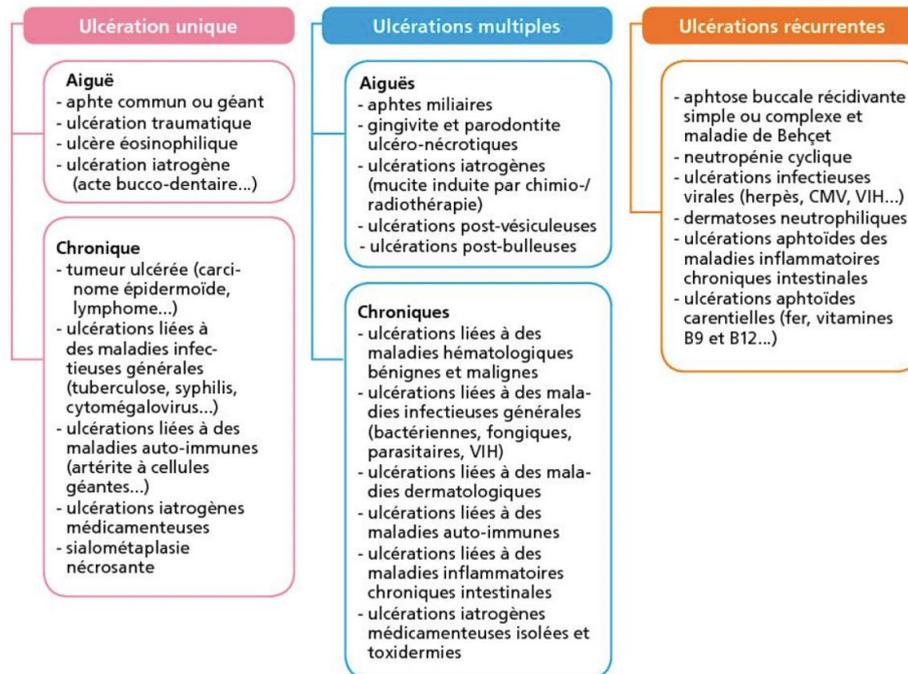
Les différentes formes cliniques peuvent coexister ou se succéder chez un même patient. En fonction du **type de lésions** présentes et de **leurs fréquences**, on peut subdiviser l'ABR en aphtose simple ou complexe.

- L'aphtose simple constitue la plupart des cas d'ABR. Elle implique quelques à plusieurs épisodes d'aphtes par an et avec des périodes distinctes sans aphtes.
- L'aphtose complexe se réfère à une présence quasi-constante d'aphtes multiples (au moins 3 lésions), ou d'aphtose récurrente oro-génitale, à l'exclusion de la maladie de Behçet. Elle peut éventuellement progresser vers la maladie de Behçet. Dans notre cas clinique, Madame L. souffrait d'ABR dite **complexe**, avec des poussées qui surviennent quasiment toutes les semaines, avant même la guérison de la poussée précédente. Ces formes sont plus graves que les aphtoses simples de par l'altération importante de la qualité de vie des patients.

2.4 Diagnostics différentiels

Il est important d'éliminer les diagnostics différentiels des ABR qui sont nombreux. Cela requiert principalement un examen clinique minutieux à compléter ou non par des examens complémentaires, puisque l'aspect clinique des ABR est parfois similaire à d'autres ulcérations cutanéomuqueuses, rendant le diagnostic difficile. On peut classifier les diagnostics différentiels des aphtoses selon le nombre d'ulcérations et leur mode d'évolution comme le montre la Figure 9.

Figure 9 : Principales étiologies des ulcérations buccales selon leur nombre et leur mode d'évolution



Source : Fricain, *Chirurgie orale*, 2^e édition revue et complétée, 2019.

Face à une ulcération unique (à droite en rose, cf. figure 9), on s'orientera souvent vers un diagnostic d'ulcération traumatique ou iatrogène si le facteur causal est retrouvé, sinon vers un aphte commun ou une ulcération éosinophilique. Lorsque l'ulcération unique est chronique, on peut penser à une maladie bulleuse, une sialométaplasie nécrosante ou une ulcération liée à des maladies infectieuses (virales et bactériennes), d'origine médicamenteuse ou maligne.

Dans le cadre de l'étude de diagnostics différentiels des ABR, nous allons plus nous intéresser aux parties bleue et orange de la Figure 9.

Concernant les ulcérations multiples aiguës (au milieu en bleu, cf. figure 9), on devra éliminer la gingivite et la parodontite ulcéro-nécrotiques selon la localisation, les ulcérations iatrogènes ainsi que les ulcérations post-vésiculeuses (souvent d'origine virale) et post-bulleuses (test de la pince, examen anatomo-pathologique et immunofluorescence directe en fonction du tableau clinique).

Pour les ulcérations multiples chroniques, on va s'orienter vers la recherche de pathologies hématologique, infectieuse, dermatologique, auto-immune, médicamenteuse ou une maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI).

Lorsque l'on a des ulcérations récurrentes (à gauche en orange, cf. figure 9), on doit rechercher une cause sous-jacente. On peut citer la maladie de Behçet, dont l'ABR est souvent le premier signe de la maladie, et où on peut retrouver une atteinte génitale (aphtose dite bipolaire). Les examens complémentaires tels que des bilans biologiques comportant une NFS peuvent s'avérer utiles afin de dépister une pathologie maligne ou une neutropénie cyclique. Cette dernière est caractérisée par une chute brutale du taux de polynucléaires neutrophiles (PNN) toutes les 3 semaines et ce, pendant quelques jours. Des sérologies peuvent s'ajouter à ce bilan biologique afin d'écarter les infections virales (virus de l'immunodéficience humaine (VIH), herpès, cytomégalovirus) ou infectieuses. On peut également réaliser un dosage des marqueurs inflammatoires lors de suspicion de MICI et un dosage vitaminique lors de carences nutritionnelles.

Si le lien avec une maladie systémique est suspecté ou établi, il est nécessaire d'adresser le patient vers le médecin spécialiste (gastro-entérologue pour les MICI ou en médecine interne) pour des explorations plus approfondies et une prise en charge adaptée.

Il est important de noter que toute lésion buccale suspecte doit être biopsiée. Elle s'avère parfois utile afin d'exclure d'autres affections telles que le lichen plan, le pemphigus vulgaire et le pemphigoïde.

Pour Mme L., le bilan sanguin initial s'était révélé normal et la patiente ne présentait pas de signe clinique extra oral (génital, cutané ou intestinal), ce qui a orienté notre diagnostic vers une **ABR idiopathique**.

Nous allons décrire dans le prochain chapitre les mécanismes biologiques des ABR en commençant par la description histologique de la muqueuse orale saine et d'une lésion aphteuse pour mieux comprendre la suite.

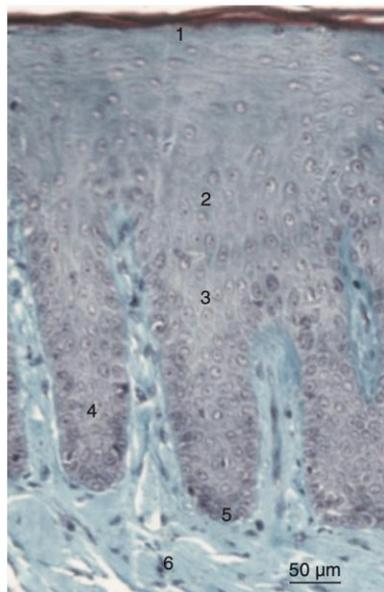
3 : Mécanismes biologiques des ABR

3.1 Description histologique des aphtes

3.1.1 Histologie de la muqueuse orale saine⁶

La muqueuse orale constitue le revêtement de la cavité orale. Elle est formée par (cf. figure 10) :

Figure 10 : Coupe histologique de la muqueuse buccale saine



1 : Cornéocytes trichrome de Masson ; 2 : Cellules granulaires ; 3 : Cellules épineuses ; 4 : Cellules suprabasales ; 5 : Cellules basales ; 6 : Lamina propria

Source : Goldberg, « Histologie de la muqueuse buccale », 2014.

- **Un épithélium** malpighien pavimenteux stratifié. Selon les sites, l'épithélium peut être kératinisé ou non kératinisé. On distingue trois types de muqueuse buccales :
 - La muqueuse masticatoire, kératinisée, composée de la gencive (gencive attachée et gencive libre) et du palais dur. La couche de kératine permet d'assurer sa fonction masticatoire et d'agir comme une barrière mécanique et chimique, puisqu'elle est souvent exposée à des traumatismes plus importants.

⁶ Goldberg, « Histologie de la muqueuse buccale ».

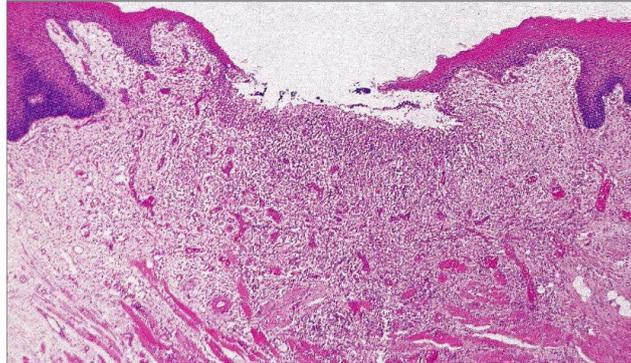
- La muqueuse bordante, non kératinisée, qui comprend les joues, la muqueuse labiale, le palais mou, le vestibule oral, le plancher buccal et les bords latéraux et la face ventrale de la langue
 - La muqueuse spécialisée comprend les vermillons des lèvres et la face dorsale de la langue
- **Une membrane basale** séparant l'épithélium du tissu conjonctif
 - **Un tissu conjonctif** composé de vaisseaux, de nerfs, et quelques cellules inflammatoires et du système immunitaire. On y retrouve des lymphocytes B et T, des cellules de Langerhans et des macrophages. Leurs nombres seront amplifiés lorsqu'un aphte apparaît. Les mastocytes, distribués préférentiellement autour des vaisseaux, vont libérer les médiateurs de l'inflammation dont le TNF- α . Les plasmocytes, en transitant par les cellules épithéliales, vont être localisés à la surface de l'épithélium afin d'assurer une des voies de défenses immunitaires. Les glandes salivaires accessoires sont également présentes.

L'épaisseur des muqueuses varie en fonction du site et de l'âge. Par exemple, la muqueuse du dos de la langue mesure en moyenne $479,32 \mu\text{m} \pm 83,56$ en épaisseur contre $239,79 \mu\text{m} \pm 37,30$ au niveau de la face ventrale de la langue⁷. La muqueuse de la joue est la plus épaisse et celle du plancher de la cavité buccale la plus fine.

Les aphtes se forment le plus souvent au niveau des **muqueuses non kératinisées**. Cela s'explique par le fait que la **barrière épithéliale** soit **plus fine** et que le risque de pénétration des antigènes (Ag) dans le tissu conjonctif est plus élevé. Tout ce qui est susceptible de diminuer la tolérance ou d'affecter la barrière épithéliale peut causer une réaction immunitaire à ces localisations. C'est donc cette barrière qui est détruite lors d'un épisode d'ABR, son intégrité joue un rôle important (cf. figure 11).

⁷ Di Stasio et al., « Measurement of oral epithelial thickness by optical coherence tomography ».

Figure 11 : Coupe histologique d'un aphte



Source : Dr Ejeil, Cours de dermatologie orale, 2016.

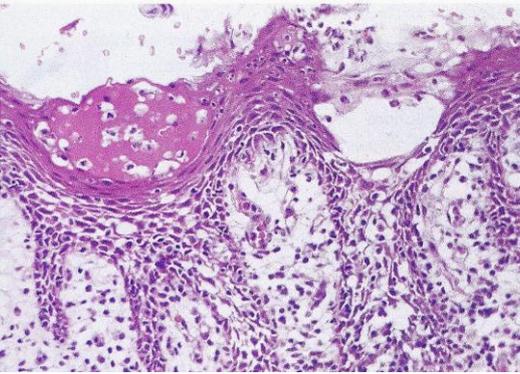
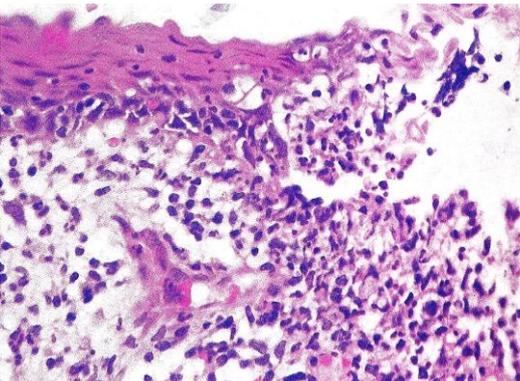
3.3.2 Histologie de la muqueuse orale atteinte d'un aphte⁸

Histologiquement, on ne distingue pas de différence entre un aphte banal et l'ABR. Quel que soit le type d'aphte, leur évolution se fait en quatre phases selon Stanley (1972) :

Tableau 2 : Phases des aphtes et leurs caractéristiques

Phases et durées	Signes cliniques	Phénomènes biologiques	Caractéristiques histologiques
Phase 1 : La phase prodromique (24h)	Sensation de brûlure ou de picotement	Inflammation aiguë avec IL-1 β , TGF- β etc Présence de lymphocytes et plasmocytes	- Épithélium peu altéré Formation de vésicules intraépithéliales mineures possible - Début œdème tissu conjonctif
Phase 2 : La phase pré-ulcéreuse (18h à 3 jours) (cf. figure 12)	Apparition d'une macule érythémateuse	Inflammation chronique Arrivée des grands lymphocytes granuleux (GLG) et des lymphocytes T4 helper CD4+	- Amincissement des couches de cellules épithéliales vers les bords de la lésion ulcérée Œdème intercellulaire Dépôt de fibrine au fond de l'ulcération - Tissu conjonctif œdématié et

⁸ Goldberg, « Histologie de la muqueuse buccale ».

			inflammatoire
Figure 12 : Coupe histologique phase pré-ulcéreuse			
			
Source : Dr Ejeil, Cours de dermatologie orale, 2016.			
Phase 3 : La phase ulcéreuse (1 à 16 jours) (cf. figure 13)	<ul style="list-style-type: none"> - Nécrose de la papule - Fond déprimé en cupule - Bords nets entourés d'un halo érythémateux - Base surélevée 	<ul style="list-style-type: none"> - Apparition de lymphocytes cytotoxiques LTCD8+ - Diminution des LTCD4+ au niveau de la lésion et en périphérie 	<ul style="list-style-type: none"> - Bords de l'épithélium déchiquetés - Tissu conjonctif œdématié - Infiltrat très dense de PNN - Phagocytose des PNN par de larges cellules mononucléées « cellules réticuloïdes »
Figure 13 : Coupe histologique phase ulcéreuse			
			
Source : Dr Ejeil, Cours de dermatologie orale, 2016.			
Phase 4 : La phase cicatricielle (7 à 10 jours)	<ul style="list-style-type: none"> Guérison avec ou sans séquelles selon la taille de la lésion 	<ul style="list-style-type: none"> Remplacement des LT cytotoxiques CD8+ par les LTCD4+ 	<ul style="list-style-type: none"> Remodelage de l'épithélium Prolifération des fibroblastes

Source : Auteur d'après les références précédemment citées, 2021.

Maintenant que l'aspect clinique et histologique des aphtes plus globalement et des ABR plus spécifiquement a été abordé, on peut se demander pourquoi certaines personnes sont plus susceptibles d'en avoir par rapport à d'autres. Existe-t-il des facteurs déclencheurs ? Quels sont leurs mécanismes ?

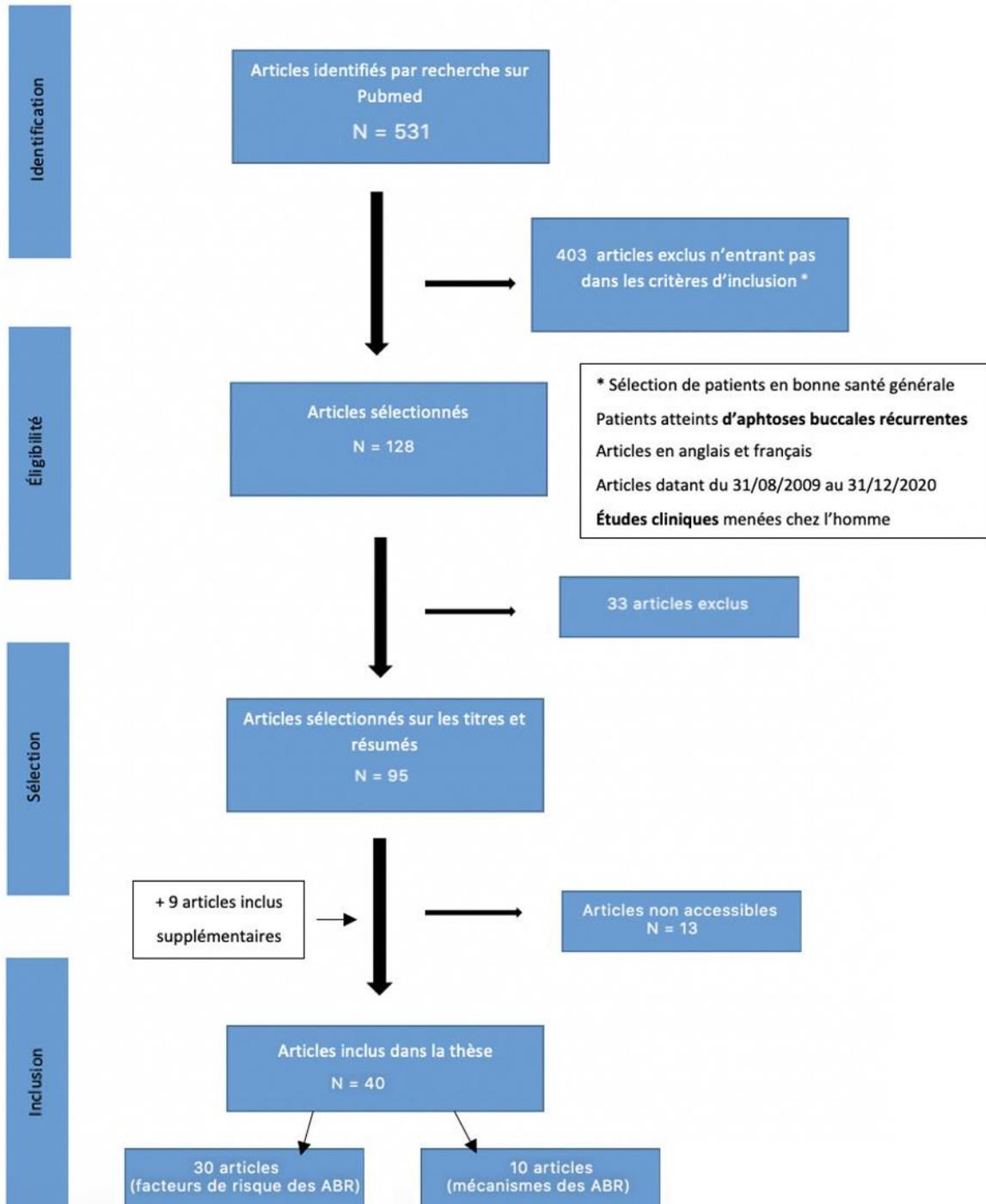
3.2 Recherche bibliographique

Afin de répondre aux questions que l'on se pose, une recherche d'articles a été réalisée sur PubMed. Elle s'est déroulée sur une période de 10 ans du 31/08/2009 au 31/12/2020 et a été basée sur l'équation de recherche suivante, élaborée à l'aide de termes MeSH :

("Stomatitis, Aphthous/anatomy and histology"[Mesh] OR "Stomatitis, Aphthous/classification"[Mesh] OR "Stomatitis, Aphthous/diagnosis"[Mesh] OR "Stomatitis, Aphthous/enzymology"[Mesh] OR "Stomatitis, Aphthous/epidemiology"[Mesh] OR "Stomatitis, Aphthous/etiology"[Mesh] OR "Stomatitis, Aphthous/genetics"[Mesh] OR "Stomatitis, Aphthous/immunology"[Mesh] OR "Stomatitis, Aphthous/metabolism"[Mesh] OR "Stomatitis, Aphthous/microbiology"[Mesh] OR "Stomatitis, Aphthous/parasitology"[Mesh] OR "Stomatitis, Aphthous/pathology"[Mesh] OR "Stomatitis, Aphthous/physiology"[Mesh] OR "Stomatitis, Aphthous/physiopathology"[Mesh] OR "Stomatitis, Aphthous/statistics and numerical data"[Mesh] OR "Stomatitis, Aphthous/virology"[Mesh])

Les articles ont été sélectionnés ainsi (cf. figure 14) :

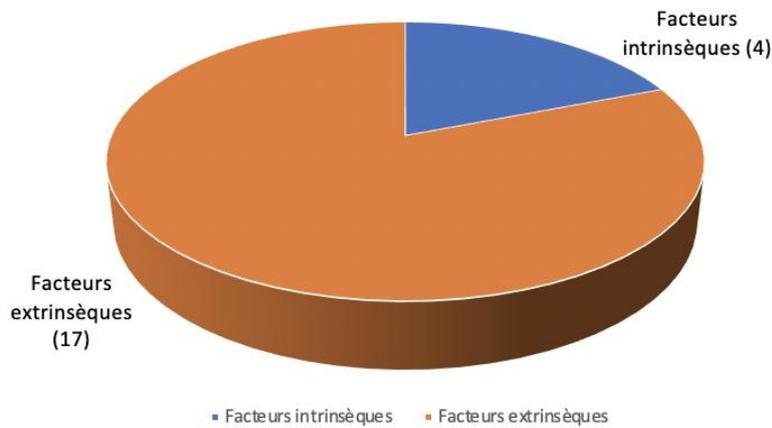
Figure 14 : Diagramme de sélection des articles pour les facteurs de risque et mécanismes biologiques des ABR



Source : Auteur, 2021.

3.3 Les facteurs de risque

Figure 15 : Répartition des articles en fonction des facteurs de risque

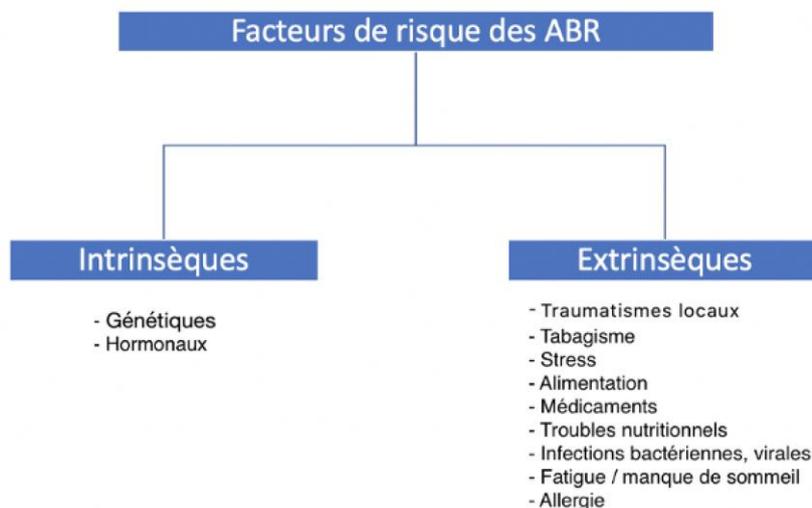


Source : Auteur, 2021.

Certains facteurs semblent jouer un rôle prépondérant dans l'apparition des ABR, même si dans les ABR idiopathiques aucune cause claire n'est encore identifiée. La recherche de ces facteurs lors de l'anamnèse médicale est primordiale afin de mieux les contrôler en faveur de meilleurs résultats thérapeutiques avant même d'introduire un traitement médicamenteux.

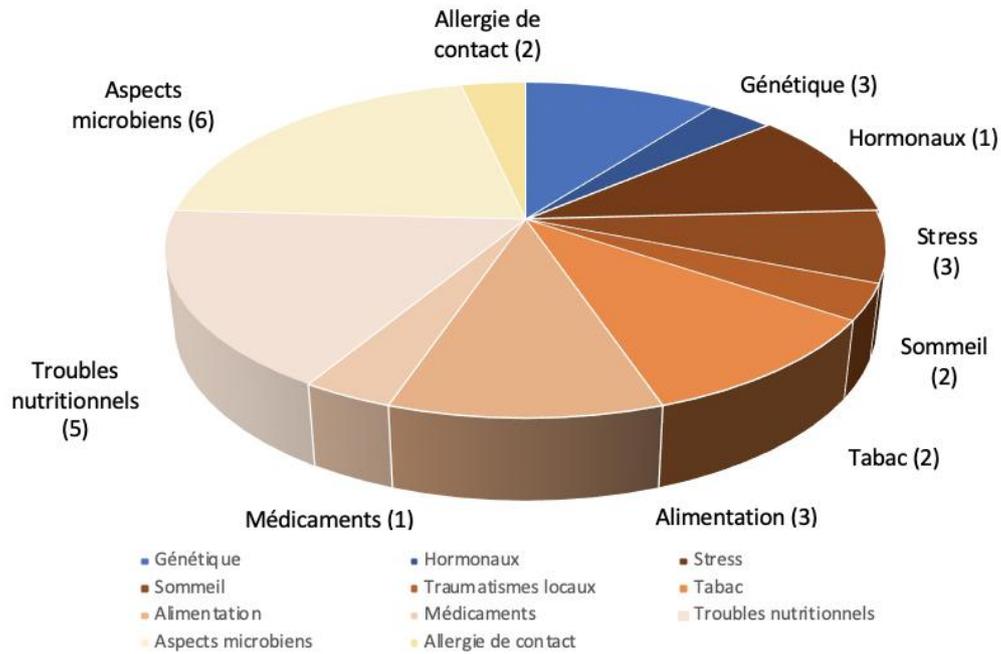
Selon les résultats de notre recherche bibliographique, les facteurs identifiés et étudiés sont à ce jour nombreux. Nous avons réparti ces facteurs selon leur origine, en intrinsèques ou extrinsèques (cf. figures 16 et 17) :

Figure 16 : Facteurs de risque des ABR



Source : Auteur, 2021.

Figure 17 : Répartition détaillée des articles au sein des facteurs de risque



Source : Auteur, 2021.

3.3.1 Les facteurs intrinsèques

Nous ne détaillerons pas les maladies systémiques qui provoqueraient des ABR bien qu'elles fassent partie des facteurs intrinsèques, puisque dans cette thèse nous nous sommes centrées sur les **ABR idiopathiques**.

3.3.1.1 Génétiques

L'hypothèse de l'étiologie la plus acceptée parmi les auteurs est basée sur l'existence de **prédispositions** chez certains patients avec une légère **perturbation de la réponse immunitaire** d'origine génétique.

Selon Bankvall et al en 2020, le fait d'avoir des antécédents familiaux d'ABR augmenteraient la sévérité et la fréquence des lésions aphteuses. Cela a été rapporté dans 24 à 46 % des cas⁹. Les enfants auraient 90 % de risques d'en développer lorsque les deux parents sont atteints, mais seulement 20 % lorsqu'aucun des parents n'est affecté¹⁰.

⁹ Ślebioda, Szponar, et Kowalska, « Etiopathogenesis of recurrent aphthous stomatitis and the role of immunologic aspects : literature review ».

¹⁰ Bankvall et al., « A family-based genome-wide association study of recurrent aphthous stomatitis ».

Ce risque est d'autant plus important chez les jumeaux monozygotes que chez les jumeaux hétérozygotes.

Cela repose sur le déséquilibre de la réponse immunitaire avec prédominance locale et systémique des cytokines de **type Th1** (T Helper). La transmission du **polymorphisme génétique**, notamment des interleukines (IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-12)¹¹, de l'interféron gamma (IFN- γ), du transforming growth factor beta (TGF- β) et du tumor necrosis factor alpha (TNF- α), y joueraient un rôle.

Selon Shamsolmoulouk et al en 2016, chez les sujets avec une ABR, on relève une incidence plus élevée des human leukocyte antigen (HLA) HLA-A33, HLA-B35 et HLA-B81, HLA-B12, HLA-B51, HLA-B51, HLA-DR7 et HLA-DR5 et une incidence plus faible de HLA-B5 et HLA-DR4 comparé aux témoins sains. La susceptibilité à l'ABR n'était pas associée à un haplotype particulier. Cela peut être due au fait que les études soient réalisées sur des groupes d'ethnies différentes. HLA-DRB et HLA-DQB semblent associés à l'ABR chez les Iraniens par exemple¹².

3.3.1.2 Les hormones

Selon certaines études, les fluctuations des hormones sexuelles féminines durant le cycle menstruel joueraient un rôle dans l'apparition des ABR. Il a été observé que les aphtes se manifestaient principalement lors de la phase lutéale et de la ménopause. La phase lutéale est soumise à une modification des hormones **oestroprogestatives** qui entraîneraient une diminution du turn-over de l'épithélium de la muqueuse buccale. Pour la ménopause, peu d'études se sont intéressées à ce lien. Notre patiente Mme L. fait partie des femmes ménopausées mais l'apparition de l'ABR idiopathique n'a eu lieu que plusieurs années après cette phase. Très peu d'études reconnaissent ce lien entre hormones et ABR¹³. Une rémission était souvent notée pendant la grossesse ou lors de la prise de contraception hormonale sans que le mécanisme ne soit élucidé.

Cependant, le stress et l'anxiété semblent jouer un rôle plus marqué dans les ABR. Dayal et al ont établi un lien entre le stress psychologique de la période prémenstruelle du cycle menstruel à la survenue d'aphtes. Le stress sera détaillé dans la partie 3.2.2.1 puisqu'il fait partie des facteurs extrinsèques.

3.3.2 Les facteurs extrinsèques

¹¹ Linhartova et al., « Recurrent aphthous stomatitis and gene variability in selected interleukins : a case-control study ».

¹² Najafi et al., « HLA-DRB and HLA-DQB allele and haplotype frequencies in iranian patients with recurrent aphthous stomatitis ».

¹³ Balan et al., « Symptomatic changes of oral mucosa during normal hormonal turnover in healthy young menstruating women ».

3.3.2.1 Le stress

On a pu constater une augmentation du **cortisol** dans les urines, le sérum et la salive chez les patients atteints d'ABR¹⁴. Le stress augmente le taux de cortisol ainsi que d'amylase. Le cortisol est sécrété proportionnellement à la sévérité du stress par le cortex surrénalien. Face à une situation identique, un individu peut avoir un taux de cortisol plus élevé qu'un autre.

L'alpha amylase est produite dans les cellules acineuses des glandes salivaires et initie la digestion des glucides. Sa sécrétion est indépendante du flux salivaire. La salive protège la muqueuse orale par la présence de lysozymes et d'immunoglobulines mais une légère augmentation de l'alpha amylase et un déséquilibre dans les mécanismes immunitaires protecteurs pourraient déclencher une ABR¹⁵.

Il est important d'informer le patient que les **événements stressants** sont susceptibles de déclencher des épisodes d'ABR, même si les résultats de certaines études restent encore inconsistants. Concernant la patiente que nous avons suivie, elle n'a pas fait de lien entre ses épisodes d'ABR et le stress.

Ces épisodes de stress ne seraient pas associés à la durée de la lésion et agissent comme un facteur de déclenchement ou de modification plutôt que comme un facteur étiologique d'ABR. On note que les facteurs de stress mentaux (décès d'un proche par exemple) ont plus d'impacts sur les lésions aphteuses que les facteurs de stress physiques (accident physiquement traumatisant)¹⁶. L'étude d'Andrews et al a montré que la relaxation ou l'imagerie mentale dirigée peut réduire de manière significative l'apparition d'ABR¹⁷.

3.3.2.2 Le manque de sommeil

Il est admis que le manque de sommeil est responsable de maladies immunitaires et de troubles mentaux, ce qui rend ces sujets plus susceptibles à l'ABR. Le fait de dormir tard est associé à la dépression qui est elle-même liée à la survenue d'ABR. Sakamoto et al. ont rapporté que la durée du sommeil a un impact sur les symptômes de la dépression. Si on estime avoir suffisamment dormi, le retard du coucher ne semble pas être lié à la dépression. Cependant, lorsque l'on souffre de

¹⁴ Karthikeyan et Aswath, « Stress as an etiologic co-factor in recurrent aphthous ulcers and oral lichen planus ».

¹⁵ Kunikullaya U. et al., « Stress as a cause of recurrent aphthous stomatitis and its correlation with salivary stress markers ».

¹⁶ Huling et al., « Effect of stressful life events on the onset and duration of recurrent aphthous stomatitis ».

¹⁷ Andrews et Hall, « The effects of relaxation/imagery training on recurrent aphthous stomatitis : a preliminary study. »

dépression on pourrait penser que l'on n'a pas suffisamment dormi. Cette association reste encore floue¹⁸.

La **sécrétion d'hormones** telles que l'hormone de croissance (GH), le cortisol, l'hormone corticotrope (ACTH) dépend du rythme de sommeil. À l'état physiologique, un pic de sécrétion de GH vers 23h est détecté et persiste plusieurs heures. Cela a une influence sur la prolifération des fibroblastes, la migration des kératinocytes et la différenciation des lymphocytes T. Une baisse de la sécrétion de GH peut provoquer la survenue d'ABR et retarder la cicatrisation. Lorsque l'on dort à 23h, les taux de cortisol et d'ACTH restent bas dans les premières heures.

Selon une étude de Ma et al en 2015, lorsque l'on se couche après 23h pendant une longue période, les atteintes d'ABR sont plus sévères. On a une augmentation du nombre de lésions qui sont de plus grandes tailles, qui durent plus longtemps et qui sont plus fréquentes¹⁹. Le fait de dormir tard peut causer une hausse de l'inflammation et des réactions allergiques et donc promouvoir les ABR. Le contrôle des ABR à long terme semble passer par un changement du mode de vie.

3.3.2.3 Les traumatismes locaux

Les ulcérations peuvent être d'origine traumatique. En effet, la cavité orale est vulnérable à cause de l'activité fonctionnelle élevée, la proximité des tissus mous et durs, la morphologie de la dentition, les forces masticatoires et les particules alimentaires qui s'y trouvent. Elles concernent principalement les tissus **mous non kératinisés** en raison de la résistance des tissus kératinisés aux stimuli.

Chez un sujet souffrant d'ABR, un traumatisme minime via le port de prothèse, un traitement orthodontique, des soins dentaires, des morsures (cf. figure 18), des blessures alimentaires, une hygiène bucco-dentaire avec une brosse à dent à poils durs ou un brossage trop rigoureux suffisent à entraîner l'apparition de lésions aphteuses.

¹⁸ Ge, « Healthy lifestyle habits benefit remission of recurrent aphthous stomatitis and RAS type ulceration ».

¹⁹ Ma et al., « Effect of bedtime on recurrent aphthous stomatitis in college students ».

Figure 18 : Ulcération traumatique (morsure)



Source : Dr Taïhi, 2021.

Il a été proposé que le traumatisme local soit un **facteur déclencheur possible** de l'ABR chez un individu prédisposé à une **cascade de cytokines exagérée ou anormale**. Une réaction inflammatoire fait suite au traumatisme au niveau du site de la lésion qui est plus vulnérable aux divers facteurs prédisposants dans le déclenchement des récurrences d'ABR²⁰. Chez Mme L., ce facteur n'a pas été identifié malgré la présence de quelques restaurations dentaires céramo-métalliques mais qui sont relativement bien adaptées.

3.3.2.4 Le tabac

Nous avons vu que les aphtes se développaient au niveau de la muqueuse non kératinisée. Les études rapportent qu'il y a plus d'ABR chez les non-fumeurs²¹.

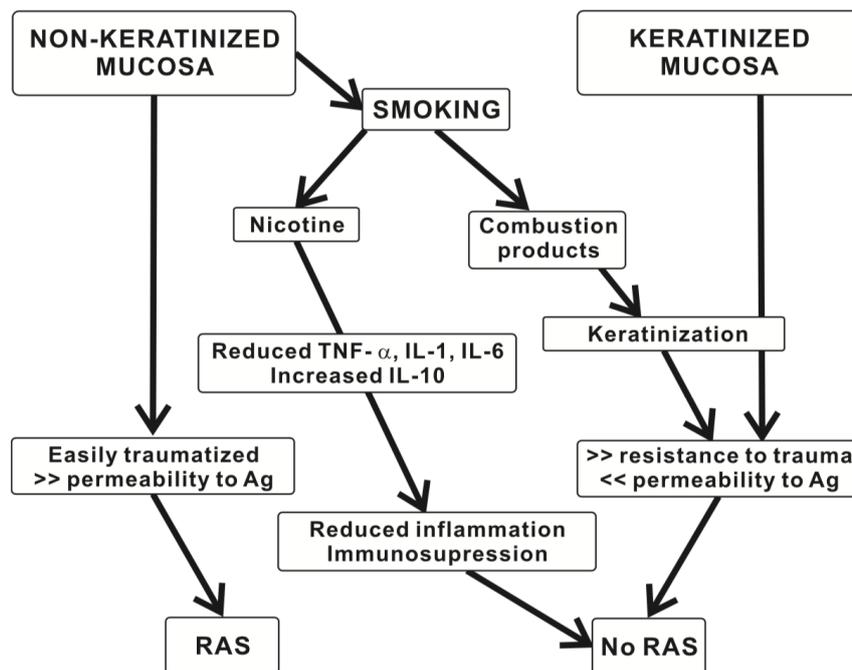
Selon les recherches, le tabac et plus particulièrement les produits de combustion, auraient un effet protecteur des ABR : cela peut être dû à la **plus grande quantité de kératine** de la muqueuse orale et qui est proportionnelle à la quantité journalière de tabac consommé et à la durée de l'exposition. Elle agirait comme une barrière mécanique et chimique contre les traumatismes ou les microorganismes nocifs.

²⁰ Aminabadi, « Recurrent aphthous stomatitis may be initiated by traumatic epithelial implantation and sustained by localized pathergic status ».

²¹ Subramanyam, « Occurrence of recurrent aphthous stomatitis only on lining mucosa and its relationship to smoking – a possible hypothesis ».

De plus, en se liant aux récepteurs nicotiques de l'acétylcholine, **la nicotine** induit la production de stéroïdes surrénaliens par l'axe hypothalamus-hypophyso-surrénalien et réduit la production des cytokines pro-inflammatoires comme le TNF- α , IL-1 et IL-6 par son action directe sur les macrophages. Il a été démontré que la cotinine, principal métabolite de la nicotine, a le même rôle que son précurseur : elle induit une diminution de la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires et augmente la sécrétion de cytokines anti-inflammatoires telles que l'IL-10²² (cf. figure 19).

Figure 19 : Rôle de la kératinisation et du tabac dans les ABR



RAS : Recurrent Aphthous Stomatitis ; Ag : Antigène

Source : Subramanyam, « Occurrence of recurrent aphthous stomatitis only on lining mucosa and its relationship to smoking – a possible hypothesis », 2011.

L'étude de Subramanyam en 2011 a montré l'apparition d'aphtes chez les personnes ayant arrêté de fumer. Mais il faut prendre en compte que d'autres facteurs peuvent intervenir, tels que le stress et la dépression (détaillés dans les parties 3.2.2.1 et 3.2.2.2) dont sont sujets les personnes à l'arrêt du tabac. De plus, ceux qui utilisent des substituts nicotiques ont moins d'aphtes que ceux qui n'en utilisent pas selon ces études.

²² Subramanyam.

Cependant, Il faudrait consommer plus de 20 cigarettes par jour ou fumer sur une longue période pour que la couche de kératine puisse se former. Par ailleurs, l'étude réalisée en 2010 par Sawair ne montre pas d'association entre l'intensité et la durée de consommation du tabac avec la sévérité des lésions aphteuses²³.

3.3.2.5 L'alimentation

Certains aliments ont été mis en cause dans de nombreux travaux : noix, gruyère, chocolat, gluten, lait de vache, agents conservateurs et additifs alimentaires. Beaucoup de patients pensent que l'alimentation est la cause de leur ABR. La plupart du temps, l'association est faite à cause de leur **action irritante** sur les ulcérations plus que sur leur développement. Il faut donc éviter les aliments durs, acides et épicés. Les ABR sont rarement d'origine alimentaire mais en cas de suspicion, l'approche serait d'exclure l'aliment en question afin de confirmer ou d'infirmer cette hypothèse.

Dans une étude randomisée en double aveugle²⁴, chez certains patients, une amélioration clinique a été observée après l'éviction de l'aliment mis en cause, et ce, dans les deux groupes étudiés : patients ayant suivi le régime d'éviction alimentaire strict et patients suivant un régime alimentaire normal, exposés à des ingrédients alimentaires déclencheurs potentiels. L'effet placebo jouerait également un rôle dans le mécanisme des ABR.

Dans une autre étude, un nutritionniste a suivi les habitudes alimentaires sur 30 patients présentant une ABR et 28 sujets sains. Il s'était avéré que les deux groupes mangeaient des aliments similaires tels que fromage, lait de vache, thé, citron, café, orange, yaourt, tomate, aliments épicés. Néanmoins, les patients atteints d'ABR consommeraient plus d'oranges et de citrons que le groupe contrôle. Cette étude n'a pas réussi à démontrer que les habitudes alimentaires jouaient un rôle important dans le développement des aphtes. L'alimentation pourrait cependant jouer un rôle mineur du fait d'une **hypersensibilité à des aliments** spécifiques ou par **carence en vitamines ou minéraux**. La consommation d'aliments acides pourrait agir comme facteur irritant et initier les lésions²⁵.

Besu et al. ont trouvé une forte association entre **le taux élevé d'immunoglobulines** IgA, IgE et IgG anti-lait de vache et les manifestations aphteuses, particulièrement aux caséines (α , β et K-

²³ Sawair, « Does smoking really protect from recurrent aphthous stomatitis ? »

²⁴ Ślebioda, Szponar, et Kowalska, « Etiopathogenesis of recurrent aphthous stomatitis and the role of immunologic aspects : literature review ».

²⁵ Tarakji, Baroudi, et Kharm, « The effect of dietary habits on the development of the recurrent aphthous stomatitis ».

caséines)²⁶. Ces patients pourraient cependant considérer le lait de chèvre comme alternative puisqu'il présente une faible teneur en α -caséine²⁷.

Pour Mme L., elle avait supprimé certains aliments qu'elle jugeait susceptibles de provoquer les aphtes, tels que les noix, le gruyère et l'ananas. Elle n'avait pas observé d'amélioration.

Le succès de ces régimes dépend de **l'identification de l'agent causal**, la capacité du patient à éliminer complètement tous ces agents et de l'hypothèse que d'autres facteurs ne provoquent pas des symptômes similaires pendant la même période²⁸.

3.3.2.6 Les médicaments

Certains médicaments seraient associés aux ABR. Ce serait le cas par exemple des AINS, des bêta-bloquants et des immunosuppresseurs

Certains **immunosuppresseurs** sont responsables de l'apparition d'aphtes, comme le Sirolimus et le Tacrolimus, des immunosuppresseurs utilisés dans la prise en charge de rejets de greffes. Ils empêchent l'activation et la prolifération des lymphocytes T et B, l'expression des cytokines et l'activation des cellules T respectivement. On obtient souvent une amélioration ou une rémission suite à la diminution des doses médicamenteuses, suggérant alors un mécanisme dose-dépendant.

Des études ont procédé au remplacement du Sirolimus et du Tacrolimus par de la Prednisone (10mg/j) et de la Ciclosporine (100mg/j), permettant une rémission de l'ABR en 10 jours sans récurrence dans les 6 mois²⁹.

Le diagnostic d'aphtose d'origine médicamenteuse est confirmé lorsque l'on obtient une guérison à l'arrêt de la substance incriminée. Leur mécanisme reste toujours mal identifié et pourrait être lié soit à une **toxicité médicamenteuse** soit à une cause directe de **l'immunosuppression**. Il est impératif de s'intéresser aux antécédents médicamenteux ainsi qu'aux traitements en cours chez ces patients afin d'identifier s'ils ont un impact sur la fréquence et la durée des ABR. Chez Mme L., cette cause a été recherchée mais non identifiée.

3.3.2.7 Les troubles nutritionnels

²⁶ Besu et al., « The role of specific cow's milk proteins in the etiology of recurrent aphthous ulcers ».

²⁷ Besu et al., « Good tolerance to goat's milk in patients with recurrent aphthous ulcers with increased immunoreactivity to cow's milk proteins ».

²⁸ Datau, « Recurrent aphthous stomatitis caused by food allergy ».

²⁹ Habib et al., « Severe aphthous stomatitis associated with oral calcineurin and mTOR inhibitors ».

Un déficit nutritionnel en vitamines B1, B2, B6, B12, C, folate, fer, ferritine, et en zinc peuvent être impliqués.

Le lien entre l'ABR et l'anémie serait dû à une carence nutritionnelle. Un **déficit en fer** peut mener à une anémie microcytaire tandis que **les carences en vitamine B12 et acide folique** peuvent causer une anémie macrocytaire. Ces patients présentent une capacité réduite de **transport sanguin d'O2** aux muqueuses orales, ce qui conduit à une atrophie de la muqueuse orale. Le fer est essentiel au fonctionnement normal des cellules épithéliales orales alors que la vitamine B12 et l'acide folique jouent un rôle dans la synthèse de l'ADN et dans la **division cellulaire**. Les cellules épithéliales orales ont un turn-over élevé ce qui explique qu'un déficit en fer, B12 et en acide folique peut entraîner une **atrophie de l'épithélium oral**, et donc l'apparition d'ABR. La vitamine C peut, quant à elle, influencer la durée de vie des PNN et donc réduire les ABR. Un déficit en vitamine C entraînerait une diminution de l'apoptose des PNN ainsi qu'une altération de leur clairance³⁰.

Un taux anormalement élevé **d'homocystéine** dans le sang est retrouvé chez les patients atteints d'ABR. Cela peut mener à une fréquence plus élevée de **thromboses des artérioles** qui alimentent les cellules épithéliales orales ainsi qu'un stress oxydatif. On a donc une détérioration de la barrière épithéliale et l'apparition d'aphtes. L'homocystéine est un acide aminé contenant du soufre qui se forme pendant le métabolisme de la méthionine. Il se convertit en méthionine grâce à ses coenzymes B12 et acide folique. Une carence de ces deux vitamines serait alors responsable d'une augmentation en concentration d'homocystéine³¹.

Le **stress oxydatif** peut résulter d'une production accrue **d'espèces réactives de l'oxygène (ROS)** et/ou d'un déficit en défenses anti-oxydantes. Cela peut entraîner des lésions cellulaires par peroxydation des lipides, des dommages à l'ADN et aux protéines, une oxydation enzymatique et une stimulation de la libération de cytokines pro-inflammatoires. Dans la cavité orale, il a été démontré que l'augmentation du stress oxydatif peut être corrélée à la parodontite, la maladie de Behçet, les scléroses systémiques et le syndrome de Sjögren. Il y aurait une augmentation du stress oxydatif chez les patients atteints d'ABR³². Une supplémentation en combinaison de **nutriments anti-oxydants** (comme les vitamines E et C) est recommandée à court terme et de façon modérée afin d'améliorer les capacités oxydatives et de réduire les produits de la peroxydation des lipides dans les cas d'ABR.

³⁰ Yasui et al., « The effect of ascorbate on minor recurrent aphthous stomatitis ».

³¹ Sun et al., « Significant association of deficiencies of hemoglobin, iron, vitamin B12, and folic acid and high homocysteine level with recurrent aphthous stomatitis ».

³² Zhang et al., « Serum levels of total antioxidant status, nitric oxide and nitric oxide synthase in minor recurrent aphthous stomatitis patients ».

Une corrélation entre **les taux de zinc** dans le corps humain et certaines pathologies de la muqueuse orale a également été suggérée, notamment les maladies auto-immunes. Or, un caractère **auto-immun des ABR est probable**. De plus, il a été observé que la production de cytokines secrétés par les lymphocytes Th1 est perturbée chez les sujets déficients en zinc³³, cytokines participant à la pathogenèse des ABR. Les résultats de plusieurs études indiquent que le zinc pourrait être en partie responsable de l'initiation des ABR ou pourrait influencer son évolution et sa sévérité. Dans l'étude d'Özler, on note un taux en zinc sérique significativement bas chez les patients atteints d'ABR³⁴. Endre et al ont rapporté le cas d'un patient présentant un déficit en zinc qui souffrait d'ABR depuis 6 ans et qui a eu un traitement en zinc. Les aphtes avaient diminué en taille et ne réapparaissaient pas. Le zinc jouerait donc un rôle dans la cicatrisation. Cependant, l'apport en oligo-éléments en déficience n'a modifié l'évolution de la maladie que chez un faible pourcentage de patients.

Le rôle de certaines déficiences en micro-éléments dans le développement des ABR reste contradictoire. On note que 60 % des patients atteints d'ABR ont un hémogramme normal, ainsi qu'un taux sanguin en vitamines et en homocystéine normal, comme il a été le cas de notre patiente. Un trouble nutritionnel ne semble donc pas être impliqué.

Il faut également prendre en compte les facteurs hormonaux, immunologiques et environnementaux³⁵. Il est possible d'attribuer une carence vitaminique à un apport alimentaire insuffisant plutôt qu'à des problèmes d'absorption. Des enquêtes supplémentaires sont nécessaires pour déterminer si leur supplémentation doit être utilisée régulièrement dans le traitement des ABR.

3.3.2.8 Aspects microbiens

Les auteurs se sont beaucoup penchés sur le lien entre les bactéries et les ABR idiopathiques. Les Toll-Like Receptors (TLR) semblent jouer un rôle clé dans la réponse immunitaire. En effet, ces derniers reconnaissent une grande variété de molécules issues de bactéries, de virus ou de produits tissulaires de l'hôte que nous détaillerons dans la partie les médiateurs de l'inflammation.

Selon l'étude d'Hijaki et al en 2015, on note une diminution des taux de Firmicutes et une augmentation des Protéobactéries dans les sites ulcérés des patients atteints d'ABR par rapport au groupe contrôle. Les bactéroïdètes et bactéroïdales sont augmentés sur les sites sains par rapport aux sites ulcérés, et la famille des bacilles est plus abondante chez les sujets sains³⁶. Le rôle des **Streptocoques** oraux a été très étudié. Une réaction croisée des anticorps anti-streptocoque avec

³³ Ślebioda et al., « Evaluation of serum zinc levels in patients with recurrent aphthous stomatitis (RAS) ».

³⁴ Özler, « Zinc deficiency in patients with recurrent aphthous stomatitis : a pilot study ».

³⁵ Sun et al., « Significant association of deficiencies of hemoglobin, iron, vitamin B12, and folic acid and high homocysteine level with recurrent aphthous stomatitis ».

³⁶ Kim et al., « Mucosal and salivary microbiota associated with recurrent aphthous stomatitis ».

des auto-Ag a été suggérée dans la pathogenèse des ABR mais aucune preuve n'a pu supporter cette hypothèse³⁷. Plus tard, l'absence d'une association entre *Streptococcus Oralis* et l'ABR a été observée à cause de la détection moins fréquente de cette bactérie chez les personnes souffrants d'ABR que chez les personnes en bonne santé³⁸.

Helicobacter Pylori (HP), une bactérie Gram négative anaérobie, est retrouvée dans la muqueuse gastrique et les poches parodontales. C'est un facteur de risque d'ulcère gastrique qui présente des caractéristiques histologiques similaires avec les aphtes buccaux. C'est pourquoi les chercheurs se sont intéressés à HP. Il a été rapporté dans plusieurs études que les infections à HP provoqueraient également une déficience en vitamine B12. Dans une étude menée en 2013, il a été démontré qu'après éradication de l'infection à HP, le nombre de lésions d'ABR avait significativement diminué, avec une augmentation du taux de vitamine B12³⁹. Birek et al ont suggéré que l'adhésion de HP à la muqueuse orale et la production **d'auto-anticorps** dirigés contre des épitopes partagés par HP et des cellules épithéliales buccales, entrainerait l'ABR. Ils ont proposé que HP pourrait être un cofacteur dans la pathogenèse des ABR, en particulier chez les personnes sensibilisées par la colonisation gastrique⁴⁰. L'éradication de HP par un traitement antibiotique à large spectre serait peut-être utile dans la prévention des ABR.

Aucune espèce bactérienne spécifique associée à l'ABR n'a été identifiée. Il apparaît tout de même que le **microbiote de la muqueuse** change chez les patients atteints d'ABR idiopathique. Les auteurs suggèrent qu'il s'agit plus d'un déséquilibre dans le microbiote oral plutôt qu'une infection bactérienne spécifique impliquée dans la pathogenèse des ABR. Son rôle dans l'initiation de la pathologie reste à approfondir. La persistance d'une inflammation dans les poches parodontales peut constituer un environnement propice à la colonisation de HP comme c'est le cas de Mme L qui souffre d'une parodontite chronique généralisée modérée.

Certaines protéines salivaires protectrices pourraient créer une barrière immunitaire contre les microbes oraux. Des altérations de structure des mucines salivaires (MUC5B, MUC7) ou une déficience de la mucine transmembranaire mucosale (MUC1) dues à des bactéries protéolytiques

³⁷ Hijazi et al., « Mucosal microbiome in patients with recurrent aphthous stomatitis ».

³⁸ Riggio et al., « Lack of association between *Streptococcus oralis* and recurrent aphthous stomatitis ».

³⁹ Taş et al., « Impact of *Helicobacter pylori* on the clinical course of recurrent aphthous stomatitis ».

⁴⁰ Gülseren et al., « The relationship between recurrent aphthous stomatitis, and periodontal disease and *Helicobacter Pylori* infection ».

pourraient être un facteur prédisposant à l'ABR. Cette piste sera abordée dans la partie 4.6 de cette thèse (perspectives)⁴¹.

3.3.2.9 Allergie de contact

On doit prendre en compte d'éventuelles réactions allergiques ou hypersensibilités aux matériaux dentaires qui sont en contact permanent ou quotidien avec la muqueuse orale.

C'est le cas des produits d'hygiène buccale par exemple. Les dentifrices sont largement utilisés par les consommateurs au quotidien afin de maintenir une bonne hygiène bucco-dentaire. Leur formulation particulière est susceptible de provoquer ou d'aggraver une réaction inflammatoire de la muqueuse chez les personnes sensibles. Le triclosan, un composé à large spectre ayant un effet antibactérien et anti-plaque, et le laurylsulfate de sodium⁴², détergent et tensioactif le plus utilisé dans les dentifrices dans le monde, sont souvent cités parmi les composés intervenant dans le déclenchement des ABR. Ils peuvent irriter les muqueuses et provoquer des ABR qui peuvent se manifester sous diverses formes cliniques aiguës ou chroniques. Cela mène à une exposition de l'épithélium oral sous-jacent⁴³ qui constituait une barrière importante contre la formation des ABR dont le mécanisme sera détaillé dans la partie 4.6 de cette thèse.

Il est alors important pour les dentistes de considérer le potentiel effet des dentifrices anti-tartres et blanchissants qui pourrait provoquer des ABR localisées dans les zones où le dentifrice s'accumule habituellement. À l'anamnèse, on doit rechercher la composition du dentifrice utilisé afin d'éliminer l'irritant potentiel et de poser le bon diagnostic.

On peut également se demander si les métaux lourds peuvent induire des ABR. Une étude prospective a trouvé que les taux de plomb, mercure et cuivre salivaires étaient significativement plus élevés dans le groupe de patients atteints d'ABR que dans le groupe contrôle⁴⁴. Les voies d'exposition aux métaux lourds sont l'ingestion, l'inhalation et le contact cutané. La principale voie d'exposition est due à la consommation importante d'aliments prêts à l'emploi recouverts de matières plastiques ou vendus en boîtes de conserve. Accumulés dans la salive, les métaux lourds peuvent induire l'apoptose et l'ulcération de la muqueuse buccale en augmentant le stress oxydatif

⁴¹ Pärssinen et al., « Oral mucosal pellicle as an immune protection against micro-organisms in patients with recurrent aphthous stomatitis : a hypothesis ».

⁴² Alli, Erinoso, et Olawuyi, « Effect of sodium lauryl sulfate on recurrent aphthous stomatitis : a systematic review ».

⁴³ Lawrence et al., « Oral tissue irritants in toothpaste : a case report ».

⁴⁴ Öner et al., « Do heavy metals accumulated in saliva involve in the etiopathogenesis of recurrent aphthous stomatitis ? »

et les cytokines inflammatoires, en détériorant les fonctions enzymatiques et en endommageant l'ADN.

Tous ces facteurs de risque peuvent ainsi favoriser les ABR. Le schéma suivant permet de récapituler tout ce qui a été dit plus haut (cf. figure 20) :

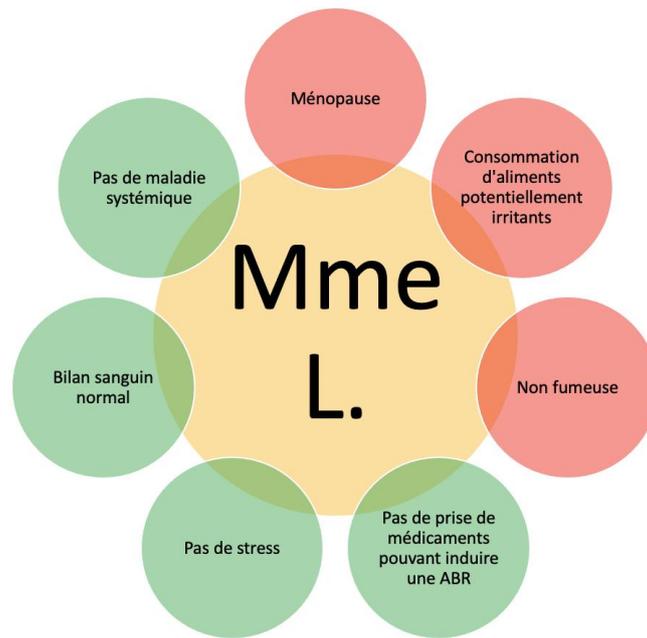
Figure 20 : Synthèse des facteurs de risque de l'ABR idiopathique et ses mécanismes



Source : Auteur, 2021.

Pour revenir sur le cas de Mme L, on peut dire que certains facteurs ont favorisé les ABR (en rouge), tandis que d'autres ne permettent pas d'expliquer l'étiologie de cette pathologie (en vert) (cf. figure 21) :

Figure 21 : Schéma des facteurs favorisants et défavorisants des ABR de Mme L



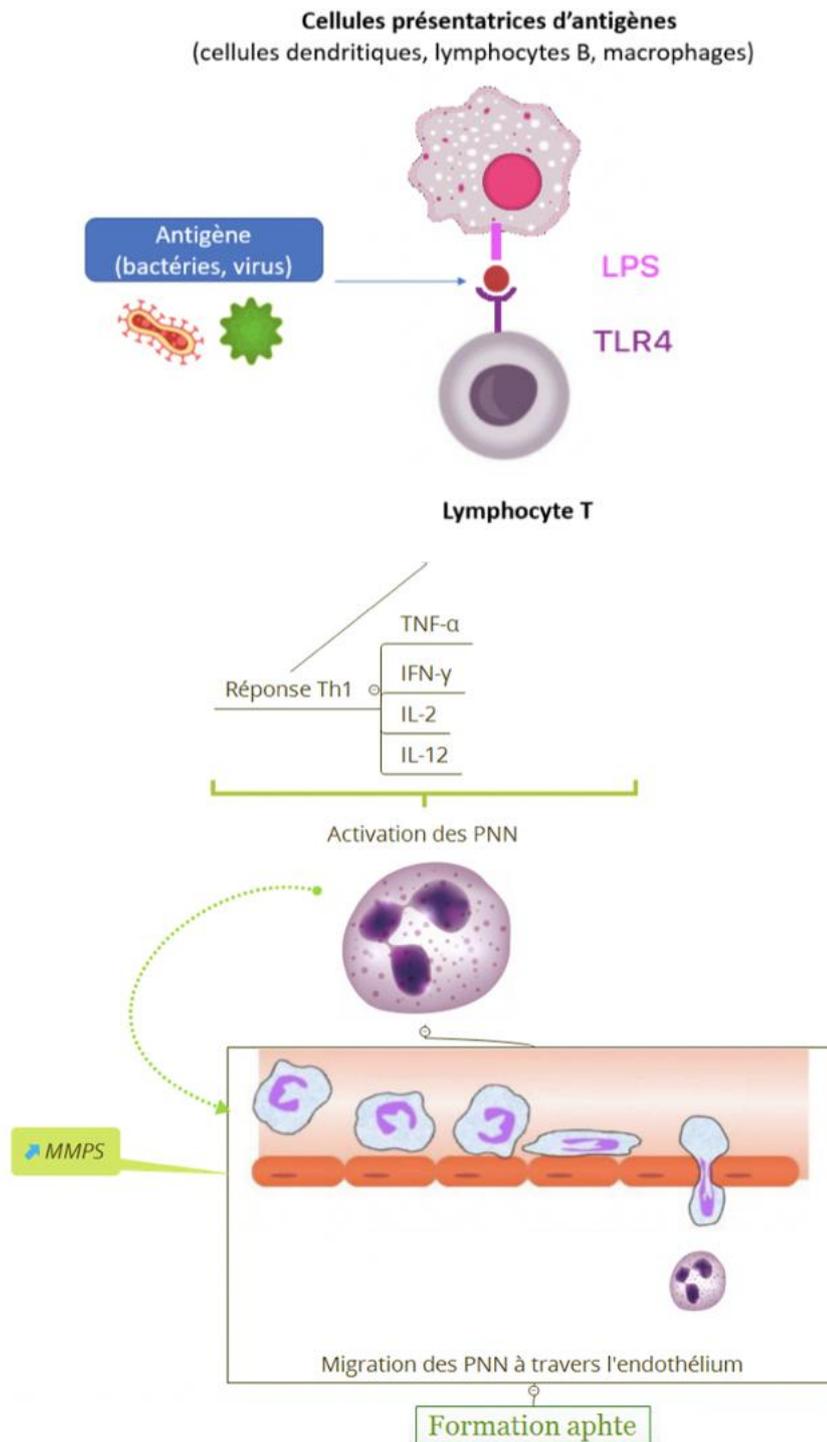
Source : Auteur, 2021.

Ainsi, nous avons abordé les facteurs favorisant l'apparition des ABR. Nous allons maintenant discuter les mécanismes cellulaires et moléculaires (la physiopathologie) des ABR afin de mieux appréhender les thérapeutiques actuelles pouvant améliorer la prise en charge de nos patients.

3.4 Physiopathologie des ABR

L'ABR est une pathologie **inflammatoire chronique** de la muqueuse orale. Elle fait intervenir une cascade anormalement initiée de **cytokines pro-inflammatoires** contre certaines régions de la muqueuse de l'hôte, ce qui mène à la formation d'un **infiltrat de leucocytes** et à une destruction tissulaire locale. D'après la littérature, on peut résumer le mécanisme de formation d'un aphte selon le schéma suivant (cf. figure 22) :

Figure 22 : Mécanisme de formation d'un aphte



Source : Auteur, 2021.

Nous allons détailler ce mécanisme selon 4 étapes :

- La mise en place de la réponse immunitaire spécifique
- La réponse Th1

- L'activation et la migration des PNN
- La formation de l'aphte

3.4.1 La mise en place de la réponse immunitaire spécifique

La protéine de choc thermique (Hsp) et les lipopolysaccharides (LPS) ont été signalés comme des antigènes candidats à l'ABR⁴⁵. Face à ces pathogènes, **les IgA sécrétoires salivaires** constituent la première ligne de défense, jouant un rôle important dans l'immunité des muqueuses. Elles modifient la mobilité et **l'adhésion des micro-organismes** et augmentent donc les propriétés de **résistance des muqueuses orales** aux infections. Dans une étude récente, on note une augmentation significative du taux d'IgA sécrétoires salivaires dans les ABR pendant la phase aiguë comparé aux personnes en bonne santé⁴⁶. Même si leur taux était diminué de façon significative pendant la phase de rémission, ce dernier reste plus élevé que celui des sujets sains. Certains auteurs ont attribué cette augmentation à une **stimulation antigénique chronique** à de fortes concentrations de **micro-organismes spécifiques** qui peuvent être impliqués dans l'étiopathogénèse des ABR, ou bien être une réponse immunitaire locale normale (innée ou adaptative) afin de neutraliser le ou les facteurs étiologiques qui a/ont déjà mené à une **destruction épithéliale**.

Avec des taux élevés d'IgA, les patients atteints d'ABR devraient donc être moins susceptibles aux récurrences aphteuses, ce qui n'est pas le cas. L'immunité acquise ne se développe pas complètement chez ces patients. Une **étiologie multifactorielle, une altération de la réponse immunitaire et/ou une variation antigénique du pathogène** responsable seraient alors impliquées. La récurrence des lésions aphteuses suggère que cela se fait par des mécanismes de réponse immunitaire innée plutôt qu'acquise. Certains chercheurs ont classifié l'ABR comme une pathologie **auto-immune** médiée par les auto-anticorps IgA salivaires⁴⁷.

Suite à la réaction Anticorps-Antigène, une réponse immunitaire non spécifique menée en première ligne par les macrophages se met en place. Cette étape permettra la formation de cellules présentatrices d'antigènes (CPA) à l'origine des réponses immunitaires spécifiques dans les organes lymphoïdes périphériques ou secondaires. Les récepteurs TLR jouent un rôle essentiel dans la coordination entre l'immunité innée et l'immunité acquise. Ils reconnaissent une grande variété de molécules dérivées de bactéries, virus ou tissus de l'hôte tels que le fibrinogène, l'ADN, la Hsp et les

⁴⁵ Karasneh et al., « TLR2, TLR4 and CD86 gene polymorphisms in recurrent aphthous stomatitis ».

⁴⁶ Mohammad et al., « Levels of salivary IgA in patients with minor recurrent aphthous stomatitis : a matched case-control study ».

⁴⁷ Mohammad et al.

LPS⁴⁸. TLR2 et TLR4 sont les principaux récepteurs remis en question dans la pathogenèse des ABR. Au niveau de l'épithélium oral des patients sains, l'expression des **récepteurs TLR** est négative ou très faible, que ce soit au niveau des couches kératinocytaires superficielles jusqu'aux couches suprabasale et basale, où ils peuvent s'exprimer fortement. Chez les sujets atteints d'ABR, des marquages modérés sont retrouvés et s'étendaient des cellules épithéliales les plus superficielles jusqu'à la couche basale.

La couche superficielle de l'épithélium oral semble remplir une fonction de **barrière physique** car elle présente **des jonctions serrées** et est dépourvue de TLR et donc ne répond pas aux motifs moléculaires associés aux pathogènes (PAMP). Les facteurs de prédisposition contribuant à **l'atrophie de l'épithélium** favoriseraient aussi une expression plus superficielle des TLR, conduisant à une réaction pro-inflammatoire aigüe qui semble très forte dans la pathologie des ABR⁴⁹.

L'activation des TLR des cellules immunitaires du sang périphérique par un ligand spécifique peut induire la sécrétion des cytokines pro-inflammatoires, des chimiokines et des molécules co-stimulatrices influençant la réponse Th vers les profils de cytokines Th1 ou Th2. Quels sont les intervenants dans cette cascade inflammatoire ?

3.4.2 La réponse Th1

La migration de ces molécules vers le site inflammatoire est rendue possible par l'expression des récepteurs de chimiokines et de leurs ligands. C'est pour cela que les chimiokines et leurs récepteurs sont également mis en cause dans la survenue des ABR. On retrouve une augmentation de l'expression des récepteurs de chimiokines CCR1 et CCR5 et de leurs ligands CCL3 locaux et/ou systémiques exprimés par différents types cellulaires (fibroblastes, cellules épithéliales) chez les patients atteints d'ABR⁵⁰. Cette surexpression peut être responsable du recrutement des lymphocytes Th1 et l'activation de la réponse inflammatoire observée dans les ABR.

De nombreuses études rapportent que le **profil Th1** est responsable du développement des ABR. Une sécrétion importante en **cytokines de type Th1 pro-inflammatoires** a été décrite chez les patients présentant ABR comparé à la population saine. Une **sécrétion d'IL-2, IFN- γ et TNF- α** par les cellules mononuclées du sang périphérique est observée dans la phase aiguë de la maladie et lors de la rémission. On aussi note une **diminution** de la sécrétion des cytokines Th2 anti-inflammatoires, **TGF- β , IL-10** et des protéines de choc thermique chez les patients ABR. Ce déséquilibre entre les cytokines

⁴⁸ Karasneh et al., « TLR2, TLR4 and CD86 gene polymorphisms in recurrent aphthous stomatitis ».

⁴⁹ Hietanen et al., « Recurrent aphthous ulcers - a Toll-like receptor-mediated disease ? »

⁵⁰ Gallo et al., « CC chemokine ligand 3 and receptors 1 and 5 gene expression in recurrent aphthous stomatitis ».

pro et anti-inflammatoires pourrait contribuer à une perte de la tolérance immunitaire de la muqueuse orale causant une réaction inflammatoire et l'apparition d'un aphte.

Le **TNF- α** est l'une des cytokines pro-inflammatoires la plus importante dans le commencement du processus inflammatoire de type Th1 secrétée par les macrophages. Les leucocytes du sang périphérique des patients atteints d'ABR produisent des taux élevés de TNF- α comparé au groupe sain. Les études d'immunohistochimie montrent que l'infiltrat inflammatoire présent dans les lésions exprime une quantité plus élevée de TNF- α par rapport aux ulcérations d'origine traumatique. L'utilisation systémique d'etanercept, une protéine synthétique inhibitrice de TNF- α , permet la cicatrisation et réduit le nombre de lésions considérées comme récalcitrantes chez les patients ABR⁵¹. Son activité est stimulée principalement par l'activation des récepteurs de reconnaissance de motifs moléculaires (PRR).

3.4.3 Activation des PNN

Après une réponse de type Th1, on a une activation des PNN et des cellules endothéliales. Les différents stimuli libérés induisent la migration des PNN du sang circulant en direction du foyer inflammatoire. Ils vont sécréter un ensemble de médiateurs tels que les métalloprotéinases matricielles (MMPs) menant à la destruction tissulaire locale.

3.4.4 Formation de l'aphte

Le collagène de la muqueuse orale est principalement du collagène interstitiel de type I et III. Le collagène de type IV se trouve dans la membrane basale. Il a été montré que la dégradation du collagène de type I et III est initiée par les collagénases interstitielles spécifiques produites par les PNN (MMP-8) ou par les fibroblastes, les cellules endothéliales et épithéliales et macrophages (MMP-1). La MMP-8 est le type de collagénase interstitielle prédominant dans la zone de l'aphte. Elle a été trouvée en intracellulaire dans les PNN dans la zone de l'ulcération, et en extracellulaire dans la zone de la membrane basale latérale à l'ulcération. La MMP-1 a été trouvée en intracellulaire dans la zone latérale de l'ulcération, où toutes les cellules épithéliales ainsi que certaines cellules de type fibroblastes et macrophages du tissu conjonctif se sont révélées être des MMP-1 positives. Dans des échantillons de muqueuse orale cliniquement saine provenant des mêmes patients, le marquage de la MMP-8 était négatif et la MMP-1 n'a été retrouvée qu'au niveau des cellules épithéliales basales⁵².

⁵¹ Gallo et al., « Differential expression of toll-like receptor mRNAs in recurrent aphthous ulceration ».

⁵² Häyrynen-Immonen et al., « Collagenase and stromelysin in recurrent aphthous ulcers (RAU) ».

Pendant la phase ulcéreuse, les MMP-8 et MMP-1 ont une distribution tissulaire distincte. La MMP-8 était prédominante dans la salive lors de la phase active de la maladie. Cela est confirmé par le grand nombre de PNN dans la zone de l'ulcération. Les MMP jouent donc un rôle dans la destruction tissulaire dans l'ABR, impliquant la MMP-8 plutôt que la MMP-1.

3.4.5 Que se passe-t-il au sein des lésions aphteuses et du sang périphérique ?

Albanidou-Farmaki et al. ont rapporté l'augmentation en nombre de lymphocytes Th1 produisant des cytokines pro-inflammatoires et une diminution de lymphocytes Th2 sécrétant l'IL-10 dans le sang périphérique chez les patients souffrants d'ABR comparé au groupe sain. Le taux d'IL-10, une cytokine anti-inflammatoire, chez les patients présentant une ABR est plus bas que chez les individus sains. Buño et al ont suggéré que l'incapacité à supprimer la réaction inflammatoire déclenchée par un traumatisme ou d'autres stimuli externes est susceptible d'entraîner une déficience fonctionnelle en IL-10 dans la muqueuse buccale, ce qui pourrait jouer un rôle dans la pathogénèse de l'ABR⁵³. Une expression diminuée du taux d'IL-10 peut indiquer une prolongation de la durée de l'aphte vu que l'IL-10 stimule la prolifération de l'épithélium dans la phase de cicatrisation.

D'autre part, lors de la réalisation de biopsies au niveau de la lésion datant de 2 à 3 jours, on observe une augmentation de **l'IFN- γ et du TNF- α** dans le groupe d'ABR.

L'IFN- γ , produit par les lymphocytes Th1 et les cellules natural killers (NK), joue un rôle dans la stimulation des lymphocytes Th1 et dans l'inhibition des LTh2. Cela engendre une réponse immunitaire cytotoxique en stimulant les **LTCD8+** et les monocytes. Cette réaction est amplifiée par une hausse d'IL-6, IL-15 et CSF-2 (Facteur de Stimulation des Colonies). L'IL-15, produite principalement par les cellules dendritiques et les monocytes/macrophages, est un puissant inducteur de la différenciation des NK. La formation des aphtes peut être due aux Lymphocytes T cytotoxiques (LTc) mais aussi aux cellules NK. De récentes découvertes montrent un taux sérique élevé **en IL-15** chez les ABR.

Il y aurait des différences entre les taux de cytokines dans les tissus et le sérum selon le stade de la pathologie (et donc au moment où les biopsies sont réalisées).

Par ailleurs, les profils Th3 et Th17 n'interviendraient pas dans l'apparition des aphtes car leur expression dans l'ABR reste inchangée par rapport aux tissus sains. L'activation des gènes SOCS (Suppressor Of Cytokine Signaling) liés à l'immunomodulation semble se faire dès le 2^{ème} ou 3^{ème} jour après la formation de l'aphte. Cela expliquerait le caractère auto-limitant des aphtes qui apparaissent

⁵³ Linhartova et al., « Recurrent aphthous stomatitis and gene variability in selected interleukins : a case-control study ».

sous forme de petites lésions et qui guérissent en 7 à 10 jours⁵⁴. Les études faites sur l'IL-17, une cytokine pro-inflammatoire, restent contradictoires. Une étude a montré qu'il y avait un taux important d'IL-17 dans le sérum des patients avec une ABR⁵⁵.

Les auteurs des études s'accordent donc à dire qu'il y a une augmentation des cytokines Th1 et une diminution des cytokines Th2.

3.4.6 Quelles sont les autres pistes mises en cause dans la pathogenèse de l'ABR ?

D'autres chercheurs évoquent un lien avec une variation du rapport entre les **lymphocytes TCD4+ et TCD8+** dans la muqueuse orale. Comme vu précédemment, les ABR sont associées à une diminution des LTC4+ et une augmentation des LTCD8+. Ce même phénomène est retrouvé chez les personnes **infectées au VIH** et chez qui les aphtes sont également fréquents. Il semblerait qu'une diminution du ratio CD4/CD8 au niveau du sang périphérique a également été constatée chez des patients atteints d'ABR non affectés par le VIH. Cependant les résultats des études ne sont pas cohérents à ce sujet⁵⁶.

La découverte des cellules **T régulatrices CD4+CD25+** a permis une amélioration dans la compréhension de mécanismes de contrôle impliqués dans la réponse immunitaire. L'activité de ces cellules est importante pour l'inhibition des réactions inflammatoires excessives. Moins de cellules T régulatrices CD4+CD25+ ont été trouvés dans le sang périphérique des patients ABR et les autres pathologies inflammatoires à profil Th1 comparés aux sujets sains⁵⁷.

Une **hyperactivation des LT** à divers antigènes jouerait un rôle important dans cette pathologie. Des études ont démontré que le **ratio PNN/lymphocyte** est un marqueur de l'inflammation. Selon Ozler et Akoglu, le taux **de PNN** ainsi que les **marqueurs inflammatoires** sont plus **élevés** chez les patients atteints d'ABR que les patients sains. Une corrélation positive a été trouvée entre le ratio PNN/lymphocyte et la période d'activation des ulcérations⁵⁸.

Une autre piste a été évoquée concernant le lien entre les ABR et une protéine cytoplasmique majeure contenue dans les granulocytes, les **monocytes/macrophages** et les cellules épithéliales, appelée la **calprotectine**. Cette dernière possède des propriétés bactériostatiques et est sécrétée par des PNN et des monocytes stimulés ou par des cellules en apoptose. Cette protéine est un marqueur sanguin de l'inflammation. Elle peut être retrouvée dans l'environnement oral et avoir des fonctions régulatrices dans le processus inflammatoire. Dans une étude clinique, on retrouve des taux élevés

⁵⁴ Lewkowicz et al., « Expression of Th1/Th2/Th3/Th17-related genes in recurrent aphthous ulcers ».

⁵⁵ Ozyurt et al., « Serum Th1, Th2 and Th17 cytokine profiles and alpha-enolase levels in recurrent aphthous stomatitis ».

⁵⁶ Ślebioda, Szponar, et Kowalska, « Etiopathogenesis of recurrent aphthous stomatitis and the role of immunologic aspects : literature review ».

⁵⁷ Gallo et al., « Differential expression of toll-like receptor mRNAs in recurrent aphthous ulceration ».

⁵⁸ Kayabasi et Kuzucu, « A novel prognostic biomarker for recurrent aphthous stomatitis : calprotectin ».

de calprotectine dans les ABR en phases active et inactive par rapport aux sujets sains. Elle pourrait potentiellement jouer un rôle dans la pathogenèse des ABR⁵⁹.

Pour résumer en une phrase, on peut dire que sous l'influence d'agents pathogènes, une stimulation des cytokines Th1 (TNF- α , IFN- γ , IL-2 et IL-12) avec, en parallèle, une diminution de la sécrétion des cytokines Th2 (TGF- β , IL-10 et hsp) se met en place, ce qui active les PNN et les cellules endothéliales aboutissant ainsi à une destruction tissulaire locale (cf. figure 22). La muqueuse orale cicatrise spontanément en 7 à 10 jours pour la forme mineure. Parfois, les récurrences sont tellement nombreuses qu'elles surviennent avant même que l'épisode précédent ne se termine. Cette récurrence constitue le motif de consultation principal de ces patients qui ont constamment mal, comme c'était le cas de Mme L. Malgré le fait que nous nous sommes centrées principalement sur les ABR, les études n'ont pas permis d'expliquer le mécanisme de la forme récurrente. Tous ces facteurs vu précédemment entretiendraient sûrement ces récurrences mais le mécanisme reste à explorer afin de déterminer la cible thérapeutique des traitements. De ce fait, dans un premier temps, nous allons voir quels sont les traitements qui permettent de soulager les douleurs et d'en réduire la fréquence puis dans un second temps, nous allons nous intéresser à ce mécanisme de protection que possède la muqueuse orale.

⁵⁹ Koray et al., « Relationship between salivary calprotectin levels and recurrent aphthous stomatitis : a preliminary study ».

4 : Traitements des ABR

Certains patients ne nécessitent pas de traitement en raison de la nature bénigne de cette pathologie tandis que d'autres, qui connaissent de multiples épisodes pendant des mois et/ou présentent des symptômes douloureux sévères et des difficultés alimentaires doivent être traités. Le problème principal chez ces patients est la récurrence.

Afin de proposer la meilleure thérapeutique, une démarche diagnostique complète doit être réalisée. Elle passe par l'anamnèse qui permettra au préalable d'éliminer les facteurs favorisants et qui précisera la fréquence et l'intensité des poussées afin de distinguer les formes simples des formes sévères. Avec l'examen clinique on pourra recueillir le nombre d'éléments, la durée moyenne de chaque poussée ainsi que la période sans aphte entre chaque poussée. Dans l'idéal, il faudrait que le traitement instauré diminue la douleur, accélère la cicatrisation et diminue la fréquence des poussées. Il se décline en plusieurs formulations et avec différents composés actifs.

4.1 Recherche bibliographique

La démarche de recherche d'articles afin de recenser tous les traitements des ABR est la même que celle détaillée dans la 3^e partie de cette thèse, avec l'équation de recherche suivante :

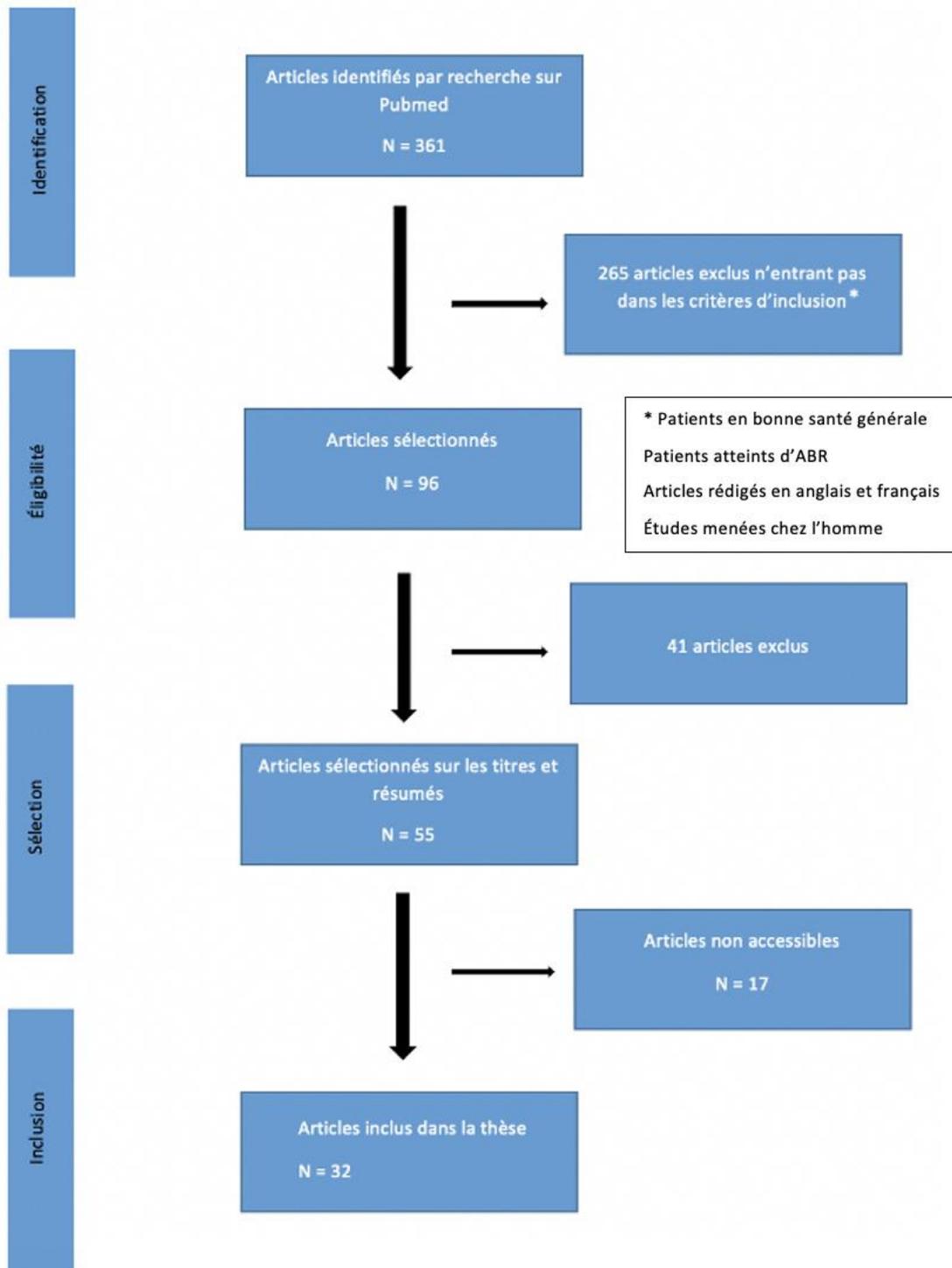
```
("Stomatitis, Aphthous/drug therapy"[Mesh] AND "Humans"[Mesh]) AND ("Thalidomide/therapeutic use"[Mesh] OR "Thalidomide/analogs and derivatives"[Mesh] OR "Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal/therapeutic use"[Mesh] OR "Colchicine/therapeutic use"[Mesh] OR "Glucocorticoids/therapeutic use"[Mesh] OR "Administration, Topical"[Mesh] OR "Administration, Mucosal"[Mesh] OR "Administration, Intravenous"[Mesh] OR "Administration, Sublingual"[Mesh] OR "Administration, Oral"[Mesh] OR "Administration, Buccal"[Mesh] OR "Mouthwashes/therapeutic use"[Mesh] OR "Mouthwashes/therapeutic use"[Mesh] OR "Adrenal Cortex Hormones/therapeutic use"[Mesh] OR "Acrylates/administration and dosage"[Mesh] OR "Mannans/administration and dosage"[Mesh] OR "Triamcinolone Acetonide/administration and dosage"[Mesh])
```

Les critères d'éligibilité sont les mêmes que la 3^e partie. En ce qui concerne cette 4^e partie, il n'y avait pas de limite de date mais la recherche se termine le 31/12/20.

La recherche électronique a donné 361 articles initialement. Après avoir sélectionné les articles qui concernent les ABR chez les patients sains et éliminé les doublons, 55 articles ont été conservés.

Au total, 32 articles ont été inclus dans la thèse (cf. figure 23).

Figure 23 : Diagramme de sélection des articles pour les traitements des ABR



Source : Auteur, 2021.

4.2 Caractéristiques des études incluses dans la thèse (cf. annexe 6)

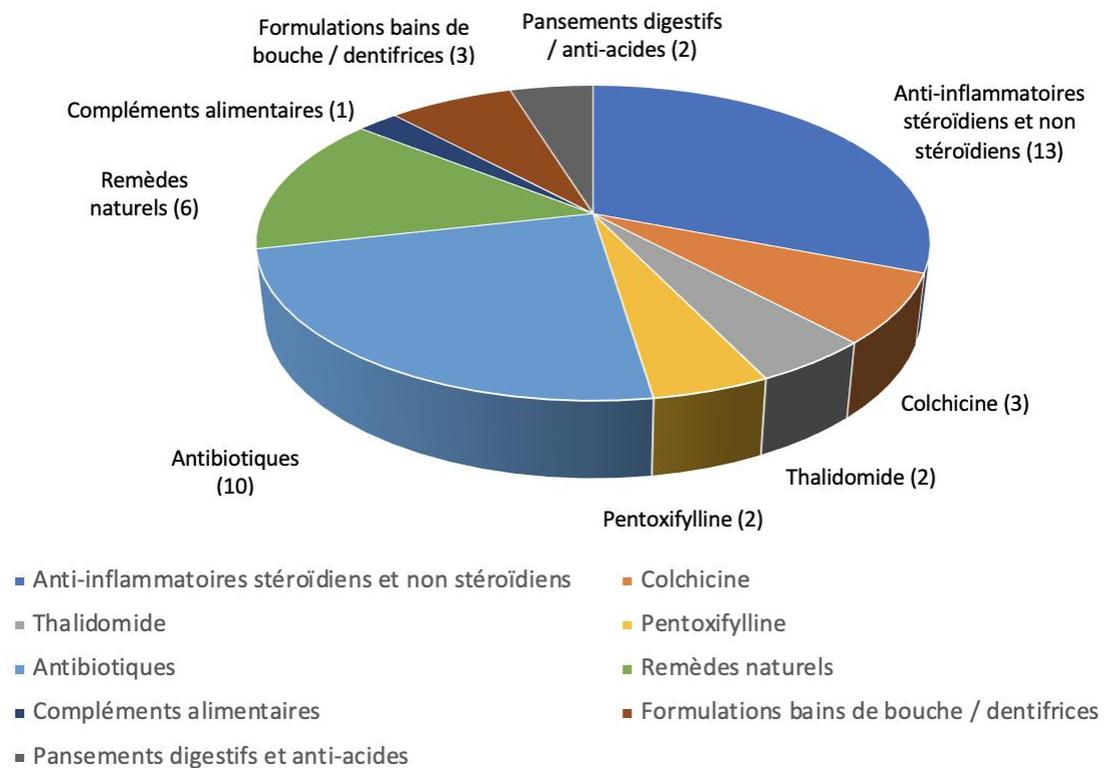
4.3 Résultats de la recherche

Nous avons classé les études cliniques sélectionnées en fonction des traitements étudiés (cf. figure 24) :

- Les anti-inflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens : 13 articles
- La colchicine : 3 articles
- La thalidomide : 2 articles
- La pentoxifylline : 2 articles
- Les antibiotiques : 10 articles
- Les compléments alimentaires : 1 article
- Les remèdes naturels : 6 articles
- Les différentes formulations des bains de bouche / dentifrices : 3 articles
- Les pansements digestifs / anti-acides : 2 articles

Certains articles présentaient plusieurs traitements en même temps.

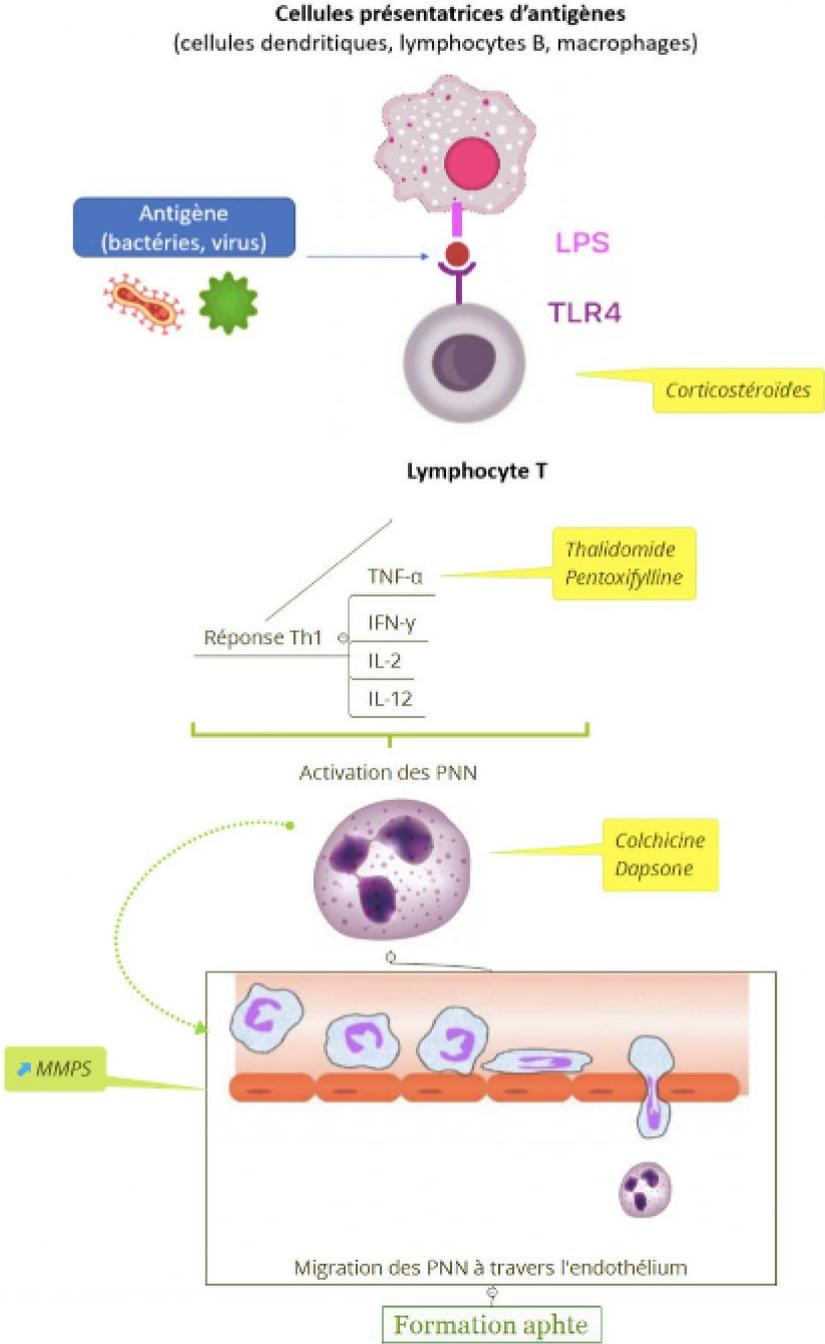
Figure 24 : Répartition des articles par traitement



Source : Auteur, 2021.

Sur la Figure 25, sont illustrées les différentes cibles thérapeutiques intervenant dans la formation des aphtes.

Figure 25 : Cibles thérapeutiques des traitements systémiques



Source : Auteur, 2021.

4.4 Analyse des résultats

4.4.1 Les anti-inflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens

Dans notre cas clinique présenté dans la première partie de cette thèse, Mme L. souffrait d'ABR mineure. Avant de prendre la colchicine, elle avait ponctuellement utilisé de la prednisolone en bain de bouche qui n'avait pas permis d'espacer ses récurrences. C'est pour cela que son chirurgien-dentiste l'avait orienté vers la consultation spécialisée de dermatologie buccale à l'hôpital Charles Foix.

Dans cette thèse, 13 articles sur 32 (41 %) se sont intéressés aux anti-inflammatoires. Ce sont tous des **études contrôlées randomisées** :

- 6 articles ont comparé les anti-inflammatoires tels que les corticostéroïdes en systématique^{60 61 62 63} ou en pommade^{64 65} avec un autre traitement tel que la thalidomide (immunosuppresseur), le montélukast (anti-asthmatique), la colchicine (anti-goutteux), le sulodexide (vasodilatateur), le gel de tri-ester de glycérol oxydé (TGO) ou l'acémannane ;
- 5 articles ont comparé les anti-inflammatoires stéroïdiens⁶⁶ ou non stéroïdiens^{67 68 69 70} avec un groupe contrôle
- 2 articles selon les différentes formulations⁷¹ ou concentrations⁷² du même traitement anti-inflammatoire.

⁶⁰ Zeng et al., « The efficacy and safety of thalidomide on the recurrence interval of continuous recurrent aphthous ulceration : a randomized controlled clinical trial ».

⁶¹ Femiano et al., « 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 ».

⁶² Pakfetrat et al., « Comparison of colchicine versus prednisolone in recurrent aphthous stomatitis : a double-blind randomized clinical trial ».

⁶³ Femiano, Gombos, et Scully, « Recurrent aphthous stomatitis unresponsive to topical corticosteroids : a study of the comparative therapeutic effects of systemic prednisone and systemic sulodexide ».

⁶⁴ Ofluoglu et al., « An evaluation of the efficacy of a topical gel with triester glycerol oxide (TGO) in the treatment of minor recurrent aphthous stomatitis in a Turkish cohort : a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial ».

⁶⁵ Bhalang, Thunyakitpisal, et Rungsisirisean, « Acemannan, a polysaccharide extracted from Aloe vera, is effective in the treatment of oral aphthous ulceration ».

⁶⁶ Liu et al., « Efficacy and safety of dexamethasone ointment on recurrent aphthous ulceration ».

⁶⁷ Bhat et Sujatha, « A clinical evaluation of 5% amlexanox oral paste in the treatment of minor recurrent aphthous ulcers and comparison with the placebo paste : a randomized, vehicle controlled, parallel, single center clinical trial ».

⁶⁸ Meng et al., « A clinical evaluation of amlexanox oral adhesive pellicles in the treatment of recurrent aphthous stomatitis and comparison with amlexanox oral tablets : a randomized, placebo controlled, blinded, multicenter clinical trial ».

⁶⁹ Greer et al., « A double-blind study of topically applied 5% amlexanox in the treatment of aphthous ulcers ».

⁷⁰ Collier, Neill, et Copeman, « Topical 5-aminosalicylic acid : a treatment for aphthous ulcers », 5.

⁷¹ Browne et Fox, « Topical triamcinolone acetonide in recurrent aphthous stomatitis ».

⁷² Khandwala et Alfano, « 5% Amlexanox oral paste, a new treatment for recurrent minor aphthous ulcers ».

Ces études cliniques ont été menées entre 1968 et 2020 dans de nombreux pays : Chine (x3), Turquie, Thaïlande, Inde, Italie (x2), Iran, États-Unis (x2), Royaume-Uni (x2). Le nombre de patients variait de 22 à 1335 sujets âgés de 18 à 60 ans (moyenne d'âge allant de 26 à 42,27 ans). 1 seule étude a pris des sujets de 10 à 53 ans⁷³. La durée des études variait de 4 jours à 1 an. 8 articles n'ont pas renseigné la durée exacte de l'étude. Les traitements se présentaient sous forme de comprimés à prendre^{74 75 76 77} ou en pommade^{78 79 80 81 82 83 84 85} ou pellicules/comprimés adhésifs⁸⁶ à appliquer localement directement sur les aphtes jusqu'à la guérison ou jusqu'à une durée déterminée. Les ABR étudiées étaient principalement la forme mineure, 2 articles traitaient des ABR mixtes^{87 88} et 1 article sur les ABR sévères⁸⁹.

Les objectifs de ces études étaient de comparer l'effet du traitement sur **l'intervalle de récurrence** entre deux épisodes, **la réduction de la douleur (x12)**, **la taille des aphtes (x8)**, **le nombre d'aphtes (x6)**, **l'épithélialisation (x2)**, **le temps de cicatrisation (x2)**, **l'érythème (x2)**, **l'exsudation**, **la durée des épisodes d'aphtes (x3)**, le taux de cicatrisation, l'amélioration globale du patient et la difficulté à s'alimenter.

Les résultats suggèrent que, comparé aux sujets non traités, les anti-inflammatoires :

⁷³ Browne et Fox, « Topical triamcinolone acetonide in recurrent aphthous stomatitis ».

⁷⁴ Zeng et al., « The efficacy and safety of thalidomide on the recurrence interval of continuous recurrent aphthous ulceration : a randomized controlled clinical trial ».

⁷⁵ Femiano et al., « 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 ».

⁷⁶ Pakfetrat et al., « Comparison of colchicine versus prednisolone in recurrent aphthous stomatitis : a double-blind randomized clinical trial ».

⁷⁷ Femiano, Gombos, et Scully, « Recurrent aphthous stomatitis unresponsive to topical corticosteroids : a study of the comparative therapeutic effects of systemic prednisone and systemic sulodexide ».

⁷⁸ Ofluoglu et al., « An evaluation of the efficacy of a topical gel with triester glycerol oxide (TGO) in the treatment of minor recurrent aphthous stomatitis in a Turkish cohort : a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial ».

⁷⁹ Bhalang, Thunyakitpaisal, et Rungsirisatean, « Acemannan, a polysaccharide extracted from Aloe vera, is effective in the treatment of oral aphthous ulceration ».

⁸⁰ Bhat et Sujatha, « A clinical evaluation of 5% amlexanox oral paste in the treatment of minor recurrent aphthous ulcers and comparison with the placebo paste : a randomized, vehicle controlled, parallel, single center clinical trial ».

⁸¹ Liu et al., « Efficacy and safety of dexamethasone ointment on recurrent aphthous ulceration ».

⁸² Khandwala et Alfano, « 5% Amlexanox oral paste, a new treatment for recurrent minor aphthous ulcers ».

⁸³ Greer et al., « A double-blind study of topically applied 5% amlexanox in the treatment of aphthous ulcers ».

⁸⁴ Collier, Neill, et Copeman, « Topical 5-aminosalicylic acid : a treatment for aphthous ulcers », 5.

⁸⁵ Browne et Fox, « Topical triamcinolone acetonide in recurrent aphthous stomatitis ».

⁸⁶ Meng et al., « A clinical evaluation of amlexanox oral adhesive pellicles in the treatment of recurrent aphthous stomatitis and comparison with amlexanox oral tablets : a randomized, placebo controlled, blinded, multicenter clinical trial ».

⁸⁷ Pakfetrat et al., « Comparison of colchicine versus prednisolone in recurrent aphthous stomatitis : a double-blind randomized clinical trial ».

⁸⁸ Collier, Neill, et Copeman, « Topical 5-aminosalicylic acid : a treatment for aphthous ulcers », 5.

⁸⁹ Browne et Fox, « Topical triamcinolone acetonide in recurrent aphthous stomatitis ».

- Réduisent significativement la taille de l'aphte avec 1 % et 5 % de l'**acétonide de triamcinolone (TA)** avec une nette amélioration de la douleur et l'érythème avec la plus forte concentration⁹⁰
- Sont bénéfiques lorsqu'ils sont appliqués sous forme d'**orabase** (application en base aqueuse)⁹¹
- Diminuent significativement la douleur^{92 93 94 95 96}, la taille^{97 98 99}, l'érythème^{100 101} et l'exsudation¹⁰²
- Ont un temps de cicatrisation plus court^{103 104 105}
- Sont mieux acceptés sous forme de pellicules adhésives que les comprimés adhésifs¹⁰⁶

Lorsqu'ils sont comparés aux patients traités par un autre médicament :

- La **thalidomide** et la **prednisolone** administrées en systémique avaient une efficacité similaire en termes de réduction de la douleur, du nombre d'aphtes et du temps de cicatrisation. La thalidomide s'est cependant avérée plus efficace dans le temps, l'**intervalle de récurrence** était significativement plus réduit au bout de 2 mois¹⁰⁷
- Le gel de TGO réduit significativement la douleur et la taille des ABR, est facile à utiliser, sans goût désagréable et sans effets indésirables locaux ou systémiques par rapport à la TA en pommade¹⁰⁸
- L'acémannane peut réduire la taille des ABR de façon beaucoup plus importante que la TA. Bien que son efficacité ne soit pas comparable à celle de la TA à 0,1 %, l'acémannane pourrait convenir aux patients qui souhaitent éviter l'utilisation de stéroïdes¹⁰⁹

⁹⁰ Khandwala et Alfano, « 5% Amlexanox oral paste, a new treatment for recurrent minor aphthous ulcers ».

⁹¹ Browne et Fox, « Topical triamcinolone acetone in recurrent aphthous stomatitis ».

⁹² Browne et Fox.

⁹³ Greer et al., « A double-blind study of topically applied 5% amlexanox in the treatment of aphthous ulcers ».

⁹⁴ Meng et al., « A clinical evaluation of amlexanox oral adhesive pellicles in the treatment of recurrent aphthous stomatitis and comparison with amlexanox oral tablets : a randomized, placebo controlled, blinded, multicenter clinical trial ».

⁹⁵ Liu et al., « Efficacy and safety of dexamethasone ointment on recurrent aphthous ulceration ».

⁹⁶ Bhat et Sujatha, « A clinical evaluation of 5% amlexanox oral paste in the treatment of minor recurrent aphthous ulcers and comparison with the placebo paste : a randomized, vehicle controlled, parallel, single center clinical trial ».

⁹⁷ Meng et al., « A clinical evaluation of amlexanox oral adhesive pellicles in the treatment of recurrent aphthous stomatitis and comparison with amlexanox oral tablets : a randomized, placebo controlled, blinded, multicenter clinical trial ».

⁹⁸ Liu et al., « Efficacy and safety of dexamethasone ointment on recurrent aphthous ulceration ».

⁹⁹ Bhat et Sujatha, « A clinical evaluation of 5% amlexanox oral paste in the treatment of minor recurrent aphthous ulcers and comparison with the placebo paste : a randomized, vehicle controlled, parallel, single center clinical trial ».

¹⁰⁰ Greer et al., « A double-blind study of topically applied 5% amlexanox in the treatment of aphthous ulcers ».

¹⁰¹ Bhat et Sujatha, « A clinical evaluation of 5% amlexanox oral paste in the treatment of minor recurrent aphthous ulcers and comparison with the placebo paste : a randomized, vehicle controlled, parallel, single center clinical trial ».

¹⁰² Bhat et Sujatha.

¹⁰³ Femiano et al., « 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 ».

¹⁰⁴ Femiano, Gombos, et Scully, « Recurrent aphthous stomatitis unresponsive to topical corticosteroids : a study of the comparative therapeutic effects of systemic prednisone and systemic sulodexide ».

¹⁰⁵ Collier, Neill, et Copeman, « Topical 5-aminosalicylic acid : a treatment for aphthous ulcers », 5.

¹⁰⁶ Meng et al., « A clinical evaluation of amlexanox oral adhesive pellicles in the treatment of recurrent aphthous stomatitis and comparison with amlexanox oral tablets : a randomized, placebo controlled, blinded, multicenter clinical trial ».

¹⁰⁷ Zeng et al., « The efficacy and safety of thalidomide on the recurrence interval of continuous recurrent aphthous ulceration : a randomized controlled clinical trial ».

¹⁰⁸ Ofluoglu et al., « An evaluation of the efficacy of a topical gel with triester glycerol oxide (TGO) in the treatment of minor recurrent aphthous stomatitis in a Turkish cohort : a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial ».

- On a une efficacité similaire de la prednisolone et de la colchicine, avec moins d'effets secondaires pour la prednisolone¹¹⁰
- Une efficacité similaire entre la prednisolone et le montélukast systémique, avec une meilleure tolérance et sans réduction progressive de la dose pour ce dernier¹¹¹
- La sulodexide moins efficace sur la réduction de la douleur, l'épithélialisation et le nombre d'aptes que la prednisone en systématique, mais avec moins d'effets indésirables¹¹²

Dans l'ensemble, on peut dire que les anti-inflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens sont efficaces et sont les traitements les plus utilisés dans les études retenues. Les corticostéroïdes systémiques seraient à privilégier en phase aiguë lors de poussées fréquentes, mais les récurrences réapparaissent à l'arrêt du traitement. En traitement local, on peut proposer comme alternatif aux stéroïdes l'acémannane ou le TGO. En traitement systémique, la thalidomide et la colchicine ont une efficacité similaire aux corticostéroïdes. Cependant, les effets secondaires seront plus importants avec la colchicine et les poussées d'ABR moindres avec la thalidomide dans le temps.

Les traitements tels que la sulodexide et l'Acémannane s'avèrent néanmoins moins efficaces que les corticostéroïdes, mais ont l'avantage de présenter moins d'effets indésirables et font partie de l'arsenal thérapeutique.

4.4.2 La colchicine

Après avoir souffert d'ABR pendant 4-5 ans et sans avoir trouvé de solution, notre patiente a commencé la colchicine. Elle a rapporté des diarrhées dès le premier mois de traitement et ce, à une posologie quotidienne de 1 mg. À ce jour, la colchicine a été arrêtée après 1 an de traitement car elle ne supportait plus les effets secondaires. On peut noter qu'un an de traitement a suffi pour réduire la fréquence de ses ABR.

C'est un agent immunomodulateur sans stéroïdes avec des effets inhibiteurs dans la migration des PNN et sur la capacité d'adhésion. Il présente une contre-indication en cas d'insuffisance rénale ou hépatique grave. Une surveillance biologique est recommandée.

¹⁰⁹ Bhalang, Thunyakitpibal, et Rungsirisatean, « Acemannan, a polysaccharide extracted from Aloe vera, is effective in the treatment of oral aphthous ulceration ».

¹¹⁰ Pakfetrat et al., « Comparison of colchicine versus prednisolone in recurrent aphthous stomatitis : a double-blind randomized clinical trial ».

¹¹¹ Femiano et al., « 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 ».

¹¹² Femiano, Gombos, et Scully, « Recurrent aphthous stomatitis unresponsive to topical corticosteroids : a study of the comparative therapeutic effects of systemic prednisone and systemic sulodexide ».

Dans cette thèse, 3 articles se sont intéressés à la colchicine. 2 articles étaient des études contrôlées randomisées et 1 article un essai clinique ouvert.

Ces trois articles comparaient son effet avec un autre traitement systémique comme la clofazimine¹¹³, un antibiotique, ou la prednisolone¹¹⁴, ou plusieurs traitements entre eux (la thalidomide, la dapsone et la pentoxifylline)¹¹⁵.

Ces études cliniques ont été menées entre 2009 et 2010 au Brésil (x2) et en Iran. Le nombre de patients variait de 27 à 66 sujets (de 10 à 78 ans avec une moyenne d'âge allant de 31,5 à 35,5 ans) sur des ABR mixtes ou sévères. 1 seule étude a pris des sujets de plus de 18 ans¹¹⁶. La durée des études est de 9 mois¹¹⁷ pour un article et de 3 ans pour les deux autres.

La méthodologie différait selon les études. Pour une étude, il a d'abord été donné de la prednisone en systémique pendant 2 semaines. Après son arrêt, le médicament attribué de façon égale est maintenu pendant 6 mois, sauf si des effets secondaires surviennent ou en cas de résultats non satisfaisants¹¹⁸. Pour la deuxième étude, une dose initiale quotidienne de clofazimine a été donnée pendant 30 jours puis réduite pour le 1^{er} groupe de patients, la colchicine pour le 2^{ème} groupe et un groupe placebo. Les médicaments ont été prescrit pendant 6 mois¹¹⁹. La dernière étude consiste en une prise de colchicine ou de prednisolone pendant 3 mois¹²⁰.

Les objectifs étaient de comparer **l'efficacité des traitements** étudiés et **la tolérance** selon la **douleur** (x3), **le nombre d'aphtes** (x3), **la taille des aphtes** (x2), **la durée de l'épisode**, la présence ou l'absence d'aphtes, **le temps de guérison et la récurrence** (x2).

On note :

- Une amélioration de la symptomatologie, du nombre d'aphte, du temps de guérison et de la récurrence des ABR pendant toute la période de traitement avec tous les traitements¹²¹. La thalidomide était cependant mieux tolérée. Les épisodes survenaient en 2 à 3 semaines après l'arrêt de la colchicine.

¹¹³ de Abreu et al., « Treatment of recurrent aphthous stomatitis with clofazimine ».

¹¹⁴ Pakfetrat et al., « Comparison of colchicine versus prednisolone in recurrent aphthous stomatitis : a double-blind randomized clinical trial ».

¹¹⁵ Mimura et al., « Systemic treatment in severe cases of recurrent aphthous stomatitis : an open trial ».

¹¹⁶ Pakfetrat et al., « Comparison of colchicine versus prednisolone in recurrent aphthous stomatitis : a double-blind randomized clinical trial ».

¹¹⁷ Pakfetrat et al.

¹¹⁸ Mimura et al., « Systemic treatment in severe cases of recurrent aphthous stomatitis : an open trial ».

¹¹⁹ de Abreu et al., « Treatment of recurrent aphthous stomatitis with clofazimine ».

¹²⁰ Pakfetrat et al., « Comparison of colchicine versus prednisolone in recurrent aphthous stomatitis : a double-blind randomized clinical trial ».

¹²¹ Mimura et al., « Systemic treatment in severe cases of recurrent aphthous stomatitis : an open trial ».

- Une amélioration dans le groupe clofazimine¹²² sur le nombre, la taille, la durée des épisodes, la douleur et la récurrence par rapport à la Colchicine. Les patients qui ont interrompu le traitement à cause d'une intolérance au traitement étaient significativement plus nombreux dans le groupe colchicine comparé aux autres groupes

- Une efficacité similaire de la prednisolone et de la colchicine¹²³, avec moins d'effets secondaires pour le premier traitement. Durant le traitement à la colchicine et à la prednisolone, 2 (12 %) et 3 (18 %) patients avaient encore des aphtes respectivement.

Au total, la colchicine est efficace dans les cas récalcitrants mais son utilisation est limitée à cause de ses effets secondaires (toxicités gastro-intestinales, rénales, hépatiques, cardiaques et hématologiques). Une proportion plus grande de patients traités par la colchicine a interrompu le traitement pour cause d'intolérance (comme Mme L.) ou de non-satisfaction. Ils présentaient des effets secondaires gastro-intestinaux dès le premier mois, avec une association significative entre les effets secondaires gastro-intestinaux et l'utilisation de colchicine durant les 6 mois de traitement¹²⁴. Ces effets disparaissent le plus souvent à l'arrêt du médicament. La colchicine peut également être associée à la dapsone.

4.4.3 La thalidomide

Elle inhibe la production du TNF- α . À la suite de graves effets secondaires tératogènes, elle a été retirée du marché en 1962 et est soumise à la prescription hospitalière.

Dans cette thèse, 2 articles se sont intéressés à la Thalidomide. Il s'agissait d'une étude contrôlée randomisée¹²⁵ et un essai clinique ouvert¹²⁶. Ces articles comparaient son effet avec la prednisone¹²⁷, ou avec plusieurs autres traitements systémiques (la colchicine, la dapsone et la pentoxifylline)¹²⁸.

Ces études cliniques ont été menées entre 2009 et 2020 au Brésil et en Chine. Le nombre de patients était de 27 et 60 patients (10 à 78 ans avec une moyenne d'âge allant de 35,5 à 41,39 ans) sur des

¹²² de Abreu et al., « Treatment of recurrent aphthous stomatitis with clofazimine ».

¹²³ Pakfetrat et al., « Comparison of colchicine versus prednisolone in recurrent aphthous stomatitis : a double-blind randomized clinical trial ».

¹²⁴ de Abreu et al., « Treatment of recurrent aphthous stomatitis with clofazimine ».

¹²⁵ Zeng et al., « The efficacy and safety of thalidomide on the recurrence interval of continuous recurrent aphthous ulceration : a randomized controlled clinical trial ».

¹²⁶ Mimura et al., « Systemic treatment in severe cases of recurrent aphthous stomatitis : an open trial ».

¹²⁷ Zeng et al., « The efficacy and safety of thalidomide on the recurrence interval of continuous recurrent aphthous ulceration : a randomized controlled clinical trial ».

¹²⁸ Mimura et al., « Systemic treatment in severe cases of recurrent aphthous stomatitis : an open trial ».

ABR mineures ou sévères. La durée des études est de 9 mois¹²⁹ pour un article et de 3 ans pour le deuxième article.

Les objectifs étaient de comparer **l'efficacité des traitements** étudiés et **la tolérance**, avec les mêmes paramètres étudiés, c'est-à-dire la douleur, le nombre d'aphtes, le temps de cicatrisation et la récurrence. La thalidomide était prise pendant 1 mois¹³⁰ ou entre 3-6 mois¹³¹, et la prednisolone durant 1 mois.

Les résultats de ces études montrent :

- Une amélioration de la symptomatologie, du nombre d'aphte, du temps de guérison et de la récurrence pendant toute la période de traitement avec tous les traitements¹³². La thalidomide était cependant **mieux tolérée**, les patients n'ayant pas développé d'effets indésirables. Certains n'ont pas eu de récurrence pendant 2 semaines à 4 mois après l'arrêt.
- Une efficacité similaire de la prednisone et de la thalidomide dans la réduction de la douleur, du nombre d'aphtes et dans la guérison mais avec une meilleure efficacité dans le temps pour la thalidomide.

Pour résumer, la thalidomide permet de réduire l'intervalle de récurrence et ce, même après arrêt du traitement. Après 1 mois d'arrêt, certains patients peuvent avoir une rechute sévère dans les 2 mois. Si cette récurrence est très rapprochée, on pourrait envisager de retraiter ces patients avec la thalidomide ou la prednisolone. Ces deux médicaments sont similaires dans la réduction de la douleur, du nombre d'aphtes et dans la guérison. L'expérience clinique de 26 ans des auteurs de l'étude¹³³ a montré que la thalidomide prise pendant 1 mois peut prolonger efficacement et en toute sécurité l'intervalle de récurrence des ABR à une dose initiale de 75-100mg/j avec une réduction progressive de la dose.

4.4.4 La pentoxifylline

La pentoxifylline est un vasodilatateur qui présente des propriétés anti-inflammatoires en inhibant la production du TNF- α et la fonction des PNN. Elle est seulement prescrite aux patients qui pouvaient se la permettre financièrement car c'est un médicament qui n'est pas remboursé.

¹²⁹ Zeng et al., « The efficacy and safety of thalidomide on the recurrence interval of continuous recurrent aphthous ulceration : a randomized controlled clinical trial ».

¹³⁰ Zeng et al.

¹³¹ Mimura et al., « Systemic treatment in severe cases of recurrent aphthous stomatitis : an open trial ».

¹³² Mimura et al.

¹³³ Zeng et al., « The efficacy and safety of thalidomide on the recurrence interval of continuous recurrent aphthous ulceration : a randomized controlled clinical trial ».

Dans cette thèse, 2 articles se sont intéressés à la Pentoxifylline. Il s'agissait de deux essais cliniques ouverts. Ces articles comparaient son effet avec la prednisone, ou avec plusieurs autres traitements systémiques (la thalidomide, la colchicine et la dapsonne)¹³⁴.

Ces études cliniques ont été menées en 1995 et 2009 au Israël et en Brésil respectivement. Le nombre de patients était de 6 à 27 patients âgés de 10 à 78 ans, sur des ABR sévères. La durée des études est de 3 mois et 3 ans, avec un suivi de 9 mois à 2 ans supplémentaires pour 3 patients dans la première étude¹³⁵.

Les objectifs étaient de rapporter l'efficacité des traitements étudiés et la tolérance, avec pour paramètres : la douleur, le nombre d'aphtes (x2), le temps de cicatrisation et la récurrence.

Les résultats de ces études montrent :

- Dans la première étude, une amélioration des symptômes, de nombre d'aphtes, de la récurrence pendant toute la période de traitement avec tous les traitements¹³⁶ avec une meilleure tolérance pour la thalidomide. La pentoxifylline n'a été utilisée que chez 5 patients en raison de son coût financier. Chez 2 patients, une amélioration modérée a été observée tandis qu'un patient a eu une rémission complète. 2 patients n'ont pas répondu au traitement. Un seul patient a manifesté des étourdissements et des nausées et chez qui le traitement a été arrêté.

- Dans la seconde étude, à l'issue des 3 mois de suivi, les 6 patients étaient exempts de lésions. Le patient qui a été suivi jusqu'à 9 mois après l'arrêt du traitement n'a pas eu de rechute pendant cette période, les patients qui ont été suivis pendant 2 ans et 14 mois ont eu une légère rechute 6 mois après la fin du traitement. Les 3 patients suivis ont déclaré que leur état s'était considérablement amélioré après le traitement à la pentoxifylline. Il n'a pas été nécessaire de prendre continuellement la pentoxifylline pour une rémission à long terme de l'ABR, et ce, sans effets secondaires rapportés.

4.4.5 Les antibiotiques

En 2005, l'ANSM (agence nationale de sécurité du médicament, anciennement AFSAPPS) ne recommande plus l'utilisation de certains antibiotiques locaux en dermatologie. Il s'agit du cas d'association de deux antibiotiques, d'un antibiotique et d'un corticoïde et ceux contenant uniquement de la néomycine. Il faut évaluer la balance thérapeutique entre l'intérêt thérapeutique du traitement et du risque d'apparition de bactéries résistantes.

¹³⁴ Mimura et al., « Systemic treatment in severe cases of recurrent aphthous stomatitis : an open trial ».

¹³⁵ Wahba-Yahav, « Pentoxifylline in intractable recurrent aphthous stomatitis : an open trial ».

¹³⁶ Mimura et al., « Systemic treatment in severe cases of recurrent aphthous stomatitis : an open trial ».

10 articles ont étudié les effets des antibiotiques sur les ABR mineures principalement, mixtes pour 2 articles^{137 138}, et sévère pour un seul article¹³⁹, sur une période allant de 1985 à 2017, en Suède, Finlande, États-Unis, Israël (x3), Chine, Inde et Brésil (x2). 17 à 263 patients ont été inclus dans les études sur une durée pouvant aller jusqu'à 3 ans. Ils étaient âgés de 18 à 76 ans avec une moyenne d'âge de 25,14 à 43,2 ans. 4 articles ont réalisé l'étude sur des mineurs âgés de plus de 10 ans^{140 141 142 143 144 145}. Il s'agissait uniquement d'études cliniques contrôlées randomisées. Elles comparaient ce traitement par rapport à :

- un groupe contrôle^{146 147 148 149 150 151}
- un autre antibiotique¹⁵²
- un autre traitement comme la colchicine¹⁵³ ou plusieurs traitements entre eux (colchicine, thalidomide, pentoxifylline)¹⁵⁴
- différentes concentrations d'antibiotiques¹⁵⁵

Ces traitements se présentaient sous forme de bain de bouche^{156 157 158 159}, en pommade^{160 161} ou en systémique^{162 163 164 165}.

¹³⁷ Henricsson et Axéll, « Treatment of recurrent aphthous ulcers with Aureomycin® mouth rinse or Zendium® dentifrice ».

¹³⁸ de Abreu et al., « Treatment of recurrent aphthous stomatitis with clofazimine ».

¹³⁹ Mimura et al., « Systemic treatment in severe cases of recurrent aphthous stomatitis : an open trial ».

¹⁴⁰ Mimura et al.

¹⁴¹ Zhou et al., « Evaluation of penicillin G potassium troches in the treatment of minor recurrent aphthous ulceration in a Chinese cohort : a randomized, double-blinded, placebo and no-treatment-controlled, multicenter clinical trial ».

¹⁴² Kerr, Drexel, et Spielman, « The efficacy and safety of 50 mg penicillin G potassium troches for recurrent aphthous ulcers ».

¹⁴³ de Abreu et al., « Treatment of recurrent aphthous stomatitis with clofazimine ».

¹⁴⁴ Gorsky et al., « Topical minocycline for managing symptoms of recurrent aphthous stomatitis ».

¹⁴⁵ Vijayabala et al., « Single application of topical doxycycline hyclate in the management of recurrent aphthous stomatitis ».

¹⁴⁶ Henricsson et Axéll, « Treatment of recurrent aphthous ulcers with Aureomycin® mouth rinse or Zendium® dentifrice ».

¹⁴⁷ Ylikontiola et al., « Doxymycine-cyanoacrylate treatment of recurrent aphthous ulcers ».

¹⁴⁸ Zhou et al., « Evaluation of penicillin G potassium troches in the treatment of minor recurrent aphthous ulceration in a Chinese cohort : a randomized, double-blinded, placebo and no-treatment-controlled, multicenter clinical trial ».

¹⁴⁹ Gorsky et al., « Topical minocycline for managing symptoms of recurrent aphthous stomatitis ».

¹⁵⁰ Zhou et al., « Evaluation of penicillin G potassium troches in the treatment of minor recurrent aphthous ulceration in a Chinese cohort : a randomized, double-blinded, placebo and no-treatment-controlled, multicenter clinical trial ».

¹⁵¹ Vijayabala et al., « Single application of topical doxycycline hyclate in the management of recurrent aphthous stomatitis ».

¹⁵² Gorsky et al., « Topical minocycline and tetracycline rinses in treatment of recurrent aphthous stomatitis : a randomized cross-over study ».

¹⁵³ de Abreu et al., « Treatment of recurrent aphthous stomatitis with clofazimine ».

¹⁵⁴ Mimura et al., « Systemic treatment in severe cases of recurrent aphthous stomatitis : an open trial ».

¹⁵⁵ Yarom et al., « The efficacy of minocycline mouth rinses on the symptoms associated with recurrent aphthous stomatitis : a randomized, double-blind, crossover study assessing different doses of oral rinse ».

¹⁵⁶ Yarom et al.

¹⁵⁷ Gorsky et al., « Topical minocycline and tetracycline rinses in treatment of recurrent aphthous stomatitis : a randomized cross-over study ».

¹⁵⁸ Gorsky et al., « Topical minocycline for managing symptoms of recurrent aphthous stomatitis ».

¹⁵⁹ Henricsson et Axéll, « Treatment of recurrent aphthous ulcers with Aureomycin® mouth rinse or Zendium® dentifrice ».

¹⁶⁰ Vijayabala et al., « Single application of topical doxycycline hyclate in the management of recurrent aphthous stomatitis ».

Les paramètres étudiés sont **la douleur (x10)**, **la durée des aphtes (x3)**, **la taille des aphtes (x3)**, **la cicatrisation complète (x3)**, **la récurrence (x2)**, l'apparition des aphtes pendant le traitement, le nombre d'aphtes (x2) et l'absence ou la présence d'aphtes.

Les résultats de ces études rapportent que :

- La pénicilline G systémique réduit significativement le temps de cicatrisation et soulage la douleur^{166 167}
- Un soulagement de la douleur pendant 6 jours après une seule application de la doxymycine en pommade¹⁶⁸
- Une réduction significative de la douleur et du nombre d'aphtes par un bain de bouche à l'auréomycine¹⁶⁹
- Une réduction significative de la douleur avec la solution de minocycline à 0,5 % comparée à la solution à 0,2 %
- Les bains de bouche à la minocycline réduisent significativement la douleur¹⁷⁰ et sont plus efficaces que ceux à la tétracycline en ce qui concerne la douleur, la durée des épisodes et la réduction du nombre d'aphtes pendant le traitement¹⁷¹
- Une amélioration significative avec la clofazimine systémique par rapport à la colchicine sur la douleur, la taille, le nombre l'intervalle entre deux épisodes¹⁷²
- La dapsone s'est avérée avoir de bons résultats malgré l'arrêt du traitement à cause des effets indésirables (anémie principalement). Sur 9 patients, 3 n'ont pas eu d'aphte jusqu'à 9 mois après le traitement.

¹⁶¹ Ylikontiola et al., « Doxymycine-cyanoacrylate treatment of recurrent aphthous ulcers ».

¹⁶² Zhou et al., « Evaluation of penicillin G potassium troches in the treatment of minor recurrent aphthous ulceration in a Chinese cohort : a randomized, double-blinded, placebo and no-treatment-controlled, multicenter clinical trial ».

¹⁶³ de Abreu et al., « Treatment of recurrent aphthous stomatitis with clofazimine ».

¹⁶⁴ Kerr, Drexel, et Spielman, « The efficacy and safety of 50 mg penicillin G potassium troches for recurrent aphthous ulcers ».

¹⁶⁵ Mimura et al., « Systemic treatment in severe cases of recurrent aphthous stomatitis : an open trial ».

¹⁶⁶ Kerr, Drexel, et Spielman, « The efficacy and safety of 50 mg penicillin G potassium troches for recurrent aphthous ulcers ».

¹⁶⁷ Zhou et al., « Evaluation of penicillin G potassium troches in the treatment of minor recurrent aphthous ulceration in a Chinese cohort : a randomized, double-blinded, placebo and no-treatment-controlled, multicenter clinical trial ».

¹⁶⁸ Ylikontiola et al., « Doxymycine-cyanoacrylate treatment of recurrent aphthous ulcers ».

¹⁶⁹ Henricsson et Axéll, « Treatment of recurrent aphthous ulcers with Aureomycin® mouth rinse or Zendium® dentifrice ».

¹⁷⁰ Gorsky et al., « Topical minocycline for managing symptoms of recurrent aphthous stomatitis ».

¹⁷¹ Gorsky et al., « Topical minocycline and tetracycline rinses in treatment of recurrent aphthous stomatitis : a randomized cross-over study ».

¹⁷² de Abreu et al., « Treatment of recurrent aphthous stomatitis with clofazimine ».

Au total, les antibiotiques locaux et systémiques ont un potentiel dans le traitement des ABR. Ils ont permis de réduire l'inconfort des poussées aphteuses. Leur utilisation à long terme ne permet pas de réduire la fréquence des ABR et peut engendrer plus d'effets indésirables que de bénéfiques.

4.4.6 Les remèdes naturels

Une utilisation à long terme de certains traitements peut provoquer des effets secondaires. C'est pour cela que les remèdes naturels ont été préconisés comme traitement alternatif. Plusieurs produits naturels ont été étudiés afin de promouvoir la cicatrisation des ABR.

6 articles se sont intéressés à :

- Le TGO¹⁷³, un produit à base de triglycérides oxydés provenant d'acides gras essentiels végétaux.
- Le chitosan¹⁷⁴ qui est un dérivé N-désacétylé de la chitine. C'est un polysaccharide naturellement abondant, composant principal de l'exosquelette du crustacé
- L'Acémannane¹⁷⁵, un polysaccharide issu de l'Aloe Vera
- La berbérine¹⁷⁶, un alcaloïde isoquinoléine isolé à l'origine de plantes médicinales
- La diosmectite¹⁷⁷ qui est une argile aluminosilicate naturelle consistant en un double silicate d'aluminium et de magnésium
- La propolis¹⁷⁸, une substance collante composée de résine, de cire et d'huiles essentielles préparée par les abeilles (*Apis mellifera*) à partir des exsudats des arbres et des fleurs pour remplir les trous de leurs ruches.

Ce sont toutes des études contrôlées randomisées basées en Chine (x3), Thaïlande, Turquie et Égypte. Elles dataient de 2013 à 2019, sur 24 à 180 patients pendant une durée allant de 6 jours à 3 mois. Elles étudiaient le traitement sur des ABR mineures sauf une étude qui portait sur les ABR mixtes¹⁷⁹ par rapport à :

¹⁷³ Ofluoglu et al., « An evaluation of the efficacy of a topical gel with triester glycerol oxide (TGO) in the treatment of minor recurrent aphthous stomatitis in a Turkish cohort : a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial ».

¹⁷⁴ Shao et Zhou, « Clinical evaluation of an oral mucoadhesive film containing chitosan for the treatment of recurrent aphthous stomatitis : a randomized, double-blind study ».

¹⁷⁵ Bhalang, Thunyakitpisal, et Rungsirisatean, « Acemannan, a polysaccharide extracted from Aloe vera, is effective in the treatment of oral aphthous ulceration ».

¹⁷⁶ Jiang et al., « Effects of berberine gelatin on recurrent aphthous stomatitis : a randomized, placebo-controlled, double-blind trial in a Chinese cohort ».

¹⁷⁷ Jiang et al., « Double-blind, randomized, controlled clinical trial of the effects of diosmectite and basic fibroblast growth factor paste on the treatment of minor recurrent aphthous stomatitis ».

¹⁷⁸ Arafa et al., « Propolis-based niosomes as oromuco-adhesive films : a randomized clinical trial of a therapeutic drug delivery platform for the treatment of oral recurrent aphthous ulcers ».

¹⁷⁹ Arafa et al.

- La TA¹⁸⁰

- Un groupe contrôle^{181 182 183 184}

- À un facteur de croissance basique des fibroblastes, le bFGF¹⁸⁵

On les retrouvait sous forme de film^{186 187}, pommade ou en gel^{188 189 190 191}.

Les participants avaient entre 18-65 ans (avec une moyenne d'âge de 22,9 à 38,76 ans), sauf pour un article s'est intéressé à la tranche des 10-40 ans¹⁹².

Les paramètres étudiés sont : **la douleur** (x6), **la taille** (x6), **l'érythème** et l'exsudation, la durée d'adhérence du film et le temps de cicatrisation afin d'objectiver l'efficacité des traitements étudiés. Les études s'accordent à dire que les remèdes naturels réduisent significativement l'intensité de la douleur et la taille l'aphte avec des risques minimes pour la berbérine¹⁹³, le chitosan¹⁹⁴ et la propolis¹⁹⁵ qui sont appliqués localement.

Cependant :

¹⁸⁰ Ofluoglu et al., « An evaluation of the efficacy of a topical gel with triester glycerol oxide (TGO) in the treatment of minor recurrent aphthous stomatitis in a Turkish cohort : a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial ».

¹⁸¹ Shao et Zhou, « Clinical evaluation of an oral mucoadhesive film containing chitosan for the treatment of recurrent aphthous stomatitis : a randomized, double-blind study ».

¹⁸² Bhalang, Thunyakitpaisal, et Rungsisiriatean, « Acemannan, a polysaccharide extracted from Aloe vera, is effective in the treatment of oral aphthous ulceration ».

¹⁸³ Jiang et al., « Effects of berberine gelatin on recurrent aphthous stomatitis : a randomized, placebo-controlled, double-blind trial in a Chinese cohort ».

¹⁸⁴ Arafa et al., « Propolis-based niosomes as oromuco-adhesive films : a randomized clinical trial of a therapeutic drug delivery platform for the treatment of oral recurrent aphthous ulcers ».

¹⁸⁵ Jiang et al., « Double-blind, randomized, controlled clinical trial of the effects of diosmectite and basic fibroblast growth factor paste on the treatment of minor recurrent aphthous stomatitis ».

¹⁸⁶ Shao et Zhou, « Clinical evaluation of an oral mucoadhesive film containing chitosan for the treatment of recurrent aphthous stomatitis : a randomized, double-blind study ».

¹⁸⁷ Arafa et al., « Propolis-based niosomes as oromuco-adhesive films : a randomized clinical trial of a therapeutic drug delivery platform for the treatment of oral recurrent aphthous ulcers ».

¹⁸⁸ Ofluoglu et al., « An evaluation of the efficacy of a topical gel with triester glycerol oxide (TGO) in the treatment of minor recurrent aphthous stomatitis in a Turkish cohort : a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial ».

¹⁸⁹ Bhalang, Thunyakitpaisal, et Rungsisiriatean, « Acemannan, a polysaccharide extracted from Aloe vera, is effective in the treatment of oral aphthous ulceration ».

¹⁹⁰ Jiang et al., « Double-blind, randomized, controlled clinical trial of the effects of diosmectite and basic fibroblast growth factor paste on the treatment of minor recurrent aphthous stomatitis ».

¹⁹¹ Jiang et al., « Effects of berberine gelatin on recurrent aphthous stomatitis : a randomized, placebo-controlled, double-blind trial in a Chinese cohort ».

¹⁹² Arafa et al., « Propolis-based niosomes as oromuco-adhesive films : a randomized clinical trial of a therapeutic drug delivery platform for the treatment of oral recurrent aphthous ulcers ».

¹⁹³ Jiang et al., « Effects of berberine gelatin on recurrent aphthous stomatitis : a randomized, placebo-controlled, double-blind trial in a Chinese cohort ».

¹⁹⁴ Shao et Zhou, « Clinical evaluation of an oral mucoadhesive film containing chitosan for the treatment of recurrent aphthous stomatitis : a randomized, double-blind study ».

¹⁹⁵ Arafa et al., « Propolis-based niosomes as oromuco-adhesive films : a randomized clinical trial of a therapeutic drug delivery platform for the treatment of oral recurrent aphthous ulcers ».

- La TA à 0,1 % s'avère plus efficace en termes de réduction de la douleur et de la taille comparée à l'acémannane¹⁹⁶. Elle reste néanmoins un traitement alternatif sans stéroïdes.
- La diosmectite couplée au bFGF est plus efficace pour soulager la douleur et favoriser la guérison que la diosmectite seule ou le bFGF seul¹⁹⁷, et ce, sans effets secondaires importants.

4.4.7 Les compléments alimentaires

Il s'agit d'un traitement alternatif moins coûteux et plus sûr dans la prise en charge des ABR.

1 seul article s'est intéressé aux compléments alimentaires, l'**oméga 3**¹⁹⁸. L'étude s'est déroulée en Égypte avec 50 patients inclus. Ils devaient avoir plus de 13 ans, l'âge moyen était de 32,52 à 33,68 ans. L'étude a duré 1 an. L'objectif porte sur l'efficacité de l'oméga 3 sur l'ABR mineure et la qualité de vie, avec pour paramètres : **le nombre de nouveaux aphtes, la douleur, la durée des épisodes et la qualité de vie des patients.**

À partir du 3^{ème} mois, on avait une amélioration significative sur tous ces paramètres dans le groupe traité à l'oméga-3 par rapport au groupe contrôle. Les poussées d'ABR n'étaient pas supprimées mais elles étaient moins douloureuses, plus petites et duraient moins longtemps.

4.4.8 Formulations dentifrices et bains de bouche

3 articles^{199 200 201} se sont intéressés aux composés et différentes formulations des dentifrices ou bains de bouche.

Ce sont des études contrôlées randomisée, portant sur des sujets âgés de 17 à 76 ans avec une moyenne d'âge de 29,5 à 43,2 ans. Il s'agissait d'ABR mineure ou mixte sur 30 à 106 patients, d'une durée de 6 mois à 8 mois, sur une période de 1985 à 1996 en Norvège, Suède et aux États-Unis.

Le but était de comparer un antiseptique à base de Listérine en bain de bouche avec un groupe contrôle, de comparer l'influence des agents solubilisants sur un bain de bouche contenant du triclosan et d'objectiver le rôle du dentifrice à différents pH en fonction **du nombre d'aphte (x3), la douleur (x3) et la durée de l'aphte.**

¹⁹⁶ Ofluoglu et al., « An evaluation of the efficacy of a topical gel with triester glycerol oxide (TGO) in the treatment of minor recurrent aphthous stomatitis in a Turkish cohort : a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial ».

¹⁹⁷ Ofluoglu et al.

¹⁹⁸ El khouli et El-Gendy, « Efficacy of omega-3 in treatment of recurrent aphthous stomatitis and improvement of quality of life : a randomized, double-blind, placebo-controlled study ».

¹⁹⁹ Meiller et al., « Effect of an antimicrobial mouthrinse on recurrent aphthous ulcerations ».

²⁰⁰ Skaare, Herlofson, et Barkvoll, « Mouthrinses containing triclosan reduce the incidence of recurrent aphthous ulcers (RAU) ».

²⁰¹ Henricsson et Axéll, « Treatment of recurrent aphthous ulcers with Aureomycin® mouth rinse or Zendium® dentifrice ».

Les résultats montrent :

- Une réduction de la douleur et du nombre des aphtes dans les groupes traités au **triclosan**²⁰²
- Une efficacité similaire sur la durée des aphtes, la douleur et le nombre d'aphtes des bains de bouche à base de Listérine comparés à un bain de bouche hydroalcoolique à 5 %
- Une réduction significative de la douleur et du nombre d'aphtes avec le Zendium pH 6,8 comparé au pH 6,3.

4.4.9 Les pansements digestifs et anti-acides

Les patchs destinés à séparer la lésion muqueuse de l'environnement de la cavité buccale peuvent aussi être utilisés. Ils réduisent le lavage de tout agent de traitement local appliqué par la salive et prolonge son effet de quelques minutes à quelques heures. Ils protègent aussi la lésion, empêchant une stimulation externe. Les adhésifs tissulaires tels que les cyanoacrylates ont été utilisés dans le traitement des ABR afin de maintenir un médicament actif en contact étroit avec l'aphte le plus longtemps possible.

2 études contrôlées randomisées, réalisées en Chine et en Israël, se sont penchées sur le sucralfate²⁰³ et la diosmectite²⁰⁴ en 1994 et 2013 respectivement. 21 à 134 patients étaient inclus dans les études. Les objectifs étaient d'évaluer leur efficacité dans le traitement des ABR mineures et mixtes sous forme de pâte à appliquer localement. La douleur (x2), la taille de l'aphte et temps de cicatrisation étaient les paramètres pris en compte.

Il en ressort :

- Un effet bénéfique du sucralfate topique sur la réduction de la douleur et le temps de cicatrisation à court terme et à long terme
- Seule, la diosmectite est efficace sur la réduction de la douleur et la taille de l'aphte au bout de 4-5 jours contre 2-3 jours lorsqu'elle est associée à la bFGF.

4.5 Discussion

Cette revue de littérature a permis de recenser les traitements disponibles face aux ABR. Nous avons à notre disposition toute une panoplie de traitements, ce qui montre que de nos jours nous n'avons

²⁰² Skaare, Herlofson, et Barkvoll, « Mouthrinses containing triclosan reduce the incidence of recurrent aphthous ulcers (RAU) ».

²⁰³ Rattan et al., « Sucralfate suspension as a treatment of recurrent aphthous stomatitis ».

²⁰⁴ Jiang et al., « Double-blind, randomized, controlled clinical trial of the effects of diosmectite and basic fibroblast growth factor paste on the treatment of minor recurrent aphthous stomatitis ».

toujours pas de remède unique et efficace dans toutes les situations en ce qui concerne la gestion des ABR. Ces thérapeutiques présentent des effets secondaires plus ou moins importants, qui, parfois, poussent le patient à arrêter le traitement malgré son efficacité.

Les études contrôlées randomisées ont comparé le traitement étudié par rapport à un groupe placebo ou à un traitement standard comme les corticostéroïdes qui ont fait leurs preuves chez les patients souffrants d'ABR en réduisant efficacement la fréquence, le nombre et la douleur des aphtes.

Années de publication :

Les années de publication de ces articles vont de 1968 à 2020. Le fait que ce soit si étalé dans le temps montre que le traitement des ABR suscite un intérêt croissant et qu'à ce jour aucun nouveau traitement n'a encore fait ses preuves en termes de bénéfices/risques. On note que les corticostéroïdes, la colchicine et la thalidomide sont les traitements les plus étudiés et prescrits.

Populations étudiées :

Nous avons vu que les femmes et les enfants étaient plus touchés par l'ABR que les hommes. Or, la plupart des études ont pour critères de sélection des sujets majeurs. En effet, il est plus difficile de réaliser les études sur les mineurs sur qui il serait plus difficile de suivre l'évolution des symptômes dus aux ABR et l'efficacité des traitements. De plus, certains traitements de l'ABR ne sont pas indiqués chez les mineurs ou présentent des limites d'âge/poids, et ne peuvent par conséquent pas être étudiés chez cette tranche d'âge. Le fait d'inclure des sujets plus âgés permet de s'intéresser à une population qui souffre depuis plusieurs années pour lesquels un traitement agissant sur les récurrences peut être envisagé. Après l'adolescence, la fréquence et la sévérité des ABR diminuent souvent, voire disparaissent complètement sans traitement. Mais il est évident qu'il faut également rechercher des pistes thérapeutiques adaptées pour les enfants et adolescents leur permettant de s'alimenter et s'hydrater correctement surtout pour les formes d'ABR complexes.

Méthodologie des études :

Chaque étude possède des critères d'inclusion et des critères d'exclusion. Les patients intègrent ces études souvent lorsqu'ils ont au moins un aphte récent (moins de 48h), visible cliniquement pour juger de l'efficacité des traitements topiques. Pour les ABR sévères, les patients devaient souffrir d'ABR depuis au moins 6 mois en général et avoir plusieurs épisodes par mois. Ils doivent être en bonne santé générale, non traités récemment pour leur ABR ou sans facteurs de risque aggravants connus tels que le traitement orthodontique, facteurs traumatiques locaux ou autre, afin de

diminuer au maximum les biais. Plusieurs facteurs sous-jacents n'ont pas été pris en compte tels que les habitudes de vie et orale, le stress, le sommeil, l'alimentation et la flore bactérienne. Inclure plus de patients avec une population comprenant un ou plusieurs facteurs de risque d'ABR rendrait les études très compliquées et l'association de ces facteurs de risque avec l'efficacité ou non du traitement plus difficile à identifier.

Les patients inclus dans les études devaient remplir un questionnaire avant, pendant et après l'étude. Cela impliquait l'exclusion de personnes mal-communicantes ou trop jeunes, qui ne comprennent pas la langue par exemple, constituant un biais de sélection. Ce questionnaire permet d'évaluer plusieurs critères d'évaluation des ABR comme la **douleur ressentie, le nombre de lésions** apparues durant l'étude, la **commodité du traitement instauré, la satisfaction**. Ces résultats sont ensuite objectivés par le praticien (**nombre d'aphtes, taille des aphtes, cicatrisation**) lors des consultations mis en place à des périodes définies par l'étude.

La posologie ainsi que la durée de l'administration des traitements étaient également très variables selon les études. Il n'y a pas de recommandations clairement établies et cela repose sur une pratique empirique.

Douleur :

Les ABR mineures cicatrisent spontanément en 7 à 10 jours sans laisser de séquelle. La douleur représente un des indicateurs de l'activité de la lésion aphteuse. Comme la plupart des lésions sont douloureuses, différents types d'évaluation de l'intensité de la douleur ont été utilisés, tels que l'EVA, l'EN (échelle numérique) et l'EVS (échelle verbale simple). Il s'agit d'auto-évaluation, c'est-à-dire une évaluation par le patient, capable de communiquer sur l'intensité ou les caractéristiques de la douleur. Tous les traitements étudiés ont permis de réduire la douleur par rapport au groupe non traité. Les anti-inflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens s'avèrent plus efficace que les traitements naturels. Lorsque l'on compare plusieurs traitements tels que la colchicine et la prednisolone, la thalidomide et la prednisolone, ou même les trois entre eux, on ne distinguait pas de différence significative sur ce paramètre.

Taille de l'aphte :

Elle constitue également un déterminant important de l'activité de la lésion. Il en ressort un manque d'homogénéisation de la méthodologie de la mesure de la taille des aphtes qui n'est pas identique entre les études. Certaines études se limitent à la mesure du diamètre maximum de l'aphte. Or un aphte peut être rond ou elliptique. Les traitements étudiés ont permis la réduction de la taille des lésions. Les anti-inflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens se sont avérés plus efficace que les

remèdes naturels, sauf pour le gel de TGO. Tous les traitements systémiques étudiés ont permis de réduire la taille des lésions, sans différence significative.

Récurrences des ABR :

Cela permet de juger si le traitement étudié est efficace dans le temps chez les patients souffrants d'ABR. En ce qui concerne les traitements locaux, un grand nombre d'études ne prenait pas en compte ce paramètre, il s'agissait principalement d'évaluer les effets sur la douleur et de la taille des ABR mineures. Même si le traitement permet de diminuer les douleurs et la taille des lésions, les **récidives fréquentes** constituent un problème majeur. Dans les cas des ABR traitées par voie systémique, le suivi des patients après arrêt du traitement était généralement de quelques mois. Ce suivi est nécessaire afin d'évaluer l'efficacité, le succès ou l'échec du traitement sur les récurrences, pendant combien de temps, et déterminer le délai de traitement idéal afin d'obtenir un maximum d'effet sur les récurrences. On note dans une étude que tous les patients ont récidivé après arrêt du traitement étudié (colchicine, thalidomide, dapsone, pentoxifylline) après 6 mois de traitement. Les récurrences sont survenues entre 2 semaines à 9 mois après arrêt de ces traitements mais la plupart des patients ont récidivé assez rapidement après²⁰⁵. Il en ressort que la **thalidomide** semble être un traitement plus efficace sur la récurrence, mais est moins accessible car elle est soumise à une prescription hospitalière par les spécialistes en cancérologie, hématologie et oncologie médicale en raison de ses effets tératogènes.

Dans l'ensemble, les traitements étudiés sont efficaces et réduisent les récurrences sur une courte durée (quelques semaines à quelques mois) mais ne permettent pas des rémissions sur le long terme. Avec certains traitements, cela avait été plus difficile à estimer, notamment pour la colchicine. Les patients ayant ressenti davantage d'effets secondaires ou une plus faible efficacité sont les plus susceptibles d'abandonner l'étude avant la fin du traitement, représentant ainsi un biais potentiel. L'évaluation de la satisfaction du patient est un indicateur important de la qualité des soins.

Avec toutes ces informations, on peut distinguer deux types de traitements : les traitements locaux et les traitements systémiques. Ils ont été présentés sous forme de tableaux, avec leurs posologies et effets secondaires retrouvés le plus souvent dans ces études et qui peuvent représenter une aide à la prescription pour les praticiens (cf. annexes 7 et 8).

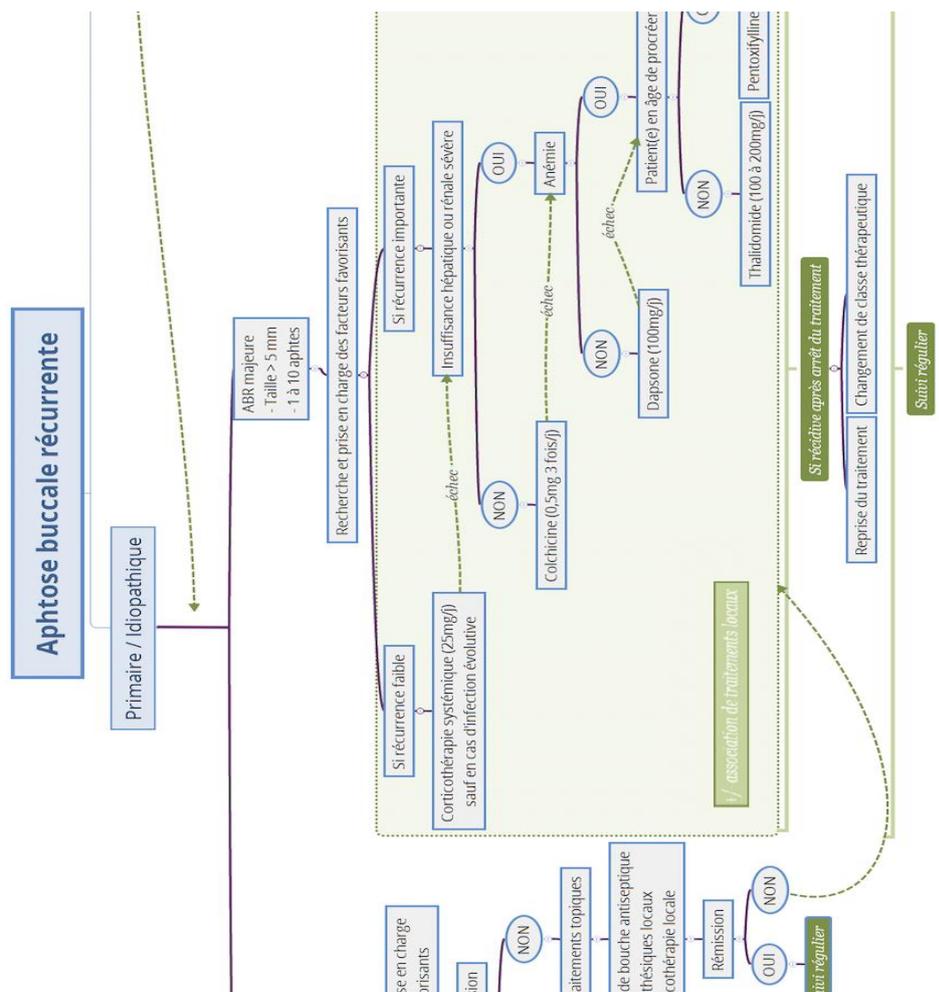
Quels traitements pour quelle forme d'ABR ?

²⁰⁵ Mimura et al., « Systemic treatment in severe cases of recurrent aphthous stomatitis : an open trial ».

Nous proposons une réponse à cette question sous forme d'arbre décisionnel à partir de la synthèse de notre revue de la littérature (cf. figure 26). L'instauration d'un traitement devra être déterminé par le chirurgien dentiste en fonction de plusieurs paramètres importants tels que la **sévérité** de l'ABR, c'est-à-dire la **fréquence des récurrences, la taille et le nombre d'aphtes** ainsi que les **antécédents médicaux** et la **capacité du patient à tolérer le traitement**.

Même si les traitements systémiques sont plus efficaces, leurs effets secondaires limitent leur utilisation à long terme et à grande échelle. C'est pourquoi les agents topiques restent le premier choix de traitement. On peut également choisir de combiner les thérapies qui sont souvent plus efficaces que la monothérapie. En pratique, nous avons tendance à suivre un gradient thérapeutique et associer un traitement local et un traitement systémique au lieu d'abandonner un médicament au profit d'un autre.

Figure 26 : Synthèse des traitements sous forme d'un arbre décisionnel



Source : Auteur, 2021.

Mme L. avait pris la colchicine pendant un an. La dose a dû être ajustée au cours de cette année, initialement à 1mg par jour puis 0,5 mg par jour, puis l'arrêt du traitement au début de l'année 2021. Ce traitement s'est avéré très efficace car ses épisodes d'ABR étaient plus espacés et elle présentait moins de lésions aphteuses par épisode. Les récurrences sont passées d'un épisode par semaine à un épisode par mois. Cependant, avec le temps, elle ne supportait plus ses effets secondaires, les diarrhées récurrentes principalement. À ce jour, elle prend les corticostéroïdes en topique (bain de bouche) et en est satisfaite. Leur efficacité locale semble être optimisée par la prise antérieure de colchicine.

À travers ce cas clinique, nous avons souligné l'importance du suivi régulier de ces patients et l'adaptation du traitement en fonction de l'évolution des récurrences, de la symptomatologie, ainsi que des éventuels effets indésirables liés aux traitements systémiques au long cours. Notre cas souligne également la problématique **de la durée** de prescription de ces traitements systémiques et de l'évaluation du risque de **récidive de l'ABR** après leur arrêt. Si elle venait à faire une rechute, on pourrait lui proposer une autre classe thérapeutique comme les corticostéroïdes en systémique, la dapsone ou la thalidomide par exemple.

Quant au diagnostic de lymphome médiastinal posé en 2021, on pourrait se demander si nous aurions pu intercepter cette pathologie en amont ou s'il s'agit d'un effet secondaire de la colchicine. Cette dernière hypothèse semble cependant peu probable.

4.6 Perspectives

L'une des trois fonctions principales de la muqueuse orale est le recouvrement, constituant une protection contre les agressions physiques et chimiques. Elle couvre environ 80 % de la surface de la cavité orale. Il s'agit d'un épithélium stratifié kératinisé ou non selon les sites²⁰⁶.

L'épithélium oral constitue la première ligne de défense contre l'invasion microbienne car il forme une barrière physique. C'est cette barrière qui est détruite lors d'un épisode d'ABR. Selon les sites la barrière épithéliale est plus fine, et le risque de pénétration des Ag dans le tissu conjonctif est plus élevé. Toute altération qui diminue la tolérance ou qui affecterait la barrière épithéliale peut causer une réaction immunitaire à ces localisations. Les cellules de Langerhans, présentes dans les épithéliums stratifiés, pourraient contrebalancer les stimulations antigéniques. Elles détectent les

²⁰⁶ Goldberg, « Histologie de la muqueuse buccale ».

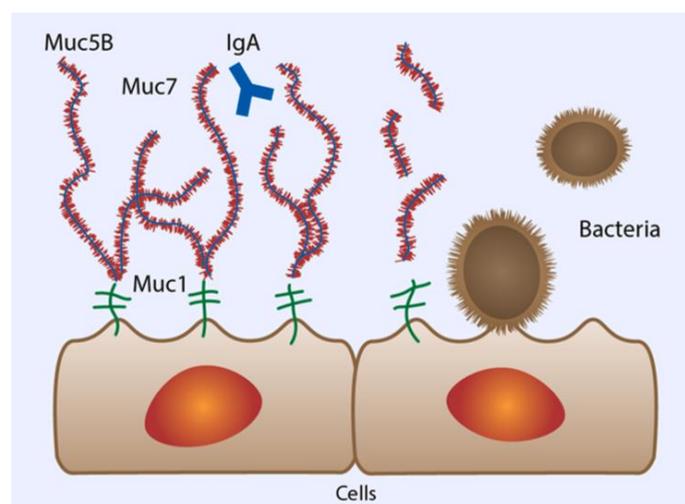
pathogènes, les phagocytent puis migrent vers les ganglions pour les présenter aux lymphocytes immunocompétents.

Une pellicule muqueuse est attachée à l'épithélium oral. Elle est constituée de protéines salivaires protégeant la muqueuse buccale. L'épaisseur et la composition de la pellicule muqueuse diffèrent selon la localisation et selon le niveau de kératinisation dans la cavité orale. Ceci peut expliquer que l'ABR se développe principalement sur un épithélium non kératinisé.

Dans la pellicule muqueuse, les protéines mucines constituent le réseau de glycoprotéines liant les protéines salivaires et l'IgA sécrétoire qui est le principal anticorps dans la protection immunitaire innée. La **MUC1 transmembranaire** a une activité anti-inflammatoire en supprimant l'activation des TLR. MUC7 et MUC5B, constituent la défense de l'hôte contre la pénétration des agents pathogènes bactériens et de leurs toxines à la surface des cellules épithéliales buccales. Une étude a montré que MUC7 avait une structure altérée chez les patients atteints d'ABR, menant à une perte de sa capacité à adhérer aux streptocoques. La concentration salivaire de MUC1 est diminuée chez les patients stressés, ce qui pourrait favoriser la survenue des ABR (3.2.2.1)²⁰⁷. Un déséquilibre immunitaire de l'hôte peut altérer la composition de la pellicule muqueuse ou de la salive.

Ces mucines retenues sur la surface de la muqueuse buccale pourraient former une barrière mécanique protégeant la muqueuse contre les agressions physiques ou mécaniques (cf. figure 27).

Figure 27 : Rôle de la pellicule muqueuse



Source : Pärssinen et al, « Oral mucosal pellicle as an immune protection against micro-organisms in patients with recurrent aphthous stomatitis - A hypothesis », 2021.

²⁰⁷ Pärssinen et al., « Oral mucosal pellicle as an immune protection against micro-organisms in patients with recurrent aphthous stomatitis : a hypothesis ».

L'étude des mécanismes de défense de la muqueuse buccale chez les patients atteints d'ABR constitue un domaine important pour les recherches futures. Cette compréhension du mécanisme sous-jacent de la pellicule muqueuse pourrait permettre d'envisager d'utiliser les mucines comme agent thérapeutique, beaucoup moins invasifs que les traitements systémiques étudiés dans notre revue.

Conclusion

Les étiologies des ABR font encore l'objet de discussions. Elles peuvent être dues à des facteurs héréditaires, psychosomatiques (fatigue, stress, dépression), infectieux, hormonaux (règles, grossesse, post-ménopause), traumatiques, alimentaires, carenciels (fer, vitamines, zinc) et hématologiques. Récemment, la littérature a démontré qu'aucun facteur ou agent causal unique n'est responsable de l'ABR, mais qu'il s'agit plutôt d'une interaction de co-facteurs intrinsèques et/ou extrinsèques avec une prédisposition génétique. L'ABR peut donc être considérée comme une pathologie multifactorielle.

Ces facteurs de risques favorisent une réponse immunitaire pro-inflammatoire de type Th1 par le biais d'une altération de l'épithélium oral ou de la composition de la pellicule muqueuse ou de la salive, ceci aboutissant à la formation d'un aphte.

Ces ABR sont, dans certains cas, difficiles à contrôler et à traiter, causant des inconforts dans la vie quotidienne des patients. En général, elles cicatrisent spontanément en 1 à 2 semaines. À ce jour, il n'existe pas de consensus clairement établi quant à leur prise en charge. En raison des étiologies multiples et de physiopathologies encore mal connues, le traitement optimal devrait posséder plusieurs propriétés thérapeutiques telles qu'immunosuppressives, immunostimulatrices ou anti-inflammatoires par exemple. Il doit être instauré et contrôlé sous la surveillance d'un professionnel de santé. Le cas de Madame L. illustre qu'il est difficile de trouver un traitement efficace sur le long terme et qu'il doit constamment être adapté, montrant un protocole empirique dans le traitement des ABR. Il faudrait en effet préciser la posologie, la durée de traitement ainsi que la conduite à tenir en cas de récurrence.

En l'absence de recommandations claires et à l'aide de la littérature, nous avons pu proposer un arbre décisionnel afin d'optimiser la prise en charge des ABR. On peut cependant dire qu'ils ne permettent pas de rémission à long terme et ne sont pas exempts d'effets secondaires graves. Dans tous les cas, un suivi régulier de ces patients est indispensable.

Bibliographie

- Abreu, M. A. M. M. de, C. H. W. Hirata, D. R. N. Pimentel, et L. L. M. Weckx. « Treatment of recurrent aphthous stomatitis with clofazimine ». *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontology* 108, n° 5 (2009): 714- 21.
<https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2009.05.009>.
- Alli, B. Y., O. A. Erinoso, et A. B. Olawuyi. « Effect of sodium lauryl sulfate on recurrent aphthous stomatitis : a systematic review ». *Journal of oral pathology & medicine* 48, n° 5 (2019): 358- 64. <https://doi.org/10.1111/jop.12845>.
- Aminabadi, N. A. « Recurrent aphthous stomatitis may be initiated by traumatic epithelial implantation and sustained by localized pathergic status ». *Medical hypotheses* 70, n° 3 (2008): 522- 24. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2007.06.034>.
- Andrews, V. H., et H. R. Hall. « The effects of relaxation/imagery training on recurrent aphthous stomatitis : a preliminary study. » *Psychosomatic medicine* 52, n° 5 (1990): 526- 35.
<https://doi.org/10.1097/00006842-199009000-00005>.
- Arafa, M. G., D. Ghalwash, D. M. El-Kersh, et M. M. Elmazar. « Propolis-based niosomes as oromuco-adhesive films : a randomized clinical trial of a therapeutic drug delivery platform for the treatment of oral recurrent aphthous ulcers ». *Scientific reports* 8 (2018).
<https://doi.org/10.1038/s41598-018-37157-7>.
- Balan, U., N. Gonsalves, M. Jose, et K. L. Girish. « Symptomatic changes of oral mucosa during normal hormonal turnover in healthy young menstruating women ». *The Journal of contemporary dental practice* 13, n° 2 (2012): 178- 81. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10024-1117>.
- Bankvall, M., S. Östman, M. Jontell, et Å. T. Naluai. « A family-based genome-wide association study of recurrent aphthous stomatitis ». *Oral diseases* 26, n° 8 (2020): 1696- 1705.
<https://doi.org/10.1111/odi.13490>.
- Besu, I., L. Jankovic, A. Konic-Ristic, A. Damjanovic, V. Besu, et Z. Juranic. « Good tolerance to goat's milk in patients with recurrent aphthous ulcers with increased immunoreactivity to cow's milk proteins ». *Journal of oral pathology & medicine* 42, n° 7 (2013): 523- 27.
<https://doi.org/10.1111/jop.12052>.
- Besu, I., L. Jankovic, A. Konic-Ristic, S. Raskovic, V. Besu, M. Djuric, S. Cakic, I. U. Magdu, et Z. Juranic. « The role of specific cow's milk proteins in the etiology of recurrent aphthous ulcers ». *Journal of oral pathology & medicine* 42, n° 1 (2013): 82- 88. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0714.2012.01204.x>.

- Bhalang, K., P. Thunyakitpibal, et N. Rungsirisatean. « Acemannan, a polysaccharide extracted from Aloe vera, is effective in the treatment of oral aphthous ulceration ». *The journal of alternative and complementary medicine* 19, n° 5 (2013): 429- 34. <https://doi.org/10.1089/acm.2012.0164>.
- Bhat, S., et D. Sujatha. « A clinical evaluation of 5 % amlexanox oral paste in the treatment of minor recurrent aphthous ulcers and comparison with the placebo paste : a randomized, vehicle controlled, parallel, single center clinical trial ». *Indian journal of dental research* 24, n° 5 (2013): 593. <https://doi.org/10.4103/0970-9290.123382>.
- Browne, R. M., et E. C. Fox. « Topical triamcinolone acetonide in recurrent aphthous stomatitis ». *The lancet*, 291 n°7542 (1968): 565-567. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(68\)92833-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(68)92833-x).
- Chavan, M., H. Jain, N. Diwan, S. Khedkar, A. Shete, et S. Durkar. « Recurrent aphthous stomatitis : a review ». *Journal of oral pathology & medicine* 41, n° 8 (2012): 577- 83. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0714.2012.01134.x>.
- Collier, P. M., S. M. Neill, et P. W. M. Copeman. « Topical 5-aminosalicylic acid : a treatment for aphthous ulcers ». *British journal of dermatology* 126, n° 2 (1992): 185- 88. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.1992.tb07818.x>.
- Datau, E. A. « Recurrent aphthous stomatitis caused by food allergy ». *Acta medica indonesiana* 42, n° 4 (2010): 236- 40.
- Di Stasio, D., D. Lauritano, H. Iquebal, A. Romano, E. Gentile, et A. Lucchese. « Measurement of oral epithelial thickness by optical coherence tomography ». *Diagnostics* 9, n° 3 (2019). <https://doi.org/10.3390/diagnostics9030090>.
- El khouli, A. M., et E. A. El-Gendy. « Efficacy of omega-3 in treatment of recurrent aphthous stomatitis and improvement of quality of life : a randomized, double-blind, placebo-controlled study ». *Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology* 117, n° 2 (2014): 191- 96. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2013.09.003>.
- Femiano, F., C. Buonaiuto, F. Gombos, A. Lanza, et N. Cirillo. « 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 surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontology* 109, n° 3 (2010): 402- 7. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2009.10.024>.
- Femiano, F., F. Gombos, et C. Scully. « Recurrent aphthous stomatitis unresponsive to topical corticosteroids : a study of the comparative therapeutic effects of systemic prednisone and systemic sulodexide ». *International journal of dermatology* 42, n° 5 (2003): 394- 97. <https://doi.org/10.1046/j.1365-4362.2003.01853.x>.

- Gallo, C., F. Barros, N. Sugaya, F. Nunes, et R. Borra. « Differential expression of toll-like receptor mRNAs in recurrent aphthous ulceration ». *Journal of oral pathology & medicine* 41, n° 1 (2012): 80- 85. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0714.2011.01047.x>.
- Ge, L. « Healthy lifestyle habits benefit remission of recurrent aphthous stomatitis and RAS type ulceration ». *British dental journal* 224, n° 2 (2018): 70- 71. <https://doi.org/10.1038/sj.bdj.2018.38>.
- Goldberg, M. « Histologie de la muqueuse buccale ». In *EMC - médecine buccale*. [28-090-E-10] Elsevier Masson, , 2014.
- Gorsky, M., J. B. Epstein, S. Rabenstein, H. Elishoov, et N. Yarom. « Topical minocycline and tetracycline rinses in treatment of recurrent aphthous stomatitis : a randomized cross-over study ». *Dermatology online journal* 13, n° 2 (2007). <https://escholarship.org/uc/item/1658k5fq>.
- Gorsky, M., J. Epstein, A. Raviv, R. Yaniv, et E. Truelove. « Topical minocycline for managing symptoms of recurrent aphthous stomatitis ». *Special care in dentistry* 28, n° 1 (2008): 27- 31. <https://doi.org/10.1111/j.1754-4505.2008.00006.x>.
- Greer, R. O., J. E. Lindenmuth, T. Juarez, et A. Khandwala. « A double-blind study of topically applied 5 % amlexanox in the treatment of aphthous ulcers ». *Journal of oral and maxillofacial surgery* 51, n° 3 (1993): 243- 48; discussion 248-249. [https://doi.org/10.1016/s0278-2391\(10\)80164-8](https://doi.org/10.1016/s0278-2391(10)80164-8).
- Gülseren, D., A. Karaduman, D. Kutsal, et R. M. Nohutcu. « The relationship between recurrent aphthous stomatitis, and periodontal disease and Helicobacter Pylori infection ». *Clinical oral investigations* 20, n° 8 (2016): 2055- 60. <https://doi.org/10.1007/s00784-015-1704-0>.
- Habib, N., C. Salaro, K. Al-Ghaithi, R. G. Phelps, S. Sagggar, et S. R. Cohen. « Severe aphthous stomatitis associated with oral calcineurin and mTOR inhibitors ». *International journal of dermatology* 49, n° 1 (2010): 91- 94. <https://doi.org/10.1111/j.1365-4632.2009.04319.x>.
- Häyrynen-Immonen, R., T. Sorsa, D. Nordström, M. Malmström, et Y. T. Konttinen. « Collagenase and stromelysin in recurrent aphthous ulcers (RAU) ». *International journal of oral and maxillofacial surgery* 22, n° 1 (1993): 46- 49. [https://doi.org/10.1016/s0901-5027\(05\)80357-1](https://doi.org/10.1016/s0901-5027(05)80357-1).
- Henricsson, V., et T. Axéll. « Treatment of recurrent aphthous ulcers with Aureomycin® mouth rinse or Zendium® dentifrice ». *Acta odontologica scandinavica* 43, n° 1 (1985): 47- 52. <https://doi.org/10.3109/00016358509064139>.
- Hietanen, J., R. Häyrynen-Immonen, A. Al-Samadi, N. Trokovic, K. Koskenpato, et Y. T. Konttinen. « Recurrent aphthous ulcers - a Toll-like receptor-mediated disease ? » *Journal of oral pathology & medicine* 41, n° 2 (2012): 158- 64. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0714.2011.01064.x>.

- Hijazi, K., T. Lowe, C. Meharg, S. H. Berry, J. Foley, et G. L. Hold. « Mucosal microbiome in patients with recurrent aphthous stomatitis ». *Journal of dental research* 94, n° 3 Suppl (2015): 87S-94S. <https://doi.org/10.1177/0022034514565458>.
- Huling, L. B., L. Baccaglini, L. Choquette, Richard S. Feinn, et Rajesh V. Lalla. « Effect of stressful life events on the onset and duration of recurrent aphthous stomatitis ». *Journal of oral pathology & medicine* 41, n° 2 (2012): 149- 52. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0714.2011.01102.x>.
- Jiang, X.-W., Y. Zhang, H. Zhang, K. Lu, S.-K. Yang, et G.-L. Sun. « Double-blind, randomized, controlled clinical trial of the effects of diosmectite and basic fibroblast growth factor paste on the treatment of minor recurrent aphthous stomatitis ». *Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology* 116, n° 5 (2013): 570- 75. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2013.07.003>.
- Jiang, X.-W., Y. Zhang, Y.-L. Zhu, H. Zhang, K. Lu, F.-F. Li, et H.-Y. Peng. « Effects of berberine gelatin on recurrent aphthous stomatitis : a randomized, placebo-controlled, double-blind trial in a Chinese cohort ». *Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology* 115, n° 2 (2013): 212- 17. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2012.09.009>.
- Karasneh, J., M. Bani-Hani, A. Alkhateeb, A. Hassan, F. Alzoubi, et M. Thornhill. « TLR2, TLR4 and CD86 gene polymorphisms in recurrent aphthous stomatitis ». *Journal of oral pathology & medicine* 44, n° 10 (2015): 857- 63. <https://doi.org/10.1111/jop.12298>.
- Karthikeyan, P., et N. Aswath. « Stress as an etiologic co-factor in recurrent aphthous ulcers and oral lichen planus ». *Journal of oral science* 58, n° 2 (2016): 237- 40. <https://doi.org/10.2334/josnusd.15-0610>.
- Kayabasi, S., et I. Kuzucu. « A novel prognostic biomarker for recurrent aphthous stomatitis : calprotectin ». *The journal of laryngology & otology* 133, n° 8 (2019): 691- 95. <https://doi.org/10.1017/S0022215119001440>.
- Kerr, A. R., C. A. Drexel, et A. I. Spielman. « The efficacy and safety of 50 mg penicillin G potassium troches for recurrent aphthous ulcers ». *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontology* 96, n° 6 (2003): 685- 94. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2003.08.024>.
- Khandwala, A., et M. C. Alfano. « 5 % Amlexanox oral paste, a new treatment for recurrent minor aphthous ulcers ». *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontology* 83, n° 2 (1997): 9. [https://doi.org/10.1016/s1079-2104\(97\)90010-x](https://doi.org/10.1016/s1079-2104(97)90010-x).
- Kim, Y.-J., Y. S. Choi, K. J. Baek, S.-H. Yoon, H. K. Park, et Y. Choi. « Mucosal and salivary microbiota associated with recurrent aphthous stomatitis ». *BMC microbiology* 16 (2016).

<https://doi.org/10.1186/s12866-016-0673-z>.

- Koray, M., B. Atalay, S. Akgul, F.-S. Oguz, G. Mumcu, et A. Saruhanoglu. « Relationship between salivary calprotectin levels and recurrent aphthous stomatitis : a preliminary study ». *Nigerian journal of clinical practice* 21, n° 3 (2018): 271- 75. https://doi.org/10.4103/njcp.njcp_23_17.
- Kunikullaya U., K., A. Kumar M., V. Ananthakrishnan, et G. Jaisri. « Stress as a cause of recurrent aphthous stomatitis and its correlation with salivary stress markers ». *The Chinese journal of physiology* 60, n° 4 (2017): 226- 30. <https://doi.org/10.4077/CJP.2017.BAF462>.
- Lawrence, L. M., A. Farquharson, R. S. Brown, et H. O. Vatanka. « Oral tissue irritants in toothpaste : a case report ». *Journal of clinical pediatric dentistry* 38, n° 1 (2013): 75- 78. <https://doi.org/10.17796/jcpd.38.1.511k57w46xx92597>.
- Lewkowicz, N., B. Kur, A. Kurnatowska, H. Tchorzewski, et P. Lewkowicz. « Expression of Th1/Th2/Th3/Th17-related genes in recurrent aphthous ulcers ». *Archivum immunologiae et therapiae experimentalis* 59, n° 5 (2011): 399- 406. <https://doi.org/10.1007/s00005-011-0134-1>.
- Linhartova, P. B., J. Janos, S. Slezakova, J. Bartova, J. Petanova, P. Kuklinek, A. Fassmann, L. Dusek, et L. I. Holla. « Recurrent aphthous stomatitis and gene variability in selected interleukins : a case–control study ». *European journal of oral sciences* 126, n° 6 (2018): 485- 92. <https://doi.org/10.1111/eos.12577>.
- Liu, C., Z. Zhou, G. Liu, Q. Wang, J. Chen, L. Wang, Y. Zhou, et al. « Efficacy and safety of dexamethasone ointment on recurrent aphthous ulceration ». *The American journal of medicine* 125, n° 3 (2012): 292- 301. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2011.09.011>.
- Ma, R., H. Chen, T. Zhou, X. Chen, C. Wang, Y. Chen, S. Rao, L. Ge, et M. Lin. « Effect of bedtime on recurrent aphthous stomatitis in college students ». *Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology* 119, n° 2 (2015): 196-201.e2. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2014.10.014>.
- Meiller, T. F., M. J. Kutcher, C. D. Overholser, C. Niehaus, L. G. DePaola, et M. A. Siegel. « Effect of an antimicrobial mouthrinse on recurrent aphthous ulcerations ». *Oral surgery, oral medicine, and oral pathology* 72, n° 4 (1991): 425- 29. [https://doi.org/10.1016/0030-4220\(91\)90553-o](https://doi.org/10.1016/0030-4220(91)90553-o).
- Meng, W., Y. Dong, J. Liu, Z. Wang, X. Zhong, R. Chen, H. Zhou, et al. « A clinical evaluation of amlexanox oral adhesive pellicles in the treatment of recurrent aphthous stomatitis and comparison with amlexanox oral tablets : a randomized, placebo controlled, blinded, multicenter clinical trial ». *Trials* 10, n° 1 (2009): 1- 7. <https://doi.org/10.1186/1745-6215-10-30>.
- Mimura, M. A. M., S. K. Hirota, N. N. Sugaya, J. A. Sanches, et D. A. Migliari. « Systemic treatment in

- severe cases of recurrent aphthous stomatitis : an open trial ». *Clinics (Sao Paulo, Brazil)* 64, n° 3 (2009): 193- 98. <https://doi.org/10.1590/S1807-59322009000300008>.
- Mohammad, R., E. Halboub, A. Mashlah, et H. Abou-Hamed. « Levels of salivary IgA in patients with minor recurrent aphthous stomatitis : a matched case-control study ». *Clinical oral investigations* 17, n° 3 (2013): 975- 80. <https://doi.org/10.1007/s00784-012-0785-2>.
- Najafi, S., M. Mohammadzadeh, A. Z. Bidoki, G. Meighani, S. Aslani, M. Mahmoudi, et N. Rezaei. « HLA-DRB and HLA-DQB allele and haplotype frequencies in iranian patients with recurrent aphthous stomatitis ». *Iranian journal of allergy, asthma and immunology*, 2016, 289- 95.
- Ofluoglu, D., S. Ergun, S. Warnakulasuriya, F. Namdar-Pekiner, et H. Tanyeri. « An evaluation of the efficacy of a topical gel with triester glycerol oxide (TGO) in the treatment of minor recurrent aphthous stomatitis in a Turkish cohort : a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial ». *Medicina oral, patología oral y cirugía bucal* 22, n° 2 (2017): e159- 66. <https://doi.org/10.4317/medoral.21469>.
- Öner, Ü., Ş. Özdemir, F. Öner, et N. Akdeniz. « Do heavy metals accumulated in saliva involve in the etiopathogenesis of recurrent aphthous stomatitis ? » *Biological trace element research* 198, n° 1 (2020): 46- 50. <https://doi.org/10.1007/s12011-020-02058-2>.
- Özler, G. S. « Zinc deficiency in patients with recurrent aphthous stomatitis : a pilot study ». *The journal of laryngology & otology* 128, n° 6 (2014): 531- 33. <https://doi.org/10.1017/S0022215114001078>.
- Ozyurt, K., A. Çelik, M. Sayarlioglu, E. Colgecen, R. Inci, T. Karakas, M. Kelles, et G. Y. Cetin. « Serum Th1, Th2 and Th17 cytokine profiles and alpha-enolase levels in recurrent aphthous stomatitis ». *Journal of oral pathology & medicine* 43, n° 9 (2014): 691- 95. <https://doi.org/10.1111/jop.12182>.
- Pakfetrat, A., A. Mansourian, F. Momen-Heravi, Z. Delavarian, J. Momen-Beitollahi, O. Khalilzadeh, et S. Basir-Shabestari. « Comparison of colchicine versus prednisolone in recurrent aphthous stomatitis : a double-blind randomized clinical trial ». *Clinical & investigative medicine* 33, n° 3 (2010): E189- 95. <https://doi.org/10.25011/cim.v33i3.13725>.
- Pärssinen, M., H. Jäsberg, J. J.W. Mikkonen, et A.M. Kullaa. « Oral mucosal pellicle as an immune protection against micro-organisms in patients with recurrent aphthous stomatitis : a hypothesis ». *Medical hypotheses* 146 (2021): 110449. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.110449>.
- Rattan, J., M. Schneider, N. Arber, M. Gorsky, et D. Dayan. « Sucralfate suspension as a treatment of recurrent aphthous stomatitis ». *Journal of internal medicine* 236, n° 3 (1994): 341- 43. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.1994.tb00805.x>.
- Riggio, M. P., A. Lennon, F. Ghodrathnama, et D. Wray. « Lack of association between Streptococcus

- oralis and recurrent aphthous stomatitis ». *Journal of oral pathology & medicine* 29, n° 1 (2000): 26- 32. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0714.2000.290105.x>.
- Sawair, F. A. « Does smoking really protect from recurrent aphthous stomatitis ? » *Therapeutics and clinical risk management* 6 (2010): 573- 77. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S15145>.
- Shao, Y., et H. Zhou. « Clinical evaluation of an oral mucoadhesive film containing chitosan for the treatment of recurrent aphthous stomatitis : a randomized, double-blind study ». *Journal of dermatological treatment* 31, n° 7 (2019): 739- 43. <https://doi.org/10.1080/09546634.2019.1610548>.
- Skaare, A. B., B. B. Herlofson, et P. Barkvoll. « Mouthrinses containing triclosan reduce the incidence of recurrent aphthous ulcers (RAU) ». *Journal of clinical periodontology* 23, n° 8 (1996): 778- 81. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.1996.tb00609.x>.
- Ślebioda, Z., E. Krawiecka, E. Szponar, et B. Dorocka-Bobkowska. « Evaluation of serum zinc levels in patients with recurrent aphthous stomatitis (RAS) ». *BMC oral health* 17 (2017). <https://doi.org/10.1186/s12903-017-0450-x>.
- Ślebioda, Z., E. Szponar, et A. Kowalska. « Etiopathogenesis of recurrent aphthous stomatitis and the role of immunologic aspects : literature review ». *Archivum immunologiae et therapiae experimentalis* 62, n° 3 (2014): 205- 15. <https://doi.org/10.1007/s00005-013-0261-y>.
- Subramanyam, R.V. « Occurrence of recurrent aphthous stomatitis only on lining mucosa and its relationship to smoking – a possible hypothesis ». *Medical hypotheses* 77, n° 2 (2011): 185- 87. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2011.04.006>.
- Sun, A., H.-M. Chen, S.-J. Cheng, Y.-P. Wang, J. Y.-F. Chang, Y.-C. Wu, et C.-P. Chiang. « Significant association of deficiencies of hemoglobin, iron, vitamin B12, and folic acid and high homocysteine level with recurrent aphthous stomatitis ». *Journal of oral pathology & medicine* 44, n° 4 (2015): 300- 305. <https://doi.org/10.1111/jop.12241>.
- Tarakji, B., K. Baroudi, et Y. Kharma. « The effect of dietary habits on the development of the recurrent aphthous stomatitis ». *Nigerian medical journal* 53, n° 1 (2012): 9- 11. <https://doi.org/10.4103/0300-1652.99822>.
- Taş, D. A., T. Yakar, H. Sakalli, et E. Serin. « Impact of Helicobacter pylori on the clinical course of recurrent aphthous stomatitis ». *Journal of oral pathology & medicine* 42, n° 1 (2013): 89- 94. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0714.2012.01197.x>.
- Vaillant, L., et A. Bernez. « Aptes et aphtoses ». In *EMC - traité de médecine AKOS*, [22-045-B-10] Elsevier Masson, , 2009.
- Vijayabala, G. S., A. N. Kalappanavar, R. G. Annigeri, R. Sudarshan, et S. S. Shettar. « Single application of topical doxycycline hyclate in the management of recurrent aphthous stomatitis ». *Oral*

- surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology* 116, n° 4 (2013): 440- 46.
<https://doi.org/10.1016/j.oooo.2013.06.015>.
- Wahba-Yahav, A. V. « Pentoxifylline in intractable recurrent aphthous stomatitis : an open trial ». *Journal of the American academy of dermatology* 33, n° 4 (1995): 680- 82.
[https://doi.org/10.1016/0190-9622\(95\)91310-6](https://doi.org/10.1016/0190-9622(95)91310-6).
- Weber, P., et F. Pascal. « Aphtes et aphtoses ». In *EMC - traité de médecine AKOS[1-0270]*. Elsevier Masson,, 2017.
- Yarom, N., K. Zelig, J. B. Epstein, et M. Gorsky. « The efficacy of minocycline mouth rinses on the symptoms associated with recurrent aphthous stomatitis : a randomized, double-blind, crossover study assessing different doses of oral rinse ». *Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology* 123, n° 6 (2017): 675- 79.
<https://doi.org/10.1016/j.oooo.2017.02.013>.
- Yasui, K., T. Kurata, M. Yashiro, M. Tsuge, S. Ohtsuki, et T. Morishima. « The effect of ascorbate on minor recurrent aphthous stomatitis ». *Acta paediatrica* 99, n° 3 (2010): 442- 45.
<https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2009.01628.x>.
- Zeng, Q., X. Shi, J. Yang, M. Yang, W. Zhao, X. Zhao, J. Shi, et H. Zhou. « The efficacy and safety of thalidomide on the recurrence interval of continuous recurrent aphthous ulceration : a randomized controlled clinical trial ». *Journal of oral pathology & medicine* 49, n° 4 (2020): 357- 64. <https://doi.org/10.1111/jop.12960>.
- Zhang, Z., Q. Zhang, Y. Xue, G. Chen, Z. Wu, et H. Fang. « Serum levels of total antioxidant status, nitric oxide and nitric oxide synthase in minor recurrent aphthous stomatitis patients ». *Medicine* 98, n° 3 (2019). <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000014039>.
- Zhou, Y., Q. Chen, W. Meng, L. Jiang, Z. Wang, J. Liu, M. Lin, et al. « Evaluation of penicillin G potassium troches in the treatment of minor recurrent aphthous ulceration in a Chinese cohort : a randomized, double-blinded, placebo and no-treatment–controlled, multicenter clinical trial ». *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontology* 109, n° 4 (2010): 561- 66. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2009.11.006>.

Table des figures

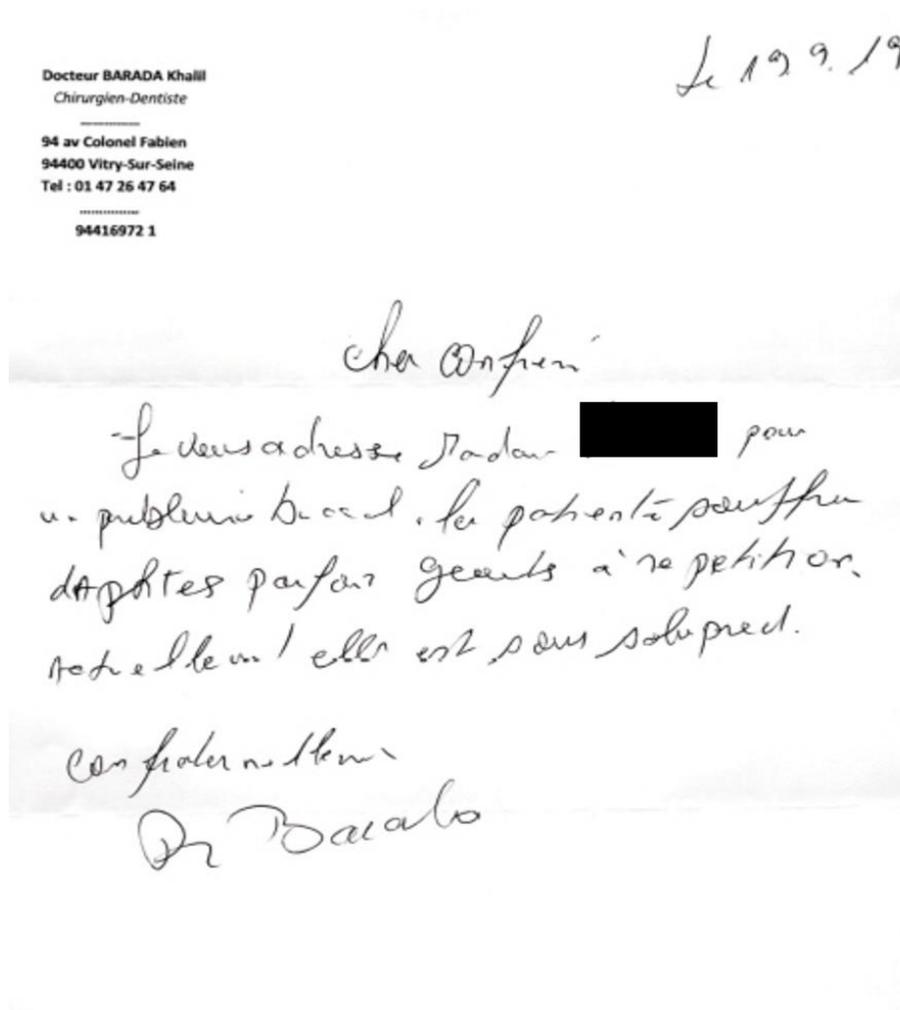
Figure 1 : 1 ^{re} consultation de dermatologie buccale : Face ventrale de la langue à droite : Une lésion aphteuse (3mm de diamètre) (fin de cycle).....	6
Figure 2 : 2 ^e consultation d'urgence : Ulcérations multiples (9 lésions aphteuses)	7
Figure 3 : Contrôle à 1 mois : Trois lésions aphteuses	8
Figure 4 : Contrôle à 1 an : Quatre lésions aphteuses.....	9
Figure 5 : Frise chronologique du cas de Mme L.....	10
Figure 6 : ABR mineure.....	14
Figure 7 : ABR majeure	14
Figure 8 : ABR herpétiforme.....	15
Figure 9 : Principales étiologies des ulcérations buccales selon leur nombre et leur mode d'évolution	16
Figure 10 : Coupe histologique de la muqueuse buccale saine	18
Figure 11 : Coupe histologique d'un aphte	20
Figure 12 : Coupe histologique phase pré-ulcéreuse.....	21
Figure 13 : Coupe histologique phase ulcéreuse.....	21
Figure 14 : Diagramme de sélection des articles pour les facteurs de risque et mécanismes biologiques des ABR	23
Figure 15 : Répartition des articles en fonction des facteurs de risque.....	24
Figure 16 : Facteurs de risque des ABR	24
Figure 17 : Répartition détaillée des articles au sein des facteurs de risque.....	25
Figure 18 : Ulcération traumatique (morsure).....	29
Figure 19 : Rôle de la kératinisation et du tabac dans les ABR	30
Figure 20 : Synthèse des facteurs de risque de l'ABR idiopathique et ses mécanismes.....	37
Figure 21 : Schéma des facteurs favorisants et défavorisants des ABR de Mme L.....	38
Figure 22 : Mécanisme de formation d'un aphte.....	39
Figure 23 : Diagramme de sélection des articles pour les traitements des ABR.....	47
Figure 24 : Répartition des articles par traitement.....	48
Figure 25 : Cibles thérapeutiques des traitements systémiques	49
Figure 26 : Synthèse des traitements sous forme d'un arbre décisionnel.....	67
Figure 27 : Rôle de la pellicule muqueuse.....	69

Table des tableaux

Tableau 1 : Classification des apthoses buccales récurrentes (ABR) adaptée selon les différentes sources	13
Tableau 2 : Phases des aphtes et leurs caractéristiques	20

Annexes

Annexe 1 : Courrier du chirurgien-dentiste :



Source : Dr Taïhi, 2021.

Annexe 2 : Bilan sanguin de Mme L. 24/10/2019

		Valeurs de référence		Antécédents
NUMERATION FORMULE SANGUINE <i>Pentra Dx Nexus Horiba</i>				
				18/01/2019
Hématies	4,12	T/l	3,80 à 5,40	4,12
Hémoglobine	12,5	g/dl	12,5 à 15,5	12,6
Hématocrite	37,6	%	37,0 à 47,0	37,4
V.G.M.	91	fl	82 à 98	91
C.C.M.H.	33,2	%	32,0 à 36,0	33,8
T.C.M.H.	30,3	pg	sup. à 27,0	30,7
LEUCOCYTES				
Polynucléaires neutrophiles	53,2	%	4,00 à 10,00	6,70
Polynucléaires éosinophiles	3,3	%	1 800 à 7 500	4053
Polynucléaires basophiles	1,2	%	inf. à 400	208
Lymphocytes	33,2	%	inf. à 200	80
Monocytes	9,1	%	1 000 à 4 500	1809
			200 à 1 000	549
PLAQUETTES	240	G/l	150 à 400	235

		Valeurs de référence		Antécédents
TRANSAMINASES S.G.P.T. <i>Méthode enzymatique sans PSP/IFCC (Roche)</i>				
	22	UI/l	inf. à 33	
TRANSAMINASES S.G.O.T. <i>Méthode enzymatique sans PSP/IFCC (Roche)</i>				
	24	UI/l	inf. à 32	
GAMMA-GLUTAMYL TRANSFERASE <i>Méthode enzymatique/SZASZ (Roche)</i>				
	20	UI/l	5 à 36	
PHOSPHATASES ALCALINES <i>Méthode colorimétrique/IFCC (Roche)</i>				
	93	UI/l	35 à 104	

		Valeurs de référence		Antécédents
FERRITINE* <i>ECLIA (Roche)</i>				
	104	ng/ml	13 à 150	

■ Vitamine A (Rétinol) – (HPLC)

•	486	µg/l	Valeurs de référence	{ 366–546
•	1,70	µmol/l		

■ Vitamine B1 (Thiamine) – (HPLC)

•	126	nmol/l	Valeurs de référence	67–200
---	-----	--------	----------------------	--------

■ Vitamine B2 (Riboflavine) – (HPLC)

		Valeurs de référence	
FAD (Flavine Adénine Dinucléotide) (forme active majoritaire (75%) de la vit. B2)	208	nmol/L	176–471
FMN (Flavine Adénine MonoNucléotide)	20,0	nmol/L	
Riboflavine libre	3,0	nmol/L	

■ Vitamine B6 (Phos. pyridoxal) – (HPLC)

•	106	nmol/l	Valeurs de référence	35–110
---	-----	--------	----------------------	--------

■ Vitamine C (Acide ascorbique) – (HPLC)

•	46	µmol/l	Valeurs de référence	26–85
---	----	--------	----------------------	-------

■ Zinc (ICP/MS)

		Valeurs de référence	
	677	µg/l	551–925
	10,4	µmol/l	8,4–14,2

Source : Dr Taihi, 2021.

Annexe 3 : Ordonnance réalisée lors de la 2^{ème} consultation :

1/ COLCHICINE 1mg (comprimé)

Prendre 1 comprimé par jour pendant 1 mois

2/ Solution pour Bain de bouche composé 500mL :

Préparation magistrale :

Paroex 40cc

Xylocaïne non adréniné 2% 5cc

Bicarbonate QSP 500mL

Bain de bouche à réaliser 8 à 10 fois par jour pendant 10 jours.

A maintenir au réfrigérateur.

Source : Dr Taihi, 2021.

Annexe 4 : Analyse sanguine à 18 mois post traitement à la Colchicine

		Valeurs de référence		Antécédents
NUMERATION FORMULE SANGUINE				
<i>Pentra Dx Nexus Horiba</i>				
Hématies	4,18	T/l	3,80 à 5,40	08/09/2020 3,93
Hémoglobine	12,5	g/dl	12,5 à 15,5	11,9
Hématocrite	36,0	%	37,0 à 47,0	35,4
V.G.M.	86	fl	82 à 98	90
C.C.M.H.	34,8	%	32,0 à 36,0	33,6
T.C.M.H.	30,0	pg	sup. à 27,0	30,3
LEUCOCYTES				
Polynucléaires neutrophiles	65,2	%	7,30 G/l 4760 /mm3	7,80 4664
Polynucléaires éosinophiles	2,7	%	197 /mm3	195
Polynucléaires basophiles	0,9	%	66 /mm3	78
Lymphocytes	23,9	%	1745 /mm3	2090
Monocytes	7,3	%	533 /mm3	772
PLAQUETTES	269	G/l	150 à 400	239
ESTIMATION DU DEBIT DE FILTRATION GLOMERULAIRE				
<i>soffé standardisé IDMS (Roche)</i>				
CREATININE	7,8	mg/l	5,0 à 9,0	08/09/2020 8,6
DFG (estimé par CKD-EPI)	69,0	umol/l	44,3 à 79,7	
	72,53	ml/min/1,73m ²		64,46
		Valeurs de référence		Antécédents
TRANSAMINASES S.G.P.T.	17	UI/l	inf. à 33	08/09/2020 18
<i>Méthode enzymatique sans PSP/IFCC (Roche)</i>				
TRANSAMINASES S.G.O.T.	22	UI/l	inf. à 32	08/09/2020 24
<i>Méthode enzymatique sans PSP/IFCC (Roche)</i>				
GAMMA-GLUTAMYL TRANSFERASE	13	UI/l	5 à 36	08/09/2020 16
<i>Méthode enzymatique/SZASZ (Roche)</i>				
PHOSPHATASES ALCALINES	108	UI/l	35 à 104	08/09/2020 103
<i>Méthode colorimétrique/IFCC (Roche)</i>				

		Valeurs de référence	Antécédents
FERRITINE* <i>ECLIA (Roche)</i>	63 ng/ml	13 à 150	08/09/2020 82

■ **Vitamine A (Rétinol) – (HPLC) #**

• 411 µg/l	Valeurs de référence	Historique
• 1,44 µmol/l	300–700	465 411
	1,05–2,45	
		<small> Date d'enregistrement 02/10/19 04/11/21 Date de prélèvement 01/10/19 04/11/21 08/10/20 </small>

■ **Vitamine B1 (Thiamine) – (LC MS/MS) #**

• 166 nmol/L	Valeurs de référence	Historique
	63–245	126 166
		<small> Date d'enregistrement 02/10/19 04/11/21 Date de prélèvement 01/10/19 04/11/21 inconnue </small>

■ **Vitamine B2 (Riboflavine) – (HPLC) #**

		Valeurs de référence	Antécédents du 01/10/19
FAD (Flavine Adénine Dinucléotide) (forme active majoritaire (75%) de la vit. B2)	233 nmol/L	171–471	258 nmol/L
FMN (Flavine Adénine MonoNucléotide)	26,0 nmol/L		20,0 nmol/L

■ **Vitamine B6 (Phos. pyridoxal) – (LC MS/MS) #**

• 83 nmol/L	Valeurs de référence	Historique
	42–145	106 83
		<small> Date d'enregistrement 02/10/19 04/11/21 Date de prélèvement 01/10/19 04/11/21 inconnue </small>

■ **Vitamine C (Acide ascorbique) – (HPLC) #**

• 29 µmol/l	Valeurs de référence	Historique
	26–85	46 29
		<small> Date d'enregistrement 02/10/19 04/11/21 Date de prélèvement 01/10/19 04/11/21 inconnue </small>

■ **Zinc (ICP/MS) #**

	Valeurs de référence
664 µg/l	503–1046
10,0 µmol/l	8,5–16,0

Source : Dr. Taihi, 2021.

Annexe 5 : Ordonnances réalisées lors du contrôle à 1 an :

Solupred 20mg, comprimé effervescent

Faire un bain de bouche avec 1 comprimé le matin et 1 le soir.

QSP 3 semaines. Ne pas avaler.

- NFS

- Bilan hépatique : ASAT, ALAT, PAL, GT,

- Vit. A+B1+B2+B6+B12+C, zinc, ferritine

Source : Dr Taihi, 2021.

Annexe 6 : Caractéristiques des articles précédemment cités dans la partie 4

Auteur(s) et année	Pathologie	Type d'étude	Échantillon	Pays de l'étude	Objectifs de l'étude	Durée d'inclusion dans l'étude	Temps de cicatrisation	Critères de jugement	Résultats	Conclusion
Zeng Q. et al (2020)	ABR mineure	Essai clinique contrôlé randomisé en double aveugle	60 patients <u>Groupe 1</u> : Thalidomide, 32 patients <u>Groupe 2</u> : Contrôle, prednisone, 28 patients	Chine	Thalidomide vs prednisone - efficacité - sûreté	Octobre 2017 à juillet 2018	1 mois après le traitement : 6,50 jours (groupe 1) contre 6,38 jours (groupe 2) 2 mois après le traitement : 5,90 jours (groupe 1) contre 4,95 jours (groupe 2)	Intervalle de récurrence Douleur (EN) Nombre d'aphtes Temps de cicatrisation	- Intervalle de récurrence : augmentation 2 mois après le traitement (groupe 1) - Douleur (EN) : Pas de différence - Nombre d'aphtes : pas de différence - Temps de cicatrisation : pas de différence	Efficacité similaire des deux médicaments Thalidomide plus efficace dans le temps

Auteur(s) et année	Pathologie	Type d'étude	Échantillon	Pays de l'étude	Objectifs de l'étude	Durée d'inclusion dans l'étude	Temps de cicatrisation	Critères de jugement	Résultats	Conclusion
		Essai clinique contrôlé randomisé en double aveugle	72 patients, (6 abandons, 66 patients au final) <u>Groupe 1 :</u> Film contenant du chitosan, 34 patients <u>Groupe 2 :</u> Placebo, 32 patients	Chine	Film mucoadhésif oral avec chitosane vs placebo - efficacité - sécurité	6 jours	Non renseigné (NR)	Taille des aphtes Douleur (EVA)	Shao Y. et Zhou H. (2019) ²⁰⁸	ABR mineure
Arafa M. G. et al (2018)	ABR mixte	Essai clinique contrôlé randomisé en double aveugle	24 patients <u>Groupe 1 :</u> Extrait de propolis dans les films mucoadhésifs niosomaux, 12	Égypte	NR	3 mois	NR	Durée d'adhérence du film Taille Temps de cicatrisation Douleur	- Durée d'adhérence du film : Pas de différence - Taille : réduction après	Amélioration de tous les paramètres avec la propolis en film

²⁰⁸ Shao et Zhou, « Clinical evaluation of an oral mucoadhesive film containing chitosan for the treatment of recurrent aphthous stomatitis : a randomized, double-blind study ».

Auteur(s) et année	Pathologie	Type d'étude	Échantillon	Pays de l'étude	Objectifs de l'étude	Durée d'inclusion dans l'étude	Temps de cicatrisation	Critères de jugement	Résultats	Conclusion
			patients <u>Groupe 2 :</u> Placebo, 12 patients						1 à 2 jours de traitement (groupe 1) - Temps de cicatrisation : réduction groupe 1 - Douleur : réduction groupe 1	
Ofluoglu D. et al (2017)	ABR mineure	Essai clinique contrôlé randomisé en double aveugle	180 patients (20 ont abandonné donc 160 au total) <u>Groupe TA à 0,1% :</u> 53 patients <u>Groupe TGO :</u> 56 patients	Turquie	Gel topique de tri-ester de glycérol oxydé (TGO) vs pommade TA vs placebo - efficacité	NR	NR	Douleur (EVA) Taille	- Douleur : réduction groupe TGO aux jours 2, 4 et 6 - Taille : réduction groupe TGO aux jours 4 et 6	Gel TGO efficace, facile à utiliser, sans goût désagréable et sans effets indésirables locaux ou systémiques

Auteur(s) et année	Pathologie	Type d'étude	Échantillon	Pays de l'étude	Objectifs de l'étude	Durée d'inclusion dans l'étude	Temps de cicatrisation	Critères de jugement	Résultats	Conclusion
			<u>Groupe placebo</u> : 51 patients							
Yarom N. et al (2017)	ABR mineure	Essai clinique contrôlé randomisé en double aveugle	29 patients, 14 patients ont complété l'étude jusqu'au bout 1er épisode d'ABR : minocycline 0,2% Épisode suivant : minocycline 0,5%	Israël	Minocycline 0,2% vs 0,5% en bain de bouche - potentiel	18 mois	6,85 jours (0,2%) contre 5,64 jours (0,5%) basé sur les questionnaires remplis par les participants	Intensité de la douleur (EVA) Nombre de jours avec douleurs	- EVA : réduction avec 0,5% au 2 ^{ème} jour de traitement - Durée des aphtes : réduction avec à 0,5%	Meilleure efficacité de la solution de minocycline à 0,5% comparé à la solution à 0,2% Traitement sûr et efficace
El Khouli A. M. et El-Gendy E. A.	ABR mineure	Essai clinique contrôlé randomisé	50 patients <u>Groupe traité</u> : oméga 3 1000mg 3 fois	Égypte	Oméga 3 systémique vs contrôle - Effets	Avril 2012 à mai 2013	NR	Nombre de nouveaux aphtes Douleur (EVA)	Différence entre les 2 groupes à partir du 3 ^{ème} mois sur tous	Effets bénéfiques de l'oméga-3 Sûr, efficace,

Auteur(s) et année	Pathologie	Type d'étude	Échantillon	Pays de l'étude	Objectifs de l'étude	Durée d'inclusion dans l'étude	Temps de cicatrisation	Critères de jugement	Résultats	Conclusion
(2014)		en double aveugle	par jour pendant 6 mois, 25 patients <u>Groupe contrôle</u> : 25 patients		- Qualité de vie			Durée des épisodes Qualité de vie (OHPI-14)	les paramètres avec amélioration pour le groupe traité	moins coûteux
Bhalang K. et al (2013)	ABR mineure	Essai clinique contrôlé randomisé en double aveugle	180 patients <u>Groupe 1</u> : 0,1% de TA <u>Groupe 2</u> : 0,5% d'acémannane dans du carbopol <u>Groupe 3</u> : Carbopol pur (placebo) 17 patients ont reçu les 3	Thaïlande	Acémannane vs TA vs placebo topique - potentiel de réaction allergique - effets locaux et systémiques - efficacité	NR	NR	Taille Douleur (EVA)	- Taille : réduction (1 et 2) - Douleur : réduction à partir de J2 (groupe 1)	TA à 0,1% plus efficace. Acémannane réduit la taille des aphtes est une alternative sans stéroïdes

Auteur(s) et année	Pathologie	Type d'étude	Échantillon	Pays de l'étude	Objectifs de l'étude	Durée d'inclusion dans l'étude	Temps de cicatrisation	Critères de jugement	Résultats	Conclusion
			traitements							
Bhat S. et Sujatha D. (2013)	ABR mineure	Essai clinique contrôlé randomisé en double aveugle	100 patients <u>Groupe 1 :</u> 5% amlexanox, 50 patients <u>Groupe 2 :</u> Placebo, 50 patients	Inde	Amlexanox à 5% topique vs placebo - efficacité - sécurité - taux de récurrence sur un an	1 an	NR	Nombre Taille Douleur (EVA) Érythème Exsudation	Réduction de tous les paramètres Incidence des récurrences réduite jusqu'au 6 ^{ème} mois après traitement, puis remontée légère	Rôle significatif de l'amlexanox 5% pendant 6 jours dans le traitement des ABR mineures
Vijayabala G. S. et al (2013)	ABR mineure	Essai clinique contrôlé randomisé en double aveugle	50 patients <u>Groupe A :</u> comprimés d'hydrate de doxycycline en poudre topique, 25 patients <u>Groupe B :</u>	Inde	Doxycycline topique en une seule application vs placebo - efficacité	NR	3,7 +/- 1,3 jours (A) contre 5,3 +/- 1,2 jours (B) Significatif	Douleur (EVA) Temps de cicatrisation	- Douleur : réduction (A) - Temps de cicatrisation : réduction groupe A	Traitement efficace et rentable Une seule application a permis de réduire la douleur et d'accélérer la

Auteur(s) et année	Pathologie	Type d'étude	Échantillon	Pays de l'étude	Objectifs de l'étude	Durée d'inclusion dans l'étude	Temps de cicatrisation	Critères de jugement	Résultats	Conclusion
			placebo, 25 patients							guérison
Jiang X.- W. et al (2013)	ABR mineure	Essai clinique contrôlé randomisé en double aveugle	87 patients (3 abandons) <u>Groupe berbérine</u> : 42 patients <u>Groupe placebo</u> : 42 patients	Chine	Gélatine de berbérine vs placebo topique - efficacité - sécurité	NR	NR	Douleur (EVA) Taille de l'aphte Degré de l'érythème et d'exsudation	- Douleur et taille : réduction à J2 dans le groupe traité - Érythème et exsudation : réduction à J4	Réduit l'intensité de la douleur et promeut la cicatrisation de l'aphte avec des risques minimes
Jiang X.- W. et al (2013)	ABR mineure	Essai clinique contrôlé randomisé en double aveugle	134 patients (5 abandons, donc 129 patients au total) <u>Groupe A</u> : DS + bFGF, 32 patients <u>Groupe B</u> : DS,	Chine	Diosmectite (DS) vs facteur de croissance basique des fibroblastes (bFGF) vs placebo - efficacité	NR	NR	Douleur (EVA) Taille	- Douleur : réduction à partir de J3 (A) - Taille : réduction à J2, J4 et J6 (A)	Efficace pour soulager la douleur et favoriser la guérison sans effets secondaires importants

Auteur(s) et année	Pathologie	Type d'étude	Échantillon	Pays de l'étude	Objectifs de l'étude	Durée d'inclusion dans l'étude	Temps de cicatrisation	Critères de jugement	Résultats	Conclusion
			35 patients <u>Groupe C :</u> bFGF, 32 patients <u>Groupe D :</u> placebo, 30 patients							
Liu C. et al (2012)	ABR mineure	Essai clinique contrôlé randomisé en double aveugle	240 patients (9 abandons, 231 patients au total) <u>Groupe 1 :</u> tube de 5g contenant 5 mg de dexaméthasone, 120 patients <u>Groupe 2 :</u> placebo, 120 patients	Chine	Dexaméthasone en pommade vs placebo - efficacité - innocuité	1 ^{er} mars 2009 au 30 avril 2010	NR	Taille des aphtes Douleur (EN) Durée des aphtes Taux de cicatrisation	- Taille des aphtes : réduction groupe 1 - Douleur (EN) : réduction (groupe 1) - Durée des aphtes : Réduction (groupe 1) - Taux de cicatrisation :	Traitement efficace et sûr

Auteur(s) et année	Pathologie	Type d'étude	Échantillon	Pays de l'étude	Objectifs de l'étude	Durée d'inclusion dans l'étude	Temps de cicatrisation	Critères de jugement	Résultats	Conclusion
									meilleur (groupe 1)	
Femiano F. et al (2010)	ABR mineure	Essai clinique contrôlé randomisé en double aveugle	60 patients <u>Groupe A :</u> prednisolone, 20 patients <u>Groupe B :</u> montélukast 20 patients <u>Groupe C :</u> placebo, 20 patients	Italie	Prednisolone systématique vs montélukast systémique vs placebo - efficacité - tolérance - innocuité	NR	4-5 jours (A) 6-8 jours (B) 10-12 jours (C)	Nombre de lésions Douleur (EVA) Cicatrisation	- Nombre de lésions : réduction similaire pendant le traitement et 2 mois après (A et B) - Douleur : réduction dans les 2-3 jours (A), 3-4 jours (B), 4-5 jours (C) - Cicatrisation : 4-5 jours (A), 6-8 jours (B), 10-	Efficacité similaire entre la prednisolone et le montélukast systémique. Le montélukast est mieux toléré et ne nécessitait pas de réduction de la dose.

Auteur(s) et année	Pathologie	Type d'étude	Échantillon	Pays de l'étude	Objectifs de l'étude	Durée d'inclusion dans l'étude	Temps de cicatrisation	Critères de jugement	Résultats	Conclusion
									12 jours (C)	
Pakfetrat A. et al (2010)	ABR mixte	Essai clinique contrôlé randomisé en double aveugle	34 patients <u>Groupe 1</u> : 0,5mg/j de colchicine, 17 patients <u>Groupe 2</u> : 5 mg/j de prednisolone, 17 patients	Iran	Prednisolone 5mg/j vs colchicine 0,5mg/j - efficacité	9 mois	NR	Douleur (EVA) Nombre aphtes Taille aphtes	- Douleur : pas de différence - Nombre aphtes : Pas de différence	Efficacité similaire, avec moins d'effets secondaires pour la prednisolone
Zhou Y. et al (2010)	ABR mineure	Essai clinique contrôlé randomisé en double aveugle	263 patients (5 abandons donc 258 patients) <u>Groupe 1</u> : pénicilline G, 86 patients <u>Groupe 2</u> : placebo, 88 patients	Chine	50 mg de pénicilline G potassium vs placebo - efficacité - sécurité	NR	NR	Taille de l'aphte Douleur (EVA)	- Taille : Réduction aux jours 3, 4, 5 et 6 (groupe 1) - Douleur : réduction aux jours 3, 4, 5 et 6 (groupe 1)	Réduit la taille de l'aphte et la douleur avec peu d'effets indésirables

Auteur(s) et année	Pathologie	Type d'étude	Échantillon	Pays de l'étude	Objectifs de l'étude	Durée d'inclusion dans l'étude	Temps de cicatrisation	Critères de jugement	Résultats	Conclusion
			Groupe 3 : pas de traitement, 84 patients							
De Abreu M. A. M. M. et al (2009)	ABR mixte	Essai clinique contrôlé randomisé partiellement en aveugle	66 patients Groupe 1 : clofazimine, 23 patients Groupe 2 : colchicine, 23 patients Groupe 3 : placebo, 20 patients	Brésil	Clofazimine vs colchicine vs placebo - sûreté - tolérance - effets	2000 à 2003	NR	Présence/absence aphtes Nombre Taille Durée de l'épisode Douleur (EVS) Intervalle entre deux épisodes	Amélioration dans le groupe clofazimine pour les paramètres étudiés, 17 à 44% des patients n'avaient plus d'épisodes aphteux.	Efficace dans la prévention des ABR et dans l'amélioration des symptômes.
Mimura M. A. M. et Al (2009)	ABR sévère	Essai clinique ouvert	27 patients (6 ont arrêté en cours de traitement, 21 patients au final)	Brésil	Thalidomide vs dapsonne vs colchicine vs pentoxifylline - efficacité	2002 à 2005	NR	Récurrence Symptomatologie Nombre Temps de guérison Effets	Amélioration des symptômes pendant toute la période de traitement avec tous les	La thalidomide est plus efficace et mieux tolérée

Auteur(s) et année	Pathologie	Type d'étude	Échantillon	Pays de l'étude	Objectifs de l'étude	Durée d'inclusion dans l'étude	Temps de cicatrisation	Critères de jugement	Résultats	Conclusion
			<u>Thalidomide</u> : 8 patients <u>Dapsone</u> : 9 patients <u>Pentoxifylline</u> : 5 patients <u>Colchicine</u> : 10 patients					indésirables éventuels	traitements	
Meng W. et Al (2009)	ABR mineure	Essai clinique contrôlé randomisé en double aveugle	216 patients (3 exclus, non suivis des instructions, 213 patients au total) <u>Groupe amlexanox</u> : 108 patients <u>Groupe placebo</u> : 105 patients	Chine	Péllicules adhésives orales d'amlexanox vs placebo Comparaison aux comprimés adhésifs - efficacité - sûreté - confort - commodité	NR	NR	Taille de l'aphte Douleur (EVA)	- Taille : Réduction groupe traité - Douleur : Réduction groupe traité	Traitement efficace et sûr Meilleur confort avec les pellicules que les comprimés.

Auteur(s) et année	Pathologie	Type d'étude	Échantillon	Pays de l'étude	Objectifs de l'étude	Durée d'inclusion dans l'étude	Temps de cicatrisation	Critères de jugement	Résultats	Conclusion
Gorsky M. et al (2008)	ABR mineure	Essai clinique contrôlé randomisé en double aveugle	54 patients, 21 patients n'ont pas complété l'étude jusqu'au bout <u>Groupe minocycline</u> : 18 patients <u>Groupe placebo</u> : 15 patients	Israël	Bain de bouche topique à base de minocycline vs placebo - effets	Janvier 2000 à décembre 2001	NR	Douleur (EVA) Nombre de jours avec douleurs	- Score moyen de douleur : 1,1 (groupe traité) contre 4,9 (groupe contrôle) au 5 ^{ème} jour	Le bain de bouche de minocycline réduit les douleurs causées par les aphtes
Gorsky M. et al (2007)	ABR mineure	Essai clinique contrôlé randomisé, croisé et en double aveugle	17 patients, 1 abandon donc 16 patients au total <u>Groupe 1</u> : 0,2 % de solution aqueuse de minocycline <u>Groupe 2</u> : 0,25	Israël	Bain de bouche de minocycline vs tétracycline - efficacité - sévérité - durée de la douleur - durée des aphtes	Janvier 2003 à décembre 2004	NR	Douleur (EVA) Durée des aphtes en jours Apparition d'aphtes pendant le traitement Effets secondaires	- Douleur : réduction groupe 1 à partir du 2 ^{ème} jour - Durée des aphtes : Réduction groupe 1	Les bains de bouche à la minocycline sont plus efficaces que ceux à la tétracycline pour la gestion de

Auteur(s) et année	Pathologie	Type d'étude	Échantillon	Pays de l'étude	Objectifs de l'étude	Durée d'inclusion dans l'étude	Temps de cicatrisation	Critères de jugement	Résultats	Conclusion
			% de solution aqueuse de tétracycline						- Apparition d'aphtes pendant le traitement : chez 2 patients (groupe 1) contre 8 patients (groupe 2)	l'ABR
Femiano F., Gombos F., Scully C. (2003)	ABR mineure	Essai clinique contrôlé randomisé en double aveugle	30 patients <u>Groupe A</u> : sulodexide, 10 patients <u>Groupe B</u> : Prednisolone, 10 patients <u>Groupe C</u> : contrôle, 10 patients	Italie	Sulodexide en systémique vs prednisone systémique - efficacité	5 mois	7/8 jours pour le sulodexide contre 4-5 jours pour la prednisone	Réduction douleur (EVA) en jours Epithérialisation de l'aphte Nombre d'aphtes Effets indésirables éventuels	- Réduction douleur : 4 jours (A), 2-3 jours (B), 4-5 jours (C) - Epithérialisation : 7/8 jours (A), 4-5 jours (B), 10-11 jours (C) - Nombre	Sulodexide moins efficace que la prednisone en systématique mais moins d'effets indésirables

Auteur(s) et année	Pathologie	Type d'étude	Échantillon	Pays de l'étude	Objectifs de l'étude	Durée d'inclusion dans l'étude	Temps de cicatrisation	Critères de jugement	Résultats	Conclusion
									aphtes : réduction groupes A et B durant le traitement, encore moins après le traitement (groupe A)	
Kerr A. R. et al (2003)	ABR mineure	Essai clinique contrôlé randomisé en double aveugle	110 patients (10 abandons donc 100 patients) <u>Groupe 1 :</u> pénicilline G, 31 patients <u>Groupe 2 :</u> placebo, 33 patients <u>Groupe 3 :</u> pas	États-Unis	50mg de pénicilline G potassique vs placebo - efficacité - sécurité	NR	NR	Taille de l'aphte Douleur (EVA) Cicatrisation complète de l'aphte	- Cicatrisation complète : taux plus élevé groupe 1 à J4, 5 et 6 - Taille : diminution (groupe 1) Douleur : diminution (groupe 1)	La pénicilline G topique réduit le temps de guérison et soulage la douleur

Auteur(s) et année	Pathologie	Type d'étude	Échantillon	Pays de l'étude	Objectifs de l'étude	Durée d'inclusion dans l'étude	Temps de cicatrisation	Critères de jugement	Résultats	Conclusion
			de traitement, 36 patients							
Khandwala A. et al (1997)	ABR mineure	Essai clinique contrôlé randomisé en double aveugle	1335 patients sur 4 études <u>Étude 102</u> : 5% amlexanox 81 patients, 1% amlexanox 79 patients, placebo 42 patients <u>Étude 106</u> : 5% amlexanox 60 patients, placebo 59 patients et contrôle 62 patients <u>Étude 107</u> : 5% amlexanox 211	États-Unis	Amlexanox - activité	NR	Étude 106 : jours 4 à 8 Étude 108 : jours 3 à 8	Taille de l'aphte Douleur (EVA)	- Étude 102 : réduction de la taille de l'aphte (1% et 5% d'amlexanox) Amélioration de l'érythème au jour 3 et de la douleur au jour 5 de (amlexanox 5%) - Études 106, 107 et 108 : réduction taille et douleur chez les sujets traités	Traitement efficace et sûr

Auteur(s) et année	Pathologie	Type d'étude	Échantillon	Pays de l'étude	Objectifs de l'étude	Durée d'inclusion dans l'étude	Temps de cicatrisation	Critères de jugement	Résultats	Conclusion
			patients, et placebo 213 patients <u>Étude 108</u> : 5% amlexanox 197 patients, placebo 198 patients et contrôle 133 patients							
Ylikontiola L. et al (1997)	ABR mineure	Essai clinique contrôlé randomisé en double aveugle	31 patients <u>Groupe 1</u> : 150mg de doxymycine et 1ml de solution de chlorure de sodium à 0,9%, 15 patients <u>Groupe 2</u> : placebo, 16	Finlande	Doxymycine locale vs placebo - effets	NR	NR	Douleur (EVA)	- Douleur : réduction à J2 et les 5 jours d'après (groupe 1)	Soulagement de la douleur pendant 6 jours après une seule application du traitement

Auteur(s) et année	Pathologie	Type d'étude	Échantillon	Pays de l'étude	Objectifs de l'étude	Durée d'inclusion dans l'étude	Temps de cicatrisation	Critères de jugement	Résultats	Conclusion
			patients							
Skaare A. B., Herlofson B. B., Barkvoll P. (1996)	ABR mineure	Essai clinique contrôlé randomisé en double aveugle	30 patients <u>Groupe A :</u> triclosan, 78g/kg éthanol 4g/kg de sulfate de zinc <u>Groupe B :</u> triclosan, 156g/kg d'éthanol 4g/kg de sulfate de zinc <u>Groupe C :</u> triclosan, propylène glycol <u>Groupe D :</u> contrôle	Norvège	Triclosan vs contrôle - effets anti-inflammatoires - effets analgésiques - influence des agents solubilisants	8 mois	NR	Nombre de nouveaux aphtes Douleur (EVS)	- Nombre d'aphtes : réduction (A, B et C) - Douleur : réduction (A et B)	Réduction du nombre d'aphtes Effets anti-inflammatoires, analgésiques et antibactériens
Wahba-	ABR	Essai	6 patients	Israël	Pentoxifylline	3 mois	NR	Nombre	- Nombre	Traitement

Auteur(s) et année	Pathologie	Type d'étude	Échantillon	Pays de l'étude	Objectifs de l'étude	Durée d'inclusion dans l'étude	Temps de cicatrisation	Critères de jugement	Résultats	Conclusion
Yahav A. V. (1995)	sévère	clinique ouvert	400 mg de pentoxifylline 3 fois par jours pendant 1 mois		- expérience de l'auteur			d'aphtes apparus	d'aphtes : réduction de 3,05 +/- 0,37 à 1,69 +/- 0,51 durant le mois de traitement jusqu'à 0,20 +/- 0,23 à la fin du traitement	efficace avec une rémission à long terme de l'ABR sans prise continue
Rattan J. et al (1994)	ABR mixte	Essai clinique contrôlé randomisé, croisé et en double aveugle	21 patients <u>Groupe sucralfate :</u> 7 patients <u>Groupe placebo :</u> 7 patients <u>Groupe anti-acide :</u> 7 patients	Israël	Sucralfate topique vs placebo vs anti-acide - efficacité	2 ans	Groupe sucralfate : 0 à 7 jours pour 16 patients contre 8-14 jours 4 patients	Soulagement de la douleur Diminution du temps de cicatrisation Augmentation du temps de rémission	- Temps de cicatrisation : réduction pour 80% des patients (groupe sucralfate) - Douleur : réduction pour 80% des patients	Effet bénéfique du sucralfate topique sur les symptômes à court terme et à long terme

Auteur(s) et année	Pathologie	Type d'étude	Échantillon	Pays de l'étude	Objectifs de l'étude	Durée d'inclusion dans l'étude	Temps de cicatrisation	Critères de jugement	Résultats	Conclusion
									(groupe sucralfate)	
Greer R. O. et al (1993)	ABR mineure	Essai clinique contrôlé randomisé en double aveugle	32 patients <u>Groupe 1 :</u> amlexanox 5% <u>Groupe 2 :</u> placebo	États-Unis	Amlexanox 5% vs placebo - tolérance - efficacité	4 jours	NR	Taille Douleur (EVA) Érythème Amélioration globale du patient	- Taille : réduction significative à J3 (groupe 1) - Douleur : pas de différence - Érythème : réduction groupe 1 - Amélioration globale : 89% (groupe 1) contre 50% (groupe 2-	Traitement efficace dans la réduction de l'érythème, douleur et taille de la lésion. Pas d'effets secondaires rapportés
Collier P.M. et al (1992)	ABR mixte	Essai clinique contrôlé	22 patients <u>Groupe 5-ASA</u> <u>5% en crème :</u>	Royaume-Uni	Acide 5-aminosalicylique (5-ASA) vs	NR	Groupe traité : 7 jours	Nombre d'aphtes Durée des	- Douleur : Réduction 59% groupe traité	Traitement sûr et efficace

Auteur(s) et année	Pathologie	Type d'étude	Échantillon	Pays de l'étude	Objectifs de l'étude	Durée d'inclusion dans l'étude	Temps de cicatrisation	Critères de jugement	Résultats	Conclusion
		randomisé en double aveugle	11 patients <u>Groupe placebo</u> : 11 patients		placebo - résultats		Groupe placebo : 11 jours	épisodes Douleur (EVA) Difficulté à s'alimenter	- Durée des aphtes : 7 jours contre 11 jours - Difficulté à s'alimenter : réduction groupe traité	
Meiller T. F. et al (1991)	ABR mineures	Essai clinique contrôlé randomisé en double aveugle	106 patients (10 abandons, 96 au total) <u>Bain de bouche antiseptique</u> <u>Listerine</u> : 50 patients <u>Bain de bouche hydroalcoolique à 5%</u> : 46 patients	États-Unis	Antiseptique (Listérine) en bain de bouche vs un groupe contrôle - Comparaison fréquence, durée et gravité	6 mois	NR	Nombre de nouveaux aphtes Durée Douleur (EVA)	- Nombre de nouveaux aphtes : Pas de différence - Durée : Pas de différence - Sévérité de la douleur : Pas de différence	Effets similaires

Auteur(s) et année	Pathologie	Type d'étude	Échantillon	Pays de l'étude	Objectifs de l'étude	Durée d'inclusion dans l'étude	Temps de cicatrisation	Critères de jugement	Résultats	Conclusion
Henricsson V., Axéll T. (1985)	ABR mixte	Essai clinique contrôlé randomisé en double aveugle croisé	57 patients (13 abandons, 44 patients au final) <u>Groupe 1</u> : auréomycine 0,25g en bain de bouche, 16 patients <u>Groupe 2</u> : bain de bouche contrôle, 14 patients <u>Groupe 3</u> : Zendium pH 5,9, 15 patients <u>Groupe 4</u> : dentifrice contrôle pH	Suède	Chlortétracycline vs contrôle + rôle dentifrice Zendium à différents pH - efficacité thérapeutique	NR	NR	Nombre de jours avec aphtes ou présence de douleur	- Douleur et nombre aphtes : Réduction dans les groupes traités à l'auréomycine vs pH 6,8 vs pH 6,3	Traitement local efficace du bain de bouche à l'auréomycine Pas de différence entre le groupe traité au Zendium et le groupe placebo.

Auteur(s) et année	Pathologie	Type d'étude	Échantillon	Pays de l'étude	Objectifs de l'étude	Durée d'inclusion dans l'étude	Temps de cicatrisation	Critères de jugement	Résultats	Conclusion
			6,4, 12 patients Étude en cross-over, puis Zendium pH de 6,5 et 6,8							
Browne R. M. et al (1968)	ABR sévère	Essai clinique contrôlé randomisé en double aveugle	26 patients <u>Groupe A</u> : Orabase <u>Groupe B</u> : 0,1 % de TA dans l'orabase <u>Groupe C</u> : 0,1 % de TA dans une base aqueuse	Royaume-Uni	NR	NR	NR	Nombre d'aphte Durée des épisodes Nombre total de jours avec aphtes Nombre de jours avec des aphtes sévères	- Nombre d'aphte : légère réduction (B et C), légère augmentation (A) - Durée des épisodes : réduction dans les 3 groupes, surtout B - Nombre total de jours avec aphtes : réduction B et	Amélioration avec TA et plus bénéfique lorsqu'il est appliqué en orabase que lorsqu'il est appliqué en base aqueuse.

Auteur(s) et année	Pathologie	Type d'étude	Échantillon	Pays de l'étude	Objectifs de l'étude	Durée d'inclusion dans l'étude	Temps de cicatrisation	Critères de jugement	Résultats	Conclusion
									C, plus importante avec B - Nombre de jours avec des aphtes sévères : réduction B et C, plus importante avec B	

Source : Auteur, 2021.

Annexe 7 : Les traitements locaux

Traitements	Posologies	Effets secondaires principaux
Anesthésiques	À appliquer sur la lésion avant les repas Renouveler l'opération plusieurs fois par jour	Réaction allergique
Antibiotiques	En gel ou bain de bouche à réaliser pendant 1 minute, 4 fois par jour durant 4 jours	Réaction allergique Bouffées de chaleur
Antiseptiques	Bain de bouche 3 fois par jour après le brossage des dents	Coloration des dents et de la langue en cas d'utilisation prolongée Modification du goût
Amlexanox	4 fois par jour dès les premiers prodromes	Picotements
Cautérisation	À appliquer directement sur la lésion pendant quelques secondes	Réactions cutanéomuqueuses Tatouages
Corticostéroïdes	Bain de bouche 3 fois par jour après le brossage des dents Ou en gel à appliquer directement sur la lésion	Atrophie de la muqueuse orale Candidose
Laser	À appliquer directement sur la lésion	
Pansements isolants	À appliquer sur la lésion plusieurs fois par jours à distance des repas	
Plantes médicinales	En gel ou en bain de bouche	

Source : Auteur, 2021.

Annexe 8 : Les traitements systémiques

Traitements	Posologies	Effets secondaires principaux
Antibiotiques	5 fois par jour pendant 5 jours	Résistance des bactéries
Colchicine	0,5 mg par jour 3 fois par jour	Troubles gastro-intestinaux (diarrhée, vomissement, nausée) Anomalie de la NFS
Corticostéroïdes	25 mg/j Diminution progressive de la dose	Troubles digestifs Immunodépression

		Hypertension artérielle
Oméga 3	0,5 à 1,8 g/j	
Pentoxifylline	400 mg 3 fois par jour pendant 1 mois	Troubles digestifs
Dapsone	100 mg par jour	Anémie hémolytique Méthémoglobinémie
Thalidomide	100-200 mg par jour pendant 1 mois avec réduction progressive	Troubles digestifs
Vitamines	1 mg de B12 par jour pendant 6 mois 2000 mg/m ² / jour de vitamine C pendant 3 mois	

Source : Auteur, 2021.

Vu, le Directeur de thèse

Vu, le Doyen de l'UFR d'Odontologie

Docteur Ihsène TAÏHI

Professeur Louis MAMAN

Vu, le Président d'Université de Paris

Professeur Christine CLERICI

Pour le Président et par délégation,

Le Doyen Louis MAMAN

Étiopathogénie et traitement des aphtoses buccales récurrentes idiopathiques : qu'en est-il de nos jours ?

Silvy Diep. Étiopathogénie et traitement des aphtoses buccales récurrentes idiopathiques : qu'en est-il de nos jours ? 2021. 114 P.: ill., graph., tabl. Réf. bibliographiques p. 73-80.

Sous la direction de Mme le Docteur Ihsène Taihi

Université de Paris
UFR d'Odontologie - Montrouge
1, rue Maurice Arnoux - 92120 Montrouge