



HAL
open science

Aphte et conseils à l'officine

Julien Baussard

► **To cite this version:**

| Julien Baussard. Aphte et conseils à l'officine. Sciences pharmaceutiques. 2023. dumas-04227415

HAL Id: dumas-04227415

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04227415>

Submitted on 3 Oct 2023

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.

UNIVERSITE DE ROUEN NORMANDIE
UFR SANTE – Département PHARMACIE

Année : 2023

N°

THESE

Pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN
PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 25 janvier 2023

Par *BAUSSARD Julien*

Née le 28 septembre 1996 à Mont-Saint-Aignan

Apte et conseils à l'officine

Président du jury : Madame Isabelle DUBUS,
Enseignant-chercheur universitaire

Membres du jury : Monsieur Mikaël DAOUPHARS,
Enseignant-chercheur PAU-PH

Madame Delphine MALO,
Pharmacien titulaire d'officine

REMERCIEMENTS

À Madame la professeure DUBUS Isabelle, ma directrice de thèse et présidente de mon jury

Merci d'avoir supervisé ma thèse, et d'avoir continué d'accepter de suivre mon travail malgré le temps que cela a pu me mettre. Vos conseils m'ont permis de structurer et d'achever ce long travail concluant ainsi ma vie universitaire.

À Madame le docteur en pharmacie MALO Delphine

Merci pour tous ce que vous avez fait pour moi, pour l'apprentissage du métier qui est le mien maintenant et de votre aide précieuse pour la rédaction de cette thèse.

À Monsieur le docteur en pharmacie et professeur DAOUPHARS Mikaël

Merci d'avoir accepté de prendre le temps de faire partie de mon jury et de l'intérêt que vous avez porté à ma thèse.

À ma mère Patricia et ma grand-mère Marie-Agnès

Merci pour m'avoir toujours soutenu et d'avoir cru en moi, désolé de vous avoir fait lire plus de 200 pages d'écriture afin de corriger mon orthographe.

À mon oncle Bruno

Merci de m'avoir soutenu et surtout ces dernières années compliquées, promis, si un jour j'ai les moyens, je t'achèterai ta Porsche.

À mes amis Guiguiche, Cedrico, Antoino et Maxence

Merci à vous d'être restés le soutien moral de mon quotidien depuis toutes ces années.

« L'Université de Rouen et l'UFR de Médecine et de Pharmacie de Rouen n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans cette thèse. Ces opinions sont propres à leurs auteurs. »

ANNEE UNIVERSITAIRE 2022 - 2023

U.F.R. SANTÉ DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Benoît VEBER**

ASSESEURS : **Professeur Loïc FAVENNEC**
Professeur Agnès LIARD
Professeur Guillaume SAVOYE

I – MEDECINE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
Mme Gisèle APTER	Havre	Pédopsychiatrie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN	Chirurgie plastique
Mr Jean-Marc BASTE	HCN	Chirurgie Thoracique
Mr Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal BENHAMOU	HCN	Médecine interne
Mr Jacques BENICHOU	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Emmanuel BESNIER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation
Mr Olivier BOYER	UFR	Immunologie
Mme Valérie BRIDOUX HUYBRECHTS	HCN	Chirurgie Digestive
Mme Sophie CANDON	HCN	Immunologie
Mr François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe CHASSAGNE	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Florian CLATOT	CB	Cancérologie – Radiothérapie
Mr Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition

Mr Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation Chirurgicale
Mr Jean-Nicolas CORNU	HCN	Urologie
Mr Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie
Mr Jean-Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan DARMONI	HCN	Informatique médicale et Techniques de communication
Mr Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
Mr Stéphane DERREY	HCN	Neurochirurgie
Mr Frédéric DI FIORE	CHB	Cancérologie
Mr Fabien DOGUET (<i>disponibilité</i>)	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean DOUCET	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard DUBRAY	CHB	Radiothérapie
Mr Frank DUJARDIN	HCN	Chirurgie orthopédique – Traumatologique
Mr Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric DURAND	HCN	Cardiologie
Mme Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
Mr Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
Mr Pierre FREGER (<i>surnombre</i>)	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mr Dominique GUERROT	HCN	Néphrologie
Mme Julie GUEUDRY	HCN	Ophtalmologie
Mr Olivier GUILLIN	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Florian GUISIER	HCN	Pneumologie
Mr Claude HOUDAYER	HCN	Génétique
Mr Fabrice JARDIN	CHB	Hématologie
Mr Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence

Mr Pascal JOLY	HCN	Dermato – Vénérologie
Mme Bouchra LAMIA	Havre	Pneumologie
Mr Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry LEQUERRE	HCN	Rhumatologie
Mme Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
Mr Hervé LEVESQUE	HCN	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie cardiaque
M. David MALTETE	HCN	Neurologie
Mr Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle MARIE	HCN	Médecine interne
Mr Jean-Paul MARIE	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique MERLE (<i>disponibilité</i>)	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre MICHEL	HCN	Hépto-gastro-entérologie
M. Benoit MISSET (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation Médicale
Mr Marc MURAINÉ	HCN	Ophtalmologie
Mr Gaël NICOLAS	UFR	Génétique
Mr Christian PFISTER	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan PREVOST	HCN	Endocrinologie
Mr Jean-Christophe RICHARD (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace ROMAN (<i>détachement</i>)	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie – Pathologie
Mr Mathieu SALAUN	HCN	Pneumologie
Mr Guillaume SAVOYE	HCN	Hépto-gastro-entérologie

Mme Céline SAVOYE-COLLET	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale SCHNEIDER	HCN	Pédiatrie
Mr Lilian SCHWARZ	HCN	Chirurgie Viscérale et Digestive
Mr Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Réanimation médicale
Mr Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
Mr Sébastien THUREAU	CB	Radiothérapie
M. Gilles TOURNEL	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier TROST	HCN	Anatomie -Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
Mr Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie – Réanimation chirurgicale
Mr Pierre VERA	CHB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric VERIN	Les Herbiers	Médecine Physique et de Réadaptation
Mr Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier VITTECOQ	HCN	Rhumatologie
Mr David WALLON	HCN	Neurologie
Mme Marie-Laure WELTER	HCN	Physiologie

MAITRE DE CONFERENCE DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Najate ACHAMRAH	HCN	Nutrition
Mme Elodie ALESSANDRI-GRADT	HCN	Virologie
Mr Kévin ALEXANDRE	HCN	Maladies Infectieuses et Tropicales
Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mr Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
Mr Damien COSTA	HCN	Parasitologie
Mr Pierre DECAZES	CB	Médecine Nucléaire
Mr Maxime FONTANILLES	GHH	Oncologie Médicale
M. Vianney GILARD (<i>disponibilité</i>)	HCN	Neurochirurgie

Mr Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
Mr Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie cellulaire
M. Florent MARGUET	HCN	Histologie
Mme Chloé MELCHIOR	HCN	Hépatogastro-entérologie
M. Sébastien MIRANDA	HCN	Medecine Vasculaire
Mr Thomas MOUREZ (<i>détachement</i>)	HCN	Virologie
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia ROLLIN	HCN	Médecine du Travail
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
M. Abdellah TEBANI	HCN	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie
Mr Julien WILS	HCN	Pharmacologie

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mme Noémie MARIE	UFR	Communication
Mr Thierry WABLE	UFR	Communication
Mme Mélanie AUVRAY-HAMEL	UFR	Anglais
Mme Cécile POTTIER-LE GUELLEC	UFR	Anglais

II – PHARMACIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Mr Jérémy BELLIEN (PU-PH)	Pharmacologie
Mr Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
Mr Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Abdelhakim EL OMRI	Pharmacognosie

Mr François ESTOUR	Chimie Organique
Mr Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre GOULLE (Professeur émérite)	Toxicologie
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mr Rémi VARIN (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme Margueritta AL ZALLOUHA	Toxicologie
Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mr Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
Mr Thomas CASTANHEIRO-MATIAS	Chimie Organique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Camille CHARBONNIER (LE CLEZIO) (MCU-PH)	Statistiques
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Cécile CORBIERE	Biochimie
Mme Sandrine DAHOT (MCU-PH)	Bactériologie
Mme Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mr Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Nejla EL GHARBI-HAMZA	Chimie analytique
Mr Chervin HASSEL	Virologie
Mme Maryline LECOINTRE	Physiologie
Mme Hong LU	Biologie
Mme Marine MALLETER	Biologie Cellulaire
M. Jérémie MARTINET (MCU-PH)	Immunologie
M. Romy RAZAKANDRAINIBE	Parasitologie
Mme Tiphaine ROGEZ-FLORENT	Chimie analytique
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie galénique

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Caroline BERTOUX	Pharmacie officinale
Mme Cécile GUERARD-DETUNCQ	Pharmacie officinale
M. Damien SALAUZE	Pharmacie industrielle

PAU-PH

M. Pierre BOHN	Radiopharmacie
M. Mikaël DAOUPHARS	Pharmacie

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde GUERIN	Anglais
----------------------------	---------

ASSISTANTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES

M. Eric BARAT	Pharmacie
M. Paul BILLOIR	Hématologie
Mme Marine CAVELIER	Pharmacologie
M. Thomas DUFLOT	Pharmacologie
M. Guillaume FEUGRAY	Biochimie Générale
M. Henri GONDÉ	Pharmacie
M. Romain LEGUILLON	Pharmacie

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

Mme Hïlam BENJELLOUN	Mycologie
M. Valentin PLATEL	Pharmacologie
M. Nicolas VAUTRIN	Bactériologie

ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT

M. Abdelmounaim MOUHAJIR	Informatique Bio-informatique
---------------------------------	-------------------------------

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et minérale
--------------------------	-----------------------------

Mr Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Elisabeth CHOSSON	Botanique
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation et économie de la santé
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Abdelhakim EL OMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie organique
Mr Loïc FAVENNEC	Parasitologie
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mr Rémi VARIN	Pharmacie clinique
M. Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR MEDECINE GENERALE

Mr Matthieu SCHUERS (PU-MG)	UFR	Médecine générale
------------------------------------	-----	-------------------

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTE

Mr Pascal BOULET	UFR	Médecine générale
Mr Emmanuel HAZARD	UFR	Médecine Générale
Mr Emmanuel LEFEBVRE	UFR	Médecine Générale
Mme Elisabeth MAUVIARD	UFR	Médecine générale
Mme Lucille PELLERIN	UFR	Médecine Générale
Mme Yveline SEVRIN	UFR	Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTES

Mr Julien BOUDIER	UFR	Médecine Générale
--------------------------	-----	-------------------

Mme Laëtitia BOURDON	UFR	Médecine Générale
Mme Elsa FAGOT-GRIFFIN	UFR	Médecine Générale
Mme Ségolène GUILLEMETTE	UFR	Médecine Générale
Mr Frédéric RENOU	UFR	Médecine Générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Paul MULDER (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su RUAN (med)	Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil ADRIOUCH (med)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mr Jonathan BRETON (med)	Nutrition
Mme Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine CLEREN (med)	Neurosciences (Néovasc)
M. Sylvain FRAINEAU (med)	Physiologie (Inserm U 1096)
Mme Pascaline GAILDRAT (med)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mme Rachel LETELLIER (med)	Physiologie
Mr Antoine OVRARD-PASCAUD (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric PASQUET	Sciences du langage, orthophonie
Mme Anne-Sophie PEZZINO	Orthophonie
Mme Christine RONDANINO (med)	Physiologie de la reproduction
Mr Youssan Var TAN	Immunologie
Mme Isabelle TOURNIER (med)	Biochimie (UMR 1079)

DIRECTEUR ADMINISTRATIF : M. Jean-Sébastien VALET

HCN - Hôpital Charles Nicolle

CB - Centre Henri Becquerel

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

*CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du
Rouvray*

SJ – Saint Julien Rouen

Table des matières

1 Introduction	23
2 Etiologie de l'aphte	25
2.1 Caractéristique histologique de l'aphte	25
2.1.1 Rappel sur l'organisation de la muqueuse buccale	25
2.1.1.1 La cavité buccale	25
2.1.1.2 L'histologie de la muqueuse buccale	27
2.1.2 Caractère histologique spécifique de l'ulcère aphteux.....	45
2.2 Les différents types d'aphtes	47
2.2.1 Classement histologique	47
2.2.1.1 Aphte simple	47
2.2.1.2. Aphte miliaire	47
2.2.1.3. Aphte géant.....	48
2.2.2 Classement chronologique.....	49
2.2.2.1 Stomatite aphteuse récurrente.....	49
2.2.3 Classement spécifique.....	49
2.2.3.1 Aphtes de Bednar	49
2.2.3.2 Aphte bipolaire.....	50
2.3 Epidémiologie.....	51
2.4 Physiopathologie de l'ulcère aphteux.....	51
2.5 L'aphte idiopathique	57
2.5.1 Aphte et autoanticorps	57
2.5.2 Aphte et prédisposition génétique	57
2.5.3 Aphte et tabac.....	61
2.5.4 Aphte et déficit hématologique et en zinc.....	62
2.5.5 Aphte et habitude alimentaire et hygiène.....	64
2.5.6 Aphte et stress oxydatif	69
2.5.7 Aphte et traumatisme mécanique	70
2.5.8 Aphte et hormones	71
2.5.9 Aphte et stress	72
2.5.10 Aphte et effets indésirables médicamenteux.....	74
2.5.11 Aphte et mucine salivaire.....	76
2.5.12 Aphte et Infections à Helicobacter pylori	77

2.5.13 Aphte et flore microbienne orale.....	78
2.5.14 Aphte et Covid-19	84
2.6 L'aphte secondaire à une pathologie.....	85
2.6.1 La maladie de Behçet	85
2.6.2 Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin	87
2.6.2.1 La Maladie de Crohn	88
2.6.2.2 La Rectocolite hémorragique ou colite ulcéreuse.....	90
2.6.3 La maladie cœliaque	91
2.6.4 La neutropénie cyclique idiopathique.....	91
2.6.5 La maladie périodique ou fièvre familiale méditerranéenne	92
2.6.6 Le syndrome PFAPA (ou syndrome de Marshall).....	92
2.6.7 Le déficit en mévalonate kinase.....	92
2.6.8 Autre.....	93
3. Prise en charge médicale des aphtes.....	94
3.1 Recherche d'étiologie différentielle	94
3.2 Correction des habitudes et hygiène de vie	96
3.3 Traitement de première intention	97
3.3.1 Les agents protecteurs isolants.....	97
3.3.2 Traitement vitaminique et en zinc	98
3.3.2.1 Traitement par vitamine B12 et vitamine C.....	98
3.3.2.2 Traitement au Zinc	99
3.3.3 Phytothérapie, compléments alimentaires et autres traitements issus de produits naturels	100
3.3.3.1 La curcumine	100
3.3.3.2 Le miel	102
3.3.3.3 L'échinacée.....	103
3.3.3.4 L'aloë vera	103
3.3.3.5 La myrrhe	104
3.3.3.6 La myrte.....	105
3.3.3.7 La réglisse	106
3.3.3.8 L'encens.....	107
3.3.3.9 Le grenadier.....	107
3.3.3.10 La camomille sauvage	108
3.3.3.11 La propolis	109

3.3.3.12 La rhubarbe	110
3.3.3.13 Le chitosane	112
3.3.3.14 Bain de bouche à l'acide lactique.....	113
3.3.3.15 La solution de Faringel	114
3.4 Traitement de deuxième intention.....	116
3.4.1 Les anesthésiants topiques	116
3.4.2 Les anti-inflammatoires.....	117
3.4.3 Les antalgiques oraux.....	118
3.4.4 Les bains de bouche antiseptiques	118
3.4.5 Bain de bouche au sucralfate.....	119
3.4.6 Les corticoïdes locaux	120
3.4.7 Les tétracyclines	122
3.4.8 Traitements physiques	123
3.4.8.1 Thérapie au laser de bas niveau.....	124
3.4.8.2 Crayon au nitrate d'argent.....	126
3.5 Traitement de troisième intention	128
3.5.1 La colchicine	128
3.5.2 La dapsone	131
3.5.3 Les immunosuppresseurs.....	133
3.5.3.1 Le thalidomide.....	133
3.5.3.2 Le lénalidomide	138
3.5.3.3 L'azathioprine.....	139
3.5.3.4 La ciclosporine.....	139
3.5.3.5 Le tacrolimus	140
3.5.3.6 Le tofacitinib.....	141
3.5.4 Les corticoïdes systémiques.....	142
3.5.5 Le montelukast.....	143
3.5.6 Les inhibiteurs de la phosphodiesterase-4	144
3.5.7 La pentoxifylline	146
3.5.8 Les Inhibiteurs du TNF alpha	147
3.5.8.1 L'etanercept	148
3.5.8.2 L'infliximab	148
3.5.8.3 L'adalimumab.....	149
3.5.9 Les antimicrobiens	150

3.5.9.1 La pénicilline G	150
3.5.9.2 La clofazimine.....	151
3.5.9.3 Le lévamisole.....	153
3.6 Autres thérapeutiques	155
3.6.1 Les probiotiques.....	155
3.6.2 Les rétinoïdes	158
3.6.3 L'amlexanox.....	159
3.6.4 L'optimisation de la forme galénique	161
3.6.5 La N-acétylcystéine	163
3.6.6 Les triesters de glycérol oxydés.....	164
3.6.7 Insuline topique.....	165
3.6.8 Vaccin antitétanique et diphtérique	165
3.6.9 Facteur de croissance des fibroblastes	166
3.6.10 Protège-dents.....	168
4 Fiche de conseil officinale à destination des patients.....	169
5 Conclusion.....	171
6 Bibliographie	173
7 Serment de Galien.....	205

Table des Tableaux

Tableau 1 : Protéines de l'enveloppe cornée présentes dans l'épiderme de la muqueuse buccale. [Goldberg, 2015]	32
Tableau 2 : Distribution des cytokératines majeures [Goldberg, 2015]	35
Tableau 3 : Spécificité de la muqueuse buccale selon sa région [Goldberg, 2015]	43
Tableau 4 : Répartition des principales atteintes de la MB [Saadoun, 2019]	86

Table des figures

Figure 1: Cavité buccale et plancher buccal [Menard et al., 2018].....	25
Figure 2 : Schéma de la cavité buccale « bouche ouverte » [Collège national des enseignants de chirurgie maxillo-faciale et chirurgie orale, 2021]	26
Figure 3 : Coupe histologique de la muqueuse linguale [Ejeil et al, consulté le 01 mars 2022].	28
Figure 4 : Histologie de la muqueuse buccale [Chandra Satish et al., 2010]	28
Figure 5 : Représentation schématique de l'enveloppe des cellules de la couche cornée [Wickett et Visscher, 2006]	31
Figure 6 : Composition de l'épithélium en fonction de sa kératinisation [Centre Hospitalier universitaire de Nice, consulté 7 juillet 2021].....	32
Figure 7 : Différent type d'épithélium (HES*100) [Centre Hospitalier universitaire de Nice, consulté le 7 juillet 2021]	33
Figure 8 : L'imprégnation des cytokératines au sein de l'épithélium buccale [Goldberg, 2015]	34
Figure 9 : Schéma de la lame basale [K.Chabil, consulté le 11 juillet 2021]	38
Figure 10 : Organisation du tissu conjonctif de la muqueuse oral [Sheila Phillips, consulté le 16 août 2021]	41
Figure 11 : Différence entre une muqueuse libre et attaché à l'os [Collier Thierry, consulté le 10 juillet 2021]	42
Figure 12 : Aphte « banal » de la muqueuse labiale. [C. Beauvillain de Montreuil et al., 2019]	46
Figure 13 : Image d'un aphte buccale [frank60, consulté le 03 janvier 2023]	46
Figure 14 : Aphte miliaire [Vaillant et Samimi, 2021]	47
Figure 15 : Aphte miliaire [Vaillant et Samimi, 2016]	48
Figure 16 : Aphte géant [Vaillant et Samimi, 2021]	48
Figure 17 : Aphte de Bednar [Glock et Fricain, 2013]	50
Figure 18 : Répartition des taux de stomatite aphteuse récurrente dans des groupes ayant des habitudes alimentaires différentes [Xu et al., 2021].....	66
Figure 19 : Diagrammes à secteurs doubles présentent l'abondance relative moyenne des embranchements dominants et des genres [Kim et al., 2016]	82
Figure 20 : Image de Curcuma longa [Huaykwang, consulté le 03 janvier 2023]	101
Figure 21 : Image de racine de Curcuma longa [Fitri Yani Hasibuan, consulté le 03 janvier 2023]	101
Figure 22 : Image d'Echinacea purpurea [Audrey Wilson1, consulté le 03 janvier 2023]	103
Figure 23 : Image d'aloë vera [VidaHawaii, consulté le 03 janvier 2023]	104
Figure 24 : Image de Myrtus communis [yarrbush, consulté le 03 janvier 2023].....	105
Figure 25 : Image de Glycyrrhiza glabra [LianeM, consulté le 03 janvier 2023]	107
Figure 26 : Image de Punica granatum [Moritz, consulté le 03 janvier 2023]	108
Figure 27 : Image de Matricaria chamomilla [Zeljko Radojko, consulté le 03 janvier 2023]	109
Figure 28 : Image de Rheum officinale [Kazakov Maksim, consulté le 03 janvier 2023]	112
Figure 29 : Courbe de tendance de la récurrence des ulcères aphteux durant le traitement par amlexanox [Bhat et Sujatha, 2013]	160

Glossaire

IgA : Immunoglobulines A

IgG : Immunoglobulines G

IgM: Immunoglobulines M

TGF: Transforming Growth Factor

CK : Cytokératine

CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité

FC : Fragment Constant

MEC : Matrice-Extra-Cellulaire

GAG: Glycosaminoglycanes

SPR: Small Proline-Rich proteins

MMP : MétalloProtéinase Matricielle (*Matrix metalloproteinase*)

FGFb : Facteur de croissance des fibroblastes basiques (*Fibroblast Growth Factor basic*)

FGFa : Facteur de Croissance des Fibroblastes acide (*Fibroblast Growth Factor acid*)

TNF : Facteurs de Nécrose Tumorale (*Tumor Necrosis Factors*)

IFN- γ : Interféron gamma

SAR : Stomatite Aphteuse Récurrente

IL : InterLeukine

IG : ImmunoGlobuline

NK : Natural killer

Ty δ : Lymphocytes T gamma delta

CTLA-4 : Cytotoxique-T-Lymphocyte-Antigen 4

ECP : Protéine Cationique Eosinophile (*Eosinophil Cationic Protein*)

SLS: Laurylsulfate de Sodium (*Sodium Lauryl Sulfate*)

GPCA: Anticorps anti- Cellules Pariétales Gastriques (*gastric parietal cell antibody*)

TGA: Anticorps Anti-Thyroglobuline (*thyroglobulin antibody*)

TMA: Anticorps anti-microsome Thyroïdiens (*thyroid microsomal antibody*)

HLA: Antigènes des Leucocytes Humains (*Human Leukocyte Antigen*)

MBL: Lectine Liant le Mannose (*mannose-binding lectin*)

NOS : Oxyde Nitrique Synthase (*nitric oxide synthase*)

TAS : Statut Antioxydant Total (*total antioxidant status*)

DHEA-S : Sulfate de Déhydroepiandrosterone

FSH : Hormone de Stimulation Folliculaire (*Follicle stimulating hormone*)

LH : Hormone Lutéinisante

PRL : Prolactine

DHT : DiHydroTestostérone

FDE : Eruptions médicamenteuses fixes (*Fixed drug eruptions*)

AINS : Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens

LABD : Dermatose Bulleuse à IgA Linéaire (*Linear IgA bullous dermatosis*)

G-CSF : Facteur de Stimulation des Colonies de Granulocytes

MB : Maladie de Behçet

MICI : Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin

AH : Acide Hyaluronique

/j : « par Jour »

VS : Versus

EVA : Échelle Visuelle Analogique

mm : millimètre

PA : Principe Actif

SC : Salicylate de Choline

LLLT : Thérapie au Laser de bas niveau (*Low-Level Laser Therapy*)

ATP: Adénosine TriPhosphate

TSS: Tacrolimus « Swish and Spit »

BPCO : BronchoPneumopathie Chronique Obstructive

NAC : N-AcétylCystéine

ATU : Autorisations Temporaires d'Utilisation

Vaccin Td : Vaccin antiTétanique et diphtérique

rhaFGF : Facteur de Croissance des Fibroblastes acide humains recombiné
(*recombinant human acidic Fibroblast Growth Factor*)

1 Introduction

L'aphte, considérée comme étant une ulcération bénigne de la muqueuse buccale est une pathologie qui se retrouve souvent dans la population générale. On estime qu'au moins 2 personnes sur 3 feront un épisode d'aphte durant leur vie et parmi elles environ 1 personne sur 5 sera soumise à une « aphotose », c'est-à-dire à des épisodes d'aphte récurrents.

Cependant, bien que ce phénomène soit assez commun, il est néanmoins très mal connu par la science médicale du fait de son mécanisme d'action qui n'est pas tout à fait élucidé et de son étiologie qui reste parfois difficile à discerner.

Bien que bénigne, elle peut parfois prendre des proportions importantes selon sa forme, elle peut atteindre à la fois l'intégrité physique de la personne due au phénomène d'ulcération, ainsi que son intégrité mentale du fait des douleurs persistantes lorsque celui-ci est récurrent.

L'aphte peut aussi être un symptôme secondaire de certaines pathologies rares et graves et servir de critère diagnostique dans celles-ci.

Le choix de traitements médicamenteux utilisés est souvent limité par le manque de connaissances du mécanisme d'action de la maladie.

Cette thèse a pour but de faire un état des lieux sur les connaissances et les traitements actuels concernant cette pathologie, et de donner aux officinaux les informations nécessaires afin d'avoir un rôle actif à la fois dans la prévention et dans la guérison de celle-ci.

Dans une première partie, nous ferons tout d'abord un rappel sur la constitution de la muqueuse buccale, suivie de la physiopathologie et des différentes étiologies responsables de l'ulcère aphteux.

Puis dans une deuxième partie, nous verrons les différents traitements à visée préventive ou curative qui peuvent être actuellement proposés, que ce soit dans les formes bénignes ou graves de la maladie.

Puis nous finirons sur la présentation d'une « fiche de conseil officinal » destinée à l'information du patient.

2 Etiologie de l'aphte

2.1 Caractéristique histologique de l'aphte

2.1.1 Rappel sur l'organisation de la muqueuse buccale

2.1.1.1 La cavité buccale

La cavité buccale représente le premier segment du tube digestif. Elle est délimitée au sens large du terme par :

- Le palais en haut, séparant la cavité buccale des fosses nasales
- Le plancher buccal en bas
- La face interne des joues latéralement
- En arrière de la cavité, on retrouve : le voile du palais (palais mou) et la luette délimitant le haut, les piliers amygdaliens postérieur (arc palato-pharyngien), antérieur (arc palato-glosse) ainsi que l'amygdale (amygdale palatine) latéralement, la base de la langue en bas et enfin l'oropharynx du côté le plus postérieur
- Et en avant les lèvres

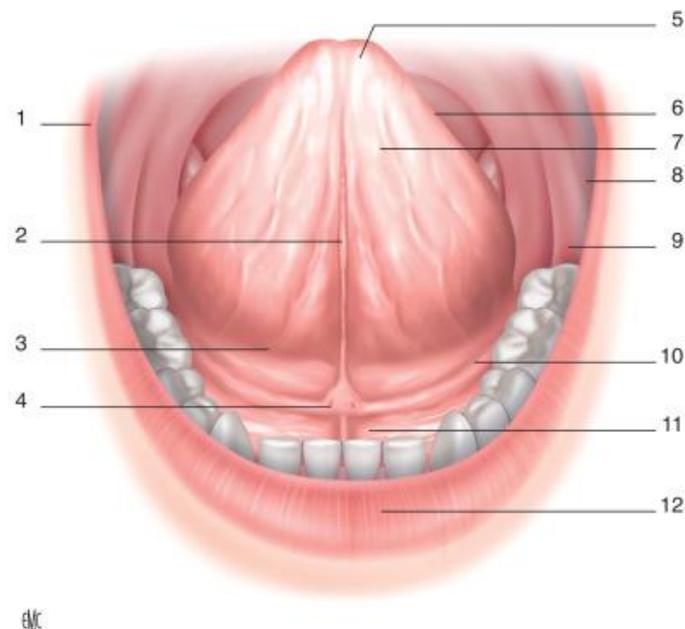


Figure 1: Cavité buccale et plancher buccal [Menard et al., 2018]

Légende : 1. Commissure labiale ; 2. frein de la langue ; 3. sillon pelvi-lingual ; 4. orifice du canal de Wharton ; 5. pointe de la langue ; 6. bord latéral gauche de la langue ; 7. face ventrale de la langue ; 8. face interne de la joue gauche ; 9. trigone rétromolaire ; 10. plancher buccal latéral gauche ; 11. plancher buccal antérieur ; 12. lèvre inférieure.

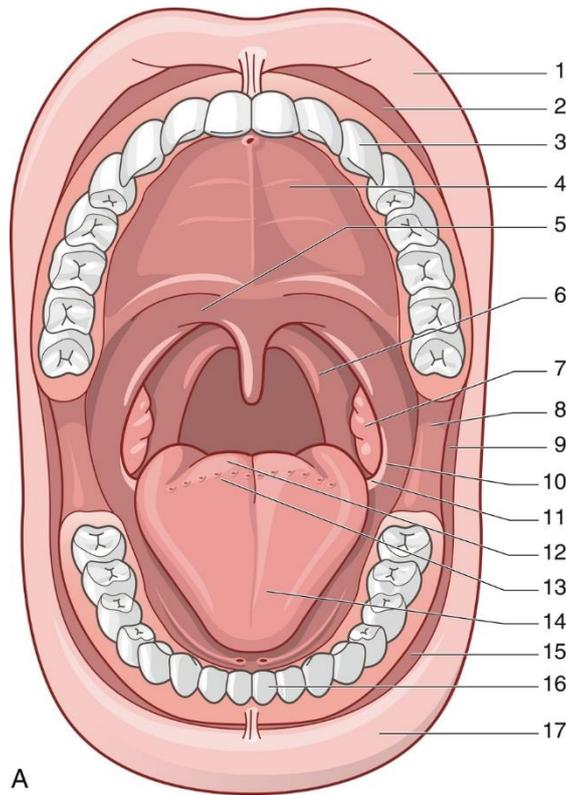


Figure 2 : Schéma de la cavité buccale « bouche ouverte » [Collège national des enseignants de chirurgie maxillo-faciale et chirurgie orale, 2021]

1. Lèvre supérieure ; 2. vestibule supérieur ; 3. arcade dentaire maxillaire ; 4. palais ; 5. voile du palais et luette médiane ; 6. pilier amygdalien postérieur ; 7. amygdale dans sa loge ; 8. région maxillomandibulaire ; 9. commissure labiale ; 10. pilier antérieur de l'amygdale ; 11. région des trois replis ; 12. foramen cæcum ; 13. « V » lingual ; 14. face dorsale et pointe de la langue ; 15. vestibule inférieur ; 16. arcade dentaire mandibulaire ; 17. lèvre inférieure.

La muqueuse buccale est le tissu cutané recouvrant la cavité buccale. Cette muqueuse se trouve en continuité avec le tissu cutané de la face et des lèvres. Elle va venir tapisser la face interne des lèvres puis se poursuivre dans toute la cavité buccale, entoure les dents et crée une jonction étanche au niveau du sulcus (sillon situé entre le bord de la gencive et la dent) et va se poursuivre jusqu'à la muqueuse oropharyngée. Ses fonctions sont multiples :

- Fonction de protection : protection des tissus profonds contre les forces mécaniques mises en jeu lors de la mastication. Protection contre les microorganismes d'une part grâce au système immunitaire local (organes lymphoïdes, lymphocytes et plasmocytes) et d'autre part grâce aux sécrétions salivaires contenant des immunoglobulines comme les IgA, IgG et IgM et des

facteurs bactériostatiques comme les lysozymes et les lactoferrines. [UNF35, consulté le 09 juillet 2021]

- Fonction digestive : par l'effet de la mastication et des enzymes responsables de la formation du bol alimentaire. Elle prépare les aliments aux prochaines étapes de la digestion.
- Fonction sensorielle : elle est assurée par de nombreux récepteurs disséminés au sein de la muqueuse intervenant dans la régulation des effets thermiques et hydriques, en transmettant les sensations du chaud et du froid et en informant les récepteurs de la cavité buccale sur la texture des aliments [Goldberg, 2015].
- Fonction gustative : liée aux bourgeons du goût majoritairement incrustés dans l'épithélium de certaines papilles de la langue

2.1.1.2 L'histologie de la muqueuse buccale

La muqueuse buccale est en général composée d'un épithélium de revêtement « kératinisé » ou « non kératinisé » selon la zone de la muqueuse buccale, suivi plus profondément de la membrane basale puis du tissu conjonctif ou « chorion ». La délimitation de l'épithélium par la membrane basale s'invaginant dans le chorion forme des structures appelées crêtes épithéliales. La partie du chorion situé entre ces crêtes correspond à ce que l'on nomme les papilles conjonctives.

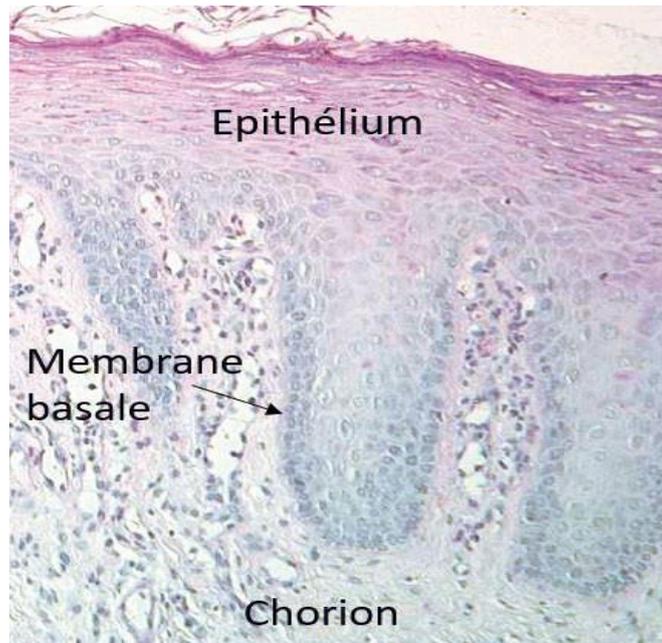


Figure 3 : Coupe histologique de la muqueuse linguale [Ejeil et al, consulté le 01 mars 2022]

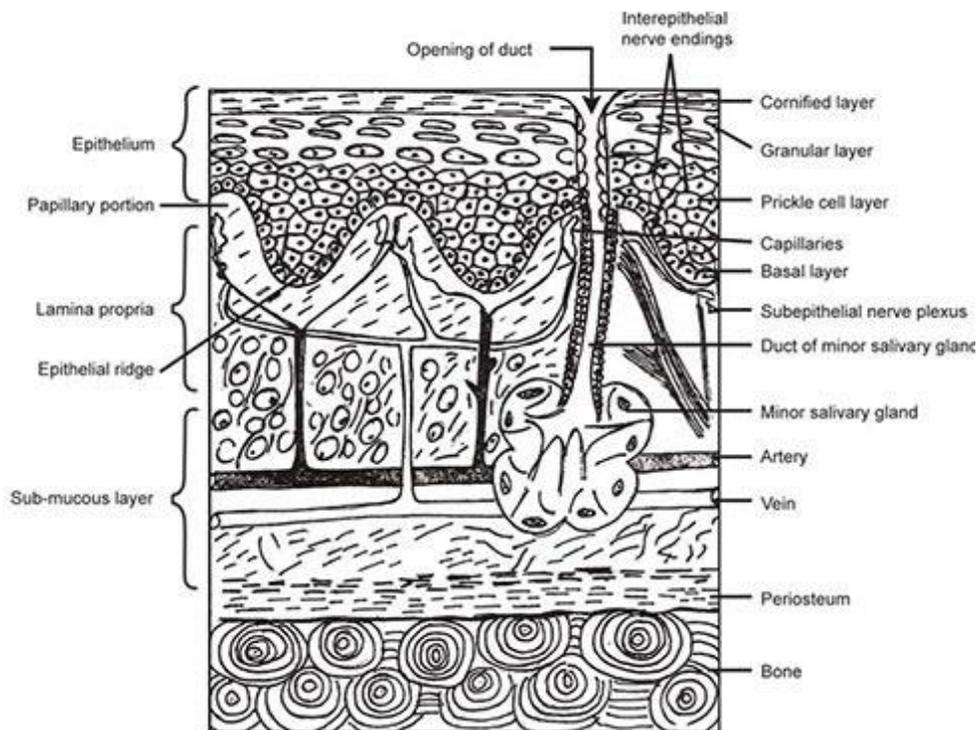


Figure 4 : Histologie de la muqueuse buccale [Chandra Satish et al., 2010]

Légende => papillary portion=papille conjonctive ; epithelial ridge= crête épithéliale ; cornified layer=couche cornée, granular layer= couche granuleuse ; prickle cell layer=couche épineuse ; basal layer= couche basale

L'épithélium de revêtement

C'est un épithélium malpighien pavimenteux stratifié qui peut donc être kératinisé ou non kératinisé selon la zone de la muqueuse buccale. **Les kératinocytes** sont les principales cellules de l'épithélium. Elles constituent environ 90 % de la population cellulaire. Elles sont étroitement unies par des desmosomes et se renouvellent en permanence par divisions mitotiques de l'assise basale pour ensuite migrer vers les couches superficielles où elles assurent le remplacement des cellules. Dans l'épithélium kératinisé, elles vont permettre d'organiser l'épithélium buccal en 4 couches cellulaires distinctes (de l'intérieur de la muqueuse vers l'extérieur) :

- **La couche basale** : trois types de kératinocytes ont été répertoriés dans cette couche : les « cellules souches », les « cellules d'amplification » ou dites de « transit » qui commencent à se différencier, mais qui continuent leurs multiplications, et les « cellules post-mitotiques » qui vont s'engager, poursuivre et achever leur différenciation terminale. Les cellules de la couche basale se divisent de façon asymétrique, une des cellules filles va rester une cellule souche, tandis que l'autre s'engage dans un programme de différenciation cellulaire terminale. [Goldberg, 2015]
- **La couche épineuse** : les kératinocytes tendent à devenir ovales avec volume nucléaire réduit de trois à quatre fois avec l'apparition de mottes de chromatine condensées dans le noyau, un cytoplasme plus volumineux et une augmentation du nombre de desmosomes reliant les cellules conférant à cette structure son caractère de « couche épineuse ». On a la formation des « kératinosomes », aussi appelés « corps d'Odland » qui sont des granules à contenu lamellaire remplis de glycoprotéines, d'hydrolases acides, de phospholipases et de lipides venant enrichir de leur contenu les espaces intercellulaires des cellules de la couche cornée situés plus haut et les imperméabiliser. [Goldberg, 2015]

Les kératinocytes vont aussi produire des protéines comme « l'involucrine », venant épaissir la face interne de la membrane

cytoplasmique des cellules granulaires et de la strate cornée, et des phosphatidylglycérols pour la formation de la chaîne des phospholipides membranaires et intercellulaires. Au niveau des espaces intercellulaires, on trouve aussi certains glycosaminoglycanes (GAG) qui se comporteraient comme des lubrifiants, facilitant le glissement des cellules les unes par rapport aux autres qui proviendraient du chorion conjonctif, passant la barrière de la membrane basale et diffusant entre les cellules basales. [Goldberg, 2015]

La couche granuleuse : les kératinocytes s'aplatissent avec un grand axe parallèle à la surface libre de l'épithélium. Dans les noyaux, on ne distingue plus de nucléole. La taille des desmosomes se réduit, avec des espaces intercellulaires qui s'élargissent. [Goldberg, 2015]

On a la présence dans le cytoplasme de « granules denses » ou « grains de kératohyaline » associés à des faisceaux de cytokératine (CK) (protéine formant les filaments intermédiaires de kératine du cytosquelette retrouvée à toutes les couches). Ces grains contiennent des GAG acides, des lipides, du calcium, des acides ribonucléiques (ARN) et des protéines comme l'involucrine, la loricrine et la profilaggrine précurseur de la filaggrine permettant l'agrégation des faisceaux de kératine dans la couche cornée. Ces granules extrudent leurs contenus dans l'espace extracellulaire des couches superficielles ainsi responsables de la formation de la barrière de perméabilité intercellulaire. On retrouve aussi dans cette couche des protéines comme la transglutaminase qui intervient dans la formation de l'épaississement de cette barrière cutanée. [Goldberg, 2015]

- **La couche cornée** : on retrouve des kératinocytes de forme aplatie avec un cytoplasme fortement enrichi de fibrilles de CK. Deux sous-groupes de cellules se distinguent selon la zone de la cavité buccale, l'une constituée de kératinocytes anucléés aussi appelés « cornéocyte » formant la couche orthokératinisée. Et le deuxième groupe où les cellules sauvegardent un noyau dit picnotique à la fin de leur maturation formant la couche « parakératinisée ». [Goldberg, 2015]

On aura formation d'une enveloppe cellulaire épaissie entourée d'une matrice lipidique externe permettant d'augmenter l'adhésion intercellulaire assurée par une multitude de facteurs telle que des protéines se liant au calcium et des lipides en particulier les sphingosines, des céramides A et B, céramides libres, acides gras libres et cholestérol renforçant la barrière de perméabilité. Ainsi que par la présence de filaggrine de loricrine, d'involucrine et de « small proline-rich proteins » (SPR), molécule formant un réseau dense relié à la face interne de l'enveloppe cornée. Des jonctions de type étroites étanches et non étanches et des jonctions communicantes contribuent aussi à la formation d'une barrière de perméabilité de la couche cornée. [Goldberg, 2015]

De plus, on peut noter l'augmentation de la quantité de desmosomes présente dans cette couche ; dans l'épithélium buccal kératinisé environ 50 % de l'espace intercellulaire de la couche cornée est occupé par des desmosomes. [Squier et Kremer, 2001]

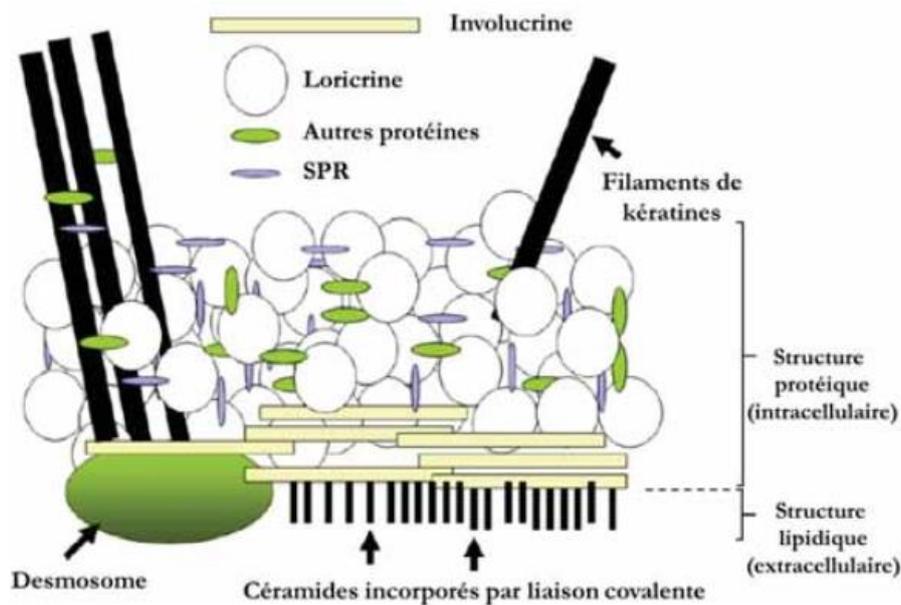


Figure 5 : Représentation schématique de l'enveloppe des cellules de la couche cornée [Wickett et Visscher, 2006]

Tableau 1 : Protéines de l'enveloppe cornée présentes dans l'épiderme de la muqueuse buccale. [Goldberg, 2015]

Loricrine	CE protéine (65–80 %)
SPR	CE protéine (6–18 %)
Involucrine	CE protéine (< 5 %)
Kératines	Kératine IF cytosquelette F (~ 10 %)
Cystatine α/kératoline	Inhibiteur de protéinase/CE protéine (< 5 %)
Élafine/SKALP	Inhibiteur de protéinase (< 5 %) ++
Plasminogen activator inhibitor 2	Inhibiteur de protéinase
Trichohyaline	Protéine de liaison à la kératine IF Ca ²⁺ -binding protein
Desmoplakine	Composant de desmosome
Envoplakine, périplakine	Composant de desmosome (< 5 %)
Plakoglobine, plakophiline	Composant de desmosome
Desmogléines, desmocollines	Composant de desmosome
S100 A10, S100 Al 1	Protéine liant le Ca ²⁺
Annexines 1, 11	Protéines liant les phospholipides membranaires
Filaggrine	Protéine liant la kératine IF

Légende : CE : enveloppe cornée ; IF : Filament intermédiaire ; F : filament ; SPR : Small Proline Rich proteins

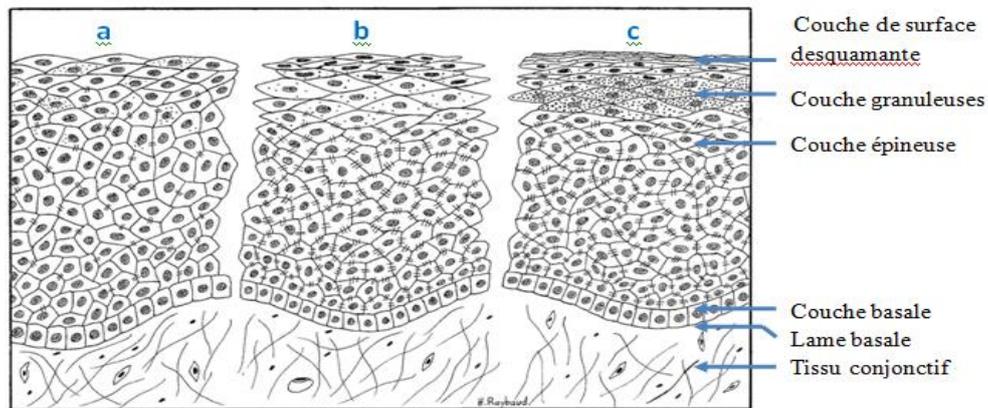


Figure 6 : Composition de l'épithélium en fonction de sa kératinisation [Centre Hospitalier universitaire de Nice, consulté 7 juillet 2021]

Légende=> a : Epithélium non kératinisé ; b : Epithélium parakératinisé ; c : Epithélium orthokératinisé

Nous avons donc vu l'organisation de l'épithélium kératinisé dans la muqueuse buccale. Cependant, il est à noter que selon la zone de la muqueuse buccale, on va aussi retrouver des épithéliums dits « non kératinisés ». Ici, les

kératinocytes vont rester nucléés et les cytokératines ne vont pas s'agréger pour former des faisceaux de filaments en fin de maturation et vont avoir une répartition différente au sein des couches cellulaires. On va retrouver un épithélium organisé en 3 différentes couches cellulaires :

- La couche basale : similaire à celle de l'épithélium kératinisé
- La couche filamenteuse : similaire à la couche épineuse, mais ici, on va retrouver des types de CK différents notamment des CK de type 4 et 13 et les filaments de CK vont rester au stade de tonofilament. On retrouve aussi la présence de granule de kératohyaline et de kératinosomes en moins grande quantité que dans la muqueuse kératinisée.
- La couche superficielle : les cellules sont aplaties et les noyaux sont pycnotiques. Les cellules contiennent des inclusions lipidiques nombreuses et des grains de kératohyaline avec des filaments intermédiaires fortement dispersés au sein du cytoplasme des cellules qui occupent une partie importante de celle-ci. [Goldberg, 2015]

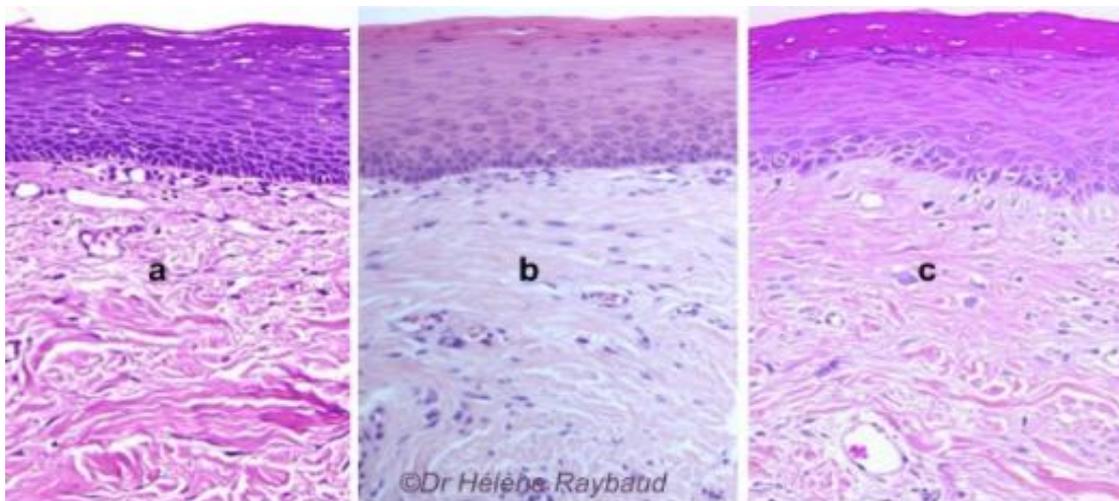


Figure 7 : Diffèrent type d'épithélium (HES*100) [Centre Hospitalier universitaire de Nice, consulté le 7 juillet 2021]

Légende=> a : Epithélium non kératinisé, b : Epithélium parakeratinisé; c: Epithélium orthokeratinisé

L'un des éléments constitutifs le plus important de l'épithélium sont les cytokératines. Elles sont caractéristiques des kératinocytes et font partie des

protéines de la famille des filaments intermédiaires du cytosquelette. Elles jouent un rôle central dans la maintenance mécanique et l'intégrité structurale.

Elles contribuent aussi à la polarité cellulaire et interviennent dans la résilience mécanique. Leur type varie à quasiment tous les stades de différenciation cellulaire de l'épithélium. Et sa quantité pour chaque cellule va augmenter au fur et à mesure que celles-ci vont monter dans les différentes couches. Les CK vont progressivement se regrouper pour former des tonofilaments puis en faisceaux de tonofibrilles. Sa distribution se retrouve aussi différente selon la zone de la cavité buccale. [Goldberg, 2015]

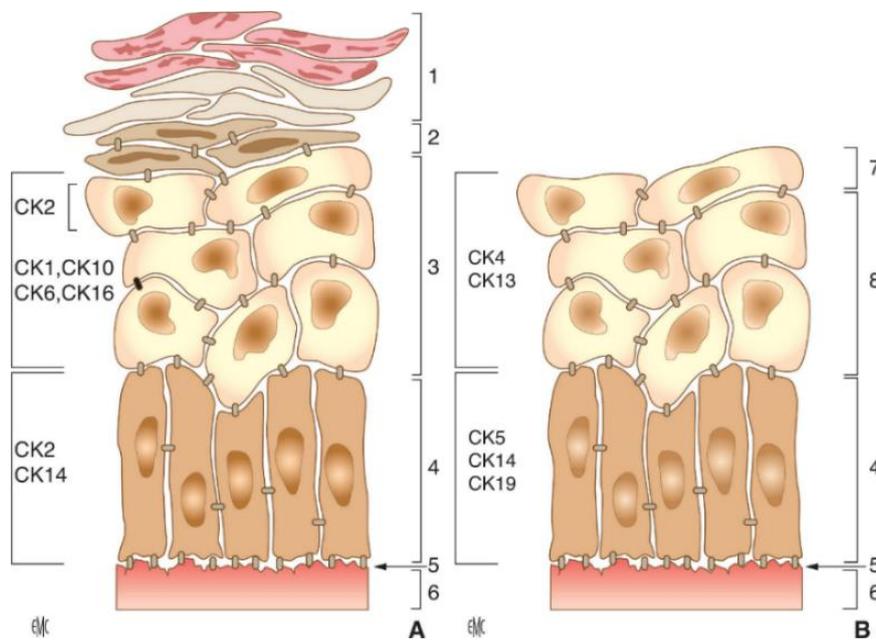


Figure 8 : L'imprégnation des cytokératines au sein de l'épithélium buccale [Goldberg, 2015]

Légende => A. Organisation de l'épithélium kératinisé. B. Organisation d'un épiderme non kératinisé

1. Strate cornée ; 2. couche granulaire ; 3. couche épineuse ; 4. couche basale ; 5. membrane basale ; 6. derme ; 7. couche superficielle ; 8. couche intermédiaire

Tableau 2 : Distribution des cytokératines majeures [Goldberg, 2015]

Distribution des kératines dans les épithélia	
CK5/14	Couche basale des épithélia kératinisés et non kératinisés
CK1/10	Épiderme kératinisé
CK6/16	Couche épineuse de la muqueuse kératinisée
CK4/13	Couche intermédiaire de l'épithélium non kératinisé
CK19	Couche basale de l'épithélium non kératinisé
CK9	Couche suprabasale de l'épiderme palmaire et plantaire
Expression des kératines dans la gencive	
CK5/14	Couche basale
CK19	Couche basale de l'épithélium de jonction et de la marge gingivale
CK8, 18, 13, 16, 19	Couches superficielles de l'épithélium de jonction
CK4, 13, 16	Couche superficielle de la marge gingivale
CK1/10, CK6/16 and	Couches superficielles de l'épithélium
CK2p	gingival externe
Distribution de la kératine du dos de la langue	
Kératine similaire aux cheveux	Portion postérieure des papilles filiformes
CK4/13	Région interpapillaire
CK4/13 and CK1/10	Portion antérieure
Distribution des cytokératines du palais dur	
CK7, 8 et 18	Épithélium nasopharyngé
CK 10 16	Épithélium du palais dur

Pour conclure, la notion de briques et de mortier (intéressant les kératinocytes imbriqués et les lipides intercellulaires, qui forment un ciment) a été retenue au cours de travaux menés sur l'épiderme, et sur la muqueuse buccale.

Elle permet de comprendre l'assemblage des pièces composant l'ensemble du revêtement épithélial, comment est évitée la perte d'eau, et l'exclusion de toxines bactériennes. Les protéines membranaires structurales jouent un rôle essentiel dans ce rôle et les lipides intercellulaires et les interdigitations cellulaires contribuent aussi à la solidité et à l'imperméabilité de l'assemblage. [Goldberg, 2015]

En-dehors des kératinocytes, nous allons aussi retrouver différents types de cellules dans l'épiderme buccal :

-Les Cellules dendritiques :

- Cellules de Langherans : originaires de la moelle osseuse, elles siègent essentiellement au niveau des couches épineuses et granulaires avec de

longs bras dendritiques insinués entre les kératinocytes. Elles possèdent sur leurs membranes le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe II, capturant les antigènes et les présentant aux lymphocytes après phagocytose en se déplaçant vers les ganglions lymphatiques. Elles sont aussi impliquées dans la réaction immunitaire grâce à des récepteurs qu'elles possèdent pour le fragment constant (Fc) d'immunoglobulines et du C3b et C4b du système du complément. Elles sont aussi impliquées dans l'activation des lymphocytes T via la production d'interleukine-1. [Goldberg, 2015]

- **Mélanocytes** : prenant leur origine dans la crête neurale ectodermique, elles sont responsables de la pigmentation cutanée et de la muqueuse par élaboration de la mélanine. Elles sont impliquées dans la formation de mélanosomes, dans le transfert de ses structures vers la zone où se produit leur extrusion, ainsi que de l'augmentation de la dendritogenèse. Elles sont localisées dans la couche basale, entre et sous des kératinocytes, avec de longs prolongements dendritiques avec qui ils établissent des contacts. [Goldberg, 2015]

-Les Cellules de Merckel : cellules dérivant des crêtes neurales présentes au voisinage de terminaisons nerveuses sensorielles intraépithéliales avec qui elles forment des structures complexes. Ce sont des mécanorécepteurs de type I à adaptation lente. Quelques desmosomes, réduits en nombre et de petite taille, réunissent les cellules de Merkel aux kératinocytes. Ces cellules présentent de nombreux petits granules cytoplasmiques de type neuroendocrine. À ce jour, on n'a pas visualisé de processus d'exocytose. Leur association aux terminaisons nerveuses est évidente, mais le rôle fonctionnel de ces cellules n'est pas connu. [Goldberg, 2015]

-Les Lymphocytes : cellules majeures du système immunitaire, habituellement de type T, ils peuvent pénétrer dans l'épithélium, et leur nombre augmente dans les inflammations de la muqueuse. On distingue plusieurs types de lymphocytes : T cytotoxiques, auxiliaires, régulateurs, natural killer (NK) et lymphocytes T gamma delta (T γ δ). [Goldberg, 2015]

-Les Polynucléaires : cellules immunitaires de 3 types : neutrophiles, éosinophiles et basophiles. Elles sont capables de passer la barrière de l'épithélium de jonction. Les neutrophiles ont une fonction de phagocytose des débris cellulaires et des molécules qui transitent par cette voie vers le chorion conjonctif. [Goldberg, 2015]

-Les Mastocytes : grandes cellules rondes ou ovales à petit noyau central avec de nombreux grains foncés intracytoplasmiques contenant de l'héparine et de l'histamine. Impliqués dans la réaction immunitaire, elles libèrent des médiateurs de l'inflammation comme les facteurs de nécrose tumorale- α (TNF- α), des amines vasoactives et des enzymes de type serine protéase comme la tryptase et la chymase. Associés aux cellules de Langerhans dans les tissus muqueux, les mastocytes se dégranulent en réponse à des stimuli immunologiques et non-immunologiques [Goldberg, 2015]

La membrane basale

C'est une membrane séparant l'épithélium du tissu conjonctif et délimite les zones où va s'alterner les crêtes épithéliales et les papilles conjonctives. Elle assure un rôle fondamental dans les échanges épithélio-conjonctifs notamment par son rôle de filtre sélectif. Elle va aussi servir d'attache au kératinocyte via les hémidesmosomes, et possède aussi un rôle dans le contrôle de la différenciation cellulaire et le renouvellement des kératinocytes. [UNF3S, s. d ; consulté le 09 juillet 2021]

On y distingue en microscopie électronique :

- La « lamina lucida » en regard des hémidesmosomes de la membrane cellulaire, renfermant surtout des glycoprotéines, en particulier de la laminine
- La « lamina densa », couche de matériel granulofilamenteux se situant en dessous et parallèle à la lamina lucida contenant surtout du collagène IV
- La « lamina fibroréticularis » constitué de fibrilles d'ancrage (anchoring fibrillae), s'insérant dans la lamina densa. Elles émanent des fibrilles de

collagène assurant l'ancrage de la lamina densa aux fibres de collagène du chorion sous-jacent. [UNF3S, s. d consulté le 09 juillet 2021]

Essentiellement formée par un ensemble de quatre molécules qui interagissent pour former un réseau dense, la membrane basale associe deux réseaux continus de collagène de type IV et de laminine, du nidogène et de perlecan. Elles s'ancrent dans le chorion conjonctif au niveau de la lamina fibroréticularis en associant principalement le collagène de type VII aux collagènes de types I, III et V. [Goldberg, 2015]

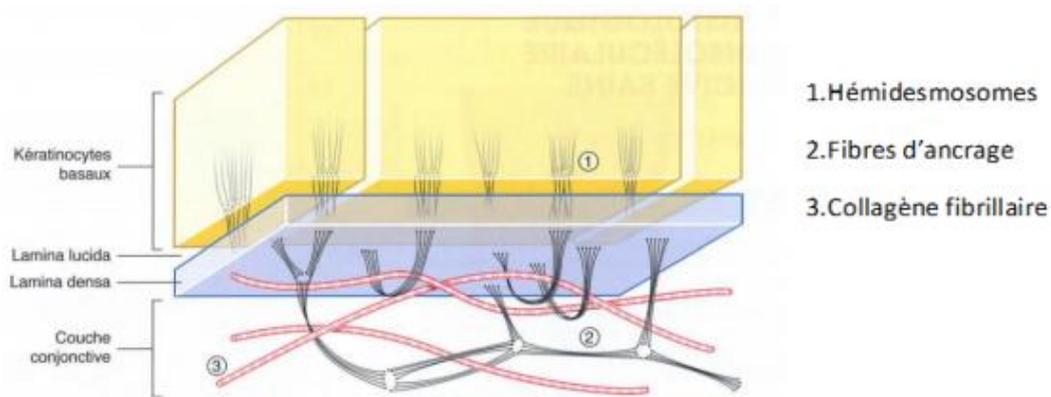


Figure 9 : Schéma de la lame basale [K.Chabil, consulté le 11 juillet 2021]

Le tissu conjonctif

Appelé aussi « lamina propria » ou « chorion » ce tissu assure le support de l'épithélium. Deux parties sont distinctes ici, on va avoir « la couche papillaire superficielle », composée essentiellement de fines fibres de collagène irrégulièrement orientées, c'est une structure ondulatoire imbriquée entre les crêtes de l'épithélium et les digitations de la papille (Figure 3 et 4) permettant de maximiser la surface d'échange pour le transport de nutriment et une meilleure résistance mécanique à la mastication. Et la « couche réticulaire », plus profonde, dense et mieux organisée formée de fibres de collagène plus épaisses qui s'orientent parallèlement à la surface des cellules. On retrouve dans ce tissu :

-**Les fibroblastes** : ce sont les cellules les plus nombreuses du tissu conjonctif. De formes fusiformes ou étoilées avec de nombreux prolongements cytoplasmiques

parallèles aux fibres collagènes. Leurs noyaux renferment un ou plusieurs nucléoles et possèdent un appareil de synthèse très développé. Elles synthétisent et sécrètent les molécules constituant le chorion, élaborent à la fois la substance fondamentale et les différentes fibres dont les fibrilles collagènes (essentiellement de type I, III, IV). Son rôle est fondamental pour le maintien de l'intégrité de la muqueuse et possède un rôle important dans le processus de cicatrisation. [UNF3S, s. d. consulté le 09 juillet 2021]

-Les mastocytes : possédant les caractéristiques déjà décrites dans l'épithélium.

-Les cellules immunocompétentes : on peut y observer la présence de macrophages assurant la phagocytose des tissus nécrosés qui va accroître l'antigénicité avant présentation aux lymphocytes et qui stimule la prolifération fibroblastique dans la cicatrisation. On retrouve comme vu précédemment les lymphocytes B et T, des cellules de Langerhans et des polynucléaires, mais aussi des plasmocytes sécrétant des immunoglobulines IgA, IgG, et IgM. [Auriol et Le Charpentier, 1998]

-Autre : On retrouve des cellules de Merkel, des chromogranines A et des neurofilaments qui joueraient un rôle dans les processus de réparation de la muqueuse buccale. [Goldberg, 2015]

-Les fibres :

- Les fibres de collagène : elles forment le support architectural du tissu conjonctif et sont composées essentiellement de collagène de type I, III et V [Goldberg, 2015].
- Les fibres élastiques : assurant l'élasticité et l'intégrité du tissu, ces fibres sont composées essentiellement d'élastines (composant amorphe) et de fibrillines. Selon leur stade d'agrégation et de maturation, on va identifier 3 types de fibres élastiques dans la matrice extracellulaire (MEC) : les fibres d'oxytalanes, d'élaunines et élastiques. Certaines fibres élastiques sont associées aux invaginations de la surface des fibroblastes, au milieu d'un réseau dense de fibres de collagène. [Goldberg, 2015]

-La substance fondamentale : substance riche en GAG et en protéoglycanes qui enrobe tous les éléments du tissu conjonctif. Les GAG forment une famille de sept membres dont l'héparane-sulfate et l'acide hyaluronique, qui associé à une protéine, contribuent à la formation d'un protéoglycane. Ces protéoglycanes vont se lier à d'autres protéines de la MEC, et vont intervenir dans la résilience tissulaire, dans la filtration moléculaire et vont aussi contribuer à la régulation de la fibrillogénèse du collagène. [Goldberg, 2015]

-Les glycoprotéines adhésives de la MEC : nous retrouvons une multitude de glycoprotéines comme la fibronectine, les laminines, les intégrines qui sont impliquées dans de nombreux processus biologiques ainsi que dans les interactions entre les cellules et la MEC comme par exemple l'adhésion, la migration, la croissance, la forme et les différenciations cellulaires. [Goldberg, 2015]

-Des vaisseaux sanguins : le réseau vasculaire provient des artères de la sous-muqueuse dont l'artère palatine mineure irriguant le palais mou, les artères buccales, alvéolaires postérieures et infra-orbitaires irriguant la joue ainsi que sept autres artères impliquées dans la vascularisation de la gencive mandibulaire. [Goldberg, 2015]

Les artérioles vont se ramifier vers le tissu conjonctif jusqu'au voisinage des papilles et des crêtes épithéliales, créant ainsi un réseau de capillaires (figure 12). Alors que 30 % de ces capillaires sont fenestrés dans la gencive, les autres forment un endothélium continu. Des péricytes viennent épaissir le diamètre de ces structures vasculaires. Le réseau capillaire se poursuit par des veinules, et les veines empruntent un trajet inverse de celui des artérioles. [Goldberg, 2015]

-Des fibres nerveuses : Il s'agit d'une innervation sensorielle, à laquelle s'ajoutent des réflexes masticatoires et salivaires. L'innervation est due au trijumeau (V-ème paire crânienne), et des fibres nerveuses issues des VII, IX et X nerfs crâniens. Ils traversent la sous-muqueuse et atteignent le chorion d'où ils pénètrent la zone papillaire formant un plexus sous-épithélial. Il s'agit de fibres myélinisées, cholinergiques pour l'essentiel, et certaines de ces fibres seront aussi associées à la

vascularisation. Les terminaisons nerveuses se font dans la lamina propria, à proximité des cellules basales. [Goldberg, 2015]

Quelques fibres traversent tout de même la membrane basale et pénètrent dans l'épithélium. Il s'agit de terminaisons libres, associées à la perception de la douleur, du chaud et du froid ainsi que la vascularisation. Les extrémités libres entrent en contact avec les cellules de Merkel. On décrit aussi des corpuscules de Krause et de Golgi-Mazzoni, qui constituent les terminaisons de nerfs myélinisés et la présence de corpuscules de Meissner qui sont des récepteurs du toucher notamment nombreux au niveau des lèvres. [Goldberg, 2015]

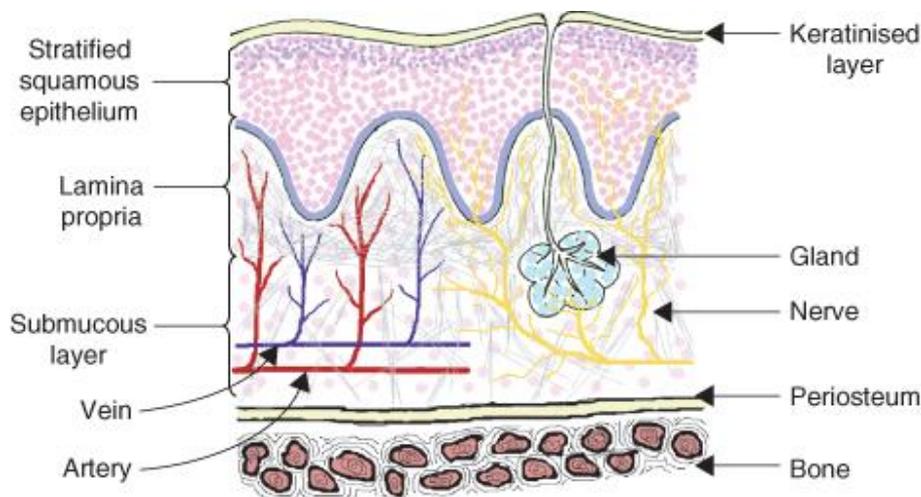


Figure 10 : Organisation du tissu conjonctif de la muqueuse orale [Sheila Phillips, consulté le 16 août 2021]

-Les glandes salivaires : il existe deux groupes de glandes salivaires, les « glandes accessoires » permettant une sécrétion salivaire continue et donc une humidification permanente de la bouche. Elles sont disposées dans le chorion de la cavité buccale et dans les travées conjonctives qui séparent les muscles de la langue. Et le deuxième groupe, les « glandes principales », comportant de nombreux éléments sécréteurs et des canaux excréteurs, représentées par les glandes parotides, les glandes sous-maxillaires et les glandes sublinguales. [KOHLE, consulté le 04 mars 2022]

-Le réseau lymphatique : le réseau est organisé en cul-de-sac au voisinage de l'extrémité des papilles conjonctives qui se réunissent ensuite en canaux collecteurs et accompagnent artères et veines dans leurs trajets vers les ganglions cervicaux

supérieurs, sous-maxillaires et cervicaux. On a aussi la présence de nodules de tissu lymphoïde qui vont être dispersés dans la muqueuse buccale, les plus gros, postérieurs, forment les amygdales linguale, palatine et pharyngée (constituant « l'anneau de Waldeyer »). Et les plus petits, ubiquitaires retrouvés dans le palais mou la face ventrale de la langue et le plancher de la langue). [UNF3S, consulté le 09 juillet 2021] ; [Goldberg, 2015]

La sous-muqueuse

Dans de nombreuses régions, une couche de graisse pouvant contenir des glandes salivaires mineures, des nodules de tissu lymphoïde des vaisseaux sanguins et des nerfs sépare la muqueuse de l'os ou des muscles sous-jacents. Celle-ci correspond à la sous-muqueuse. Elle se trouve dans toutes les régions de la cavité buccale à l'exception de la gencive attachée et du palais dur qui seront directement attachés au périoste du squelette sous-jacent. Cette attache, non-élastique, est dénommée « mucopérioste ». [Auriol et Le Charpentier, 1998] ; [Goldberg, 2015]

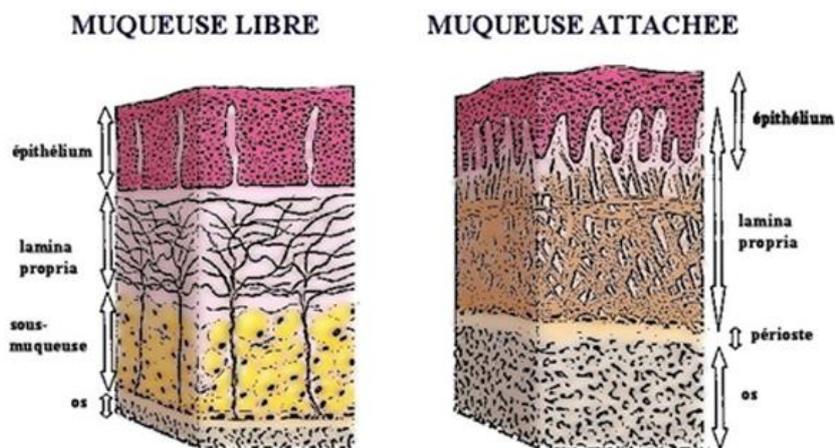


Figure 11 : Différence entre une muqueuse libre et attaché à l'os [Collier Thierry, consulté le 10 juillet 2021]

Nous avons donc pu voir que la muqueuse buccale se différencie au niveau histologique selon sa localisation dans la cavité buccale ce que l'on retrouve résumé dans le tableau ci-dessous :

Tableau 3 : Spécificité de la muqueuse buccale selon sa région [Goldberg, 2015]

Région	Épithélium	Lamina propria	Sous-muqueuse
Palais mou	Fin, non kératinisé	Épaisse avec de nombreuses papilles courtes	Tissu conjonctif lâche et glandes salivaires mineures
Partie ventrale de la langue	Fine, non kératinisée	Fine, avec de courtes papilles et réseau capillaire très développé	Fine et irrégulière
Plancher de la bouche	Très fin, non kératinisé	Papilles courtes, extensif réseau vasculaire	Tissu conjonctif lâche
Muqueuse alvéolaire	Petite, non kératinisée	Papilles courtes	Tissu conjonctif lâche contenant des fibres élastiques
Muqueuse labiale et buccale	Très épaisse, non kératinisée	De longues papilles, avec des crêtes Un tissu conjonctif dense avec des fibres élastiques	La muqueuse est attachée aux muscles sous-jacents Présence de glandes salivaires mineures
Vermillon des lèvres	Fin et kératinisé	Nombreuses papilles et un réseau capillaire dense	La muqueuse est attachée aux muscles sous-jacents
Gencive	Épaisse, ortho- ou parakératinisée	Papilles longues et étroites, tissu conjonctif dense	Mucopérioste
Palais dur	Épais, épithélium ortho- ou parakératinisé	Papilles longues, étroites, avec tissu conjonctif dense	Mucopérioste Sauf au-dessus de faisceaux neurovasculaires dans les régions surplombant des anses neurovasculaires, les régions postérieures et latérales Glandes salivaires mineures

Cependant, la muqueuse buccale va aussi être caractérisée par sa fonction au sein de la cavité, nous allons retrouver :

La muqueuse masticatoire (ou « fibromuqueuse » ou « muqueuse adhérente ») : elle joue un rôle de compression et permet le support des charges mécaniques lors de la mastication. L'épithélium est kératinisé en surface et contient de longues crêtes épithéliales qui s'invaginent en profondeur dans le chorion permettant un ancrage solide et évitant ainsi toute mobilité de la muqueuse par rapport aux plans profonds. Elle concerne la gencive (gencive attachée et gencive libre ou marginale) et le palais dur. Et on note la présence exclusive de mucopérioste. [Centre Hospitalier universitaire de Nice, consulté le 13 avril 2022] ; [Goldberg, 2015]

La muqueuse bordant de recouvrement : elle revêt la majeure partie de la cavité buccale avec la face interne des joues et des lèvres, le plancher buccal, la face ventrale et latérale de la langue, le palais mou et la muqueuse alvéolaire. N'ayant aucun rôle de compression alimentaire, son épithélium n'est pas kératinisé et possède des crêtes épithéliales peu marquées. Elle contient des éléments du chorion, des glandes salivaires mineures et des composants du tissu conjonctif qui assurent la nutrition des éléments épithéliaux. Le tissu conjonctif, richement vascularisé repose sur une sous-muqueuse lâche lui permettant une certaine

souplesse tissulaire. [Centre Hospitalier universitaire de Nice, consulté le 13 avril 2022] ; [Goldberg, 2015]

Les muqueuses spécialisées :

- La lèvre : elle est constituée de trois parties avec une partie cutanée externe pourvue de follicules pileux, de glandes sébacées et de glandes sudoripares. Une partie intermédiaire appelée le « vermillon ». Et une partie interne formant une muqueuse à papilles dermiques très développées contenant des glandes sébacées dénommées « grains de Fordyce » qui sont situées près des commissures des lèvres. [Goldberg, 2015]
- La face dorsale de la langue : elle contient les récepteurs du goût, les « papilles gustatives ». Ce sont des structures en forme de bourgeon, composées de cellules sombres (de type I), de cellules claires (de type II) et de cellules de type III (récepteurs du goût). On y retrouve différents types de papilles : les papilles linguales et filiformes dépourvues de bourgeons du goût et les papilles fongiformes et caliciformes contenant ces bourgeons. Les papilles caliciformes sont délimitées par un sillon profond, appelé le « vallum » contenant de nombreux bourgeons. Les glandes salivaires mineures de Von Ebner s'ouvrent à l'intérieur de ce sillon, ce qui maintient la surface de la langue humide. Et enfin, on note la présence de papilles foliées absentes ou rudimentaires chez l'homme qui sont essentiellement constituées de tissus lymphoïdes. [UNF3S, consulté le 09 juillet 2021] ; [Goldberg, 2015] ; [RABINEAU et al, consulté le 05 mars 2022]
- Les jonctions entre muqueuses : Outre les différents types de muqueuses, des jonctions particulières apparaissent sous la forme de sillons délimitant des régions anatomiques :
 - Entre deux muqueuses au sein d'une même zone, par exemple entre les muqueuses alvéolaires et jugales, entre le plancher de la bouche et la face inférieure de la langue
 - Entre deux muqueuses masticatoires (palais dur et gencive)

- Entre une muqueuse de recouvrement et une muqueuse masticatoire (palais dur et mou, entre muqueuse alvéolaire et gingivale, où se situe la jonction mucogingivale)
- Épithélium de jonction : tissu spécifique qui est l'épithélium remplissant l'espace compris entre la surface minéralisée de la dent et une membrane basale située à la surface du tissu conjonctif [Goldberg, 2015]

2.1.2 Caractère histologique spécifique de l'ulcère aphteux

L'aphte se définit par sa lésion élémentaire : « l'ulcération », c'est-à-dire la perte de substance au niveau d'un épithélium pouvant intéresser toutes les couches notamment les plus profondes, qu'il s'agisse de la peau ou d'une muqueuse.

L'aphte est un ulcère essentiellement observé dans la muqueuse buccale ainsi que l'oropharynx et plus rarement dans la région génitale et anale. Ils peuvent apparaître isolés, ponctuels, multiples et récidivants.

Au niveau histologique, il s'agit plus particulièrement d'une vascularite leucocytoclasique oblitérante correspondant à une inflammation des vaisseaux de petit calibre, caractérisée par un infiltrat inflammatoire additionné avec une leucocytoclasie (fragmentation des polynucléaires neutrophiles) et une nécrose fibrinoïde au niveau des veinules post-capillaires des petits vaisseaux. Cette inflammation va être associée à un infiltrat principalement lymphomonocytaire, avec quelques plasmocytes, à disposition périvasculaire. Puis au stade d'ulcération, l'infiltrat inflammatoire devient surtout constitué de polynucléaires neutrophiles. Plus l'ulcération est profonde, plus le risque de cicatrice résiduelle est élevé par atteinte des faisceaux de fibres conjonctives. [Weber et Pascal, 2017]

Au niveau anatomique, la lésion initiale est une macule érythémateuse, douloureuse, très fugace, rapidement suivie d'une ulcération ronde ou ovale à bord régulier qui ne saigne pas. Cette ulcération présente un fond recouvert d'un enduit fibrineux de couleur jaune « beurre frais » ou gris et d'une base souple, parfois œdémateuse, entourée d'un halo inflammatoire rouge vif. Cette ulcération

correspond à une perte de substance concernant l'épithélium et le chorion. Elle est douloureuse, et peut gêner la parole et l'alimentation. [Weber et Pascal, 2017]



Figure 12 : Aphthe « banal » de la muqueuse labiale. [C. Beauvillain de Montreuil et al., 2019]



Figure 13 : Image d'un aphthe buccale [frank60, consulté le 03 janvier 2023]

Au niveau buccal tous les sièges sont possibles, seules les gencives attachées, la fibromuqueuse palatine et le versant sec des lèvres sont généralement épargnés. Et la cicatrisation est spontanément résolutive en une dizaine de jours. [Weber et Pascal, 2017]

2.2 Les différents types d'aphtes

2.2.1 Classement histologique

2.2.1.1 Aphte simple

« L'aphte simple » ou « l'aphte mineur » représente 80 % des patients souffrant d'aphte récurrent. Leur taille est habituellement est de 0,5 à 1 cm et ils peuvent être isolés ou survenir en nombre limité (moins de 10). Ils guérissent en sept à quinze jours sans cicatrice. La douleur est constante, d'intensité variable et exacerbée par le mouvement de la région où du siège de l'ulcération. C'est la forme la plus typique d'aphte. [Vaillant et Samimi, 2021]

2.2.1.2. Aphte miliaire

« L'aphte miliaire » ou « l'aphte herpétiforme » représente 5 à 10 % des patients atteints d'aphte récurrent. Cette forme est caractérisée par la petite taille (1 à 2 mm de diamètre) de ses lésions, par leur nombre important à chaque poussée (de 5 à 20, pouvant aller jusqu'à 100) et par l'intensité de la douleur associée.

Localisés de préférence sur le plancher buccal et les faces latérales de la langue, ces aphtes n'ont pas de liseré érythémateux et peuvent être confondus avec une primo-infection herpétique. La guérison demande 7 à 14 jours, il ne laisse pas de cicatrice sauf lorsque les éléments primitifs ont coalescé et formé une ulcération profonde. [Vaillant et Samimi, 2021]



Figure 14 : Aphte miliaire [Vaillant et Samimi, 2021]



Figure 15 : Aphte miliaire [Vaillant et Samimi, 2016]

2.2.1.3. Aphte géant

« L'aphte géant » ou « l'aphte majeur », peut représenter jusqu'à 10 à 15 % des patients atteints d'aphte récurrent. Ils peuvent être uniques ou multiples (jusqu'à dix éléments ; en général un à trois) de 1 à 5 cm de diamètre. Ils sont localisés sur toute la surface de la cavité orale pouvant s'étendre jusqu'à l'oropharynx avec une prédilection pour le palais mou. Les ulcérations, douloureuses et étendues empêchent le patient de parler, mastiquer, avaler normalement, et diminuent de façon importante sa qualité de vie. Ils peuvent persister des mois (en moyenne deux semaines à trois mois) développant une induration de leurs bords et laissant des cicatrices fibreuses et rétractiles lors de leur guérison. [Vaillant et Samimi, 2021]

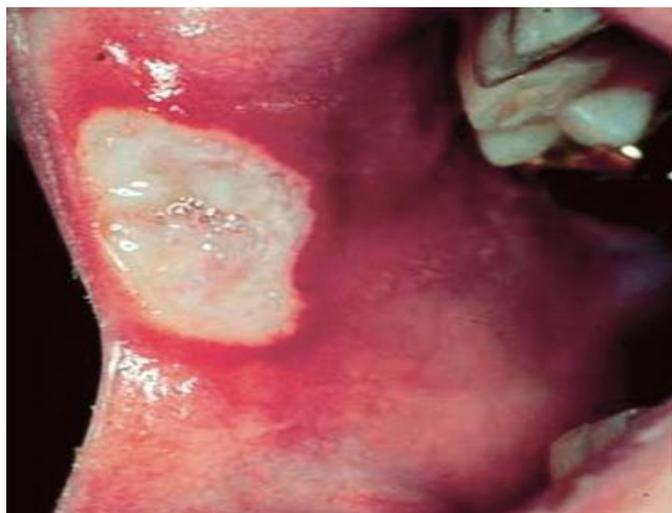


Figure 16 : Aphte géant [Vaillant et Samimi, 2021]

2.2.2 Classement chronologique

2.2.2.1 Stomatite aphteuse récurrente

La « stomatite aphteuse récurrente » (SAR) ou « aphtose » est la maladie correspondant à la forme récidivante d'apparition d'aphte au sein de la cavité orale. Faute de test spécifique, le diagnostic de la maladie repose principalement sur :

- Une histoire d'ulcères récidivants apparus au cours de l'enfance.
- La présence d'ulcères typiques à l'examen clinique.
- Une histoire familiale d'aphtes qui est souvent un élément de confirmation.

Pour retenir le diagnostic d'un SAR, le patient ne doit présenter aucun autre symptôme ou signe systémique. Si les lésions atteignent une autre muqueuse que celle de la bouche (génitale, conjonctivale, digestive) le diagnostic de la SAR isolé ne peut être retenu et une biopsie d'ulcère est alors indiquée pour le diagnostic différentiel. [Madrid et al., 2010]

En général, le caractère récidivant de plusieurs aphtes (poussées de trois à dix jours à une fréquence minimale de deux épisodes par an) suffit à définir une aphtose. Mais par analogie avec les critères diagnostiques de la maladie de Behçet, le diagnostic d'aphtose est actuellement le plus souvent posé en présence d'au moins trois poussées par an. [Vaillant et Samimi, 2021]

Les crises ulcéreuses peuvent se rapprocher et venir se succéder continuellement ; les premiers aphtes cicatrisent pendant que les suivants apparaissent. C'est alors que la maladie devient insupportable. [Madrid et al., 2010]

Ainsi, on peut retrouver les 3 formes d'aphte vues précédemment sous forme chronique avec l'aphtose mineure, l'aphtose miliaire et l'aphtose géante.

2.2.3 Classement spécifique

2.2.3.1 Aphtes de Bednar

L'aphtose de Bednar est définie par la présence d'aphtes palatins symétriques chez un nourrisson. Cette entité est peu rapportée, mais dans une série de 1494 nourrissons, sa fréquence était de 15 %. L'aspect clinique est celui d'ulcérations

de petites tailles, bilatérales et symétriques localisées sur les piliers antérieurs et la jonction palais dur/palais mou. Elles résultent de facteurs mécaniques : efforts de succion, traumatismes causés par la tétine et posture inadaptée lors de la tétée. La correction posturale (semi-assise) permet la guérison. [Amode et al., 2016]



Figure 17 : Aphte de Bednar [Glock et Fricain, 2013]

2.2.3.2 Aphte bipolaire

L'aphtose bipolaire correspondant à la présence chez un même patient d'aphtes sur les muqueuses buccale et génitale, soit isolément, soit conjointement, évoluant de façon récidivante et chronique. [Académie nationale de médecine, consulté le 17 mars 2022]

Ils sont le plus souvent observés chez les patients de sexe masculin sur le scrotum et chez les patients de sexe féminin sur la vulve. [Gupta et al., 2004]

La maladie de Behçet est une vascularite inflammatoire, chronique et récidivante dont l'expression principale est une aphtose bipolaire récidivante. [Vaillant et Samimi, 2021]

2.3 Epidémiologie

La prévalence des aphtes dans la population générale est élevée. Autour de 25 % de la population générale rapporte au moins un épisode d'aphte dans l'année passée. De plus, 38,7 % des hommes et 49,7 % des femmes ont au moins deux épisodes d'aphtes dans leur vie. L'aphtose débute typiquement chez les individus âgés de 10 à 20 ans

La fréquence et la sévérité des récurrences tendent à diminuer avec l'âge. L'incidence apparaît légèrement plus élevée chez les femmes et dans les classes favorisées socio-économiquement. Les aphtes sont chez l'enfant les lésions orales les plus fréquentes, avec une prévalence de 1 %. Les enfants porteurs d'aphtes de moins de 15 ans rapportent dans 40 % des cas une aphtose débutant avant l'âge de 5 ans, dont la fréquence des récurrences augmente au cours du temps. [Vaillant et Samimi, 2021]

2.4 Physiopathologie de l'ulcère aphteux

Le mécanisme de formation de l'ulcère aphteux n'est pas encore totalement élucidé à l'heure actuelle.

Dans l'étude du protéome salivaire des patients atteints de SAR, il en a été conclu que les profils protéomiques des états sans ulcère ne diffèrent pas de ceux des individus en bonne santé suggérant que la SAR correspond à une manifestation orale d'une affection locale ou systémique transitoire. [Hernández-Olivos et al., 2021]

Il a été constaté dans plusieurs études que l'aphte se développe en réponse à la réaction immunologique accrue contre certaines régions particulières de la muqueuse buccale. Cette réaction se produit par l'initiation anormale de cascade de cytokines, qui activent certains processus immunitaires qui se retrouvent perturbés par des facteurs déclencheurs non encore définis. Dans de nombreux rapports, le rôle de l'auto-immunisation dans le développement de la maladie a également été souligné. [Ślebioda et al., 2014]

Les deux types de réponses immunitaires : naturelle et acquise (qu'elle soit humorale ou cellulaire) vont se retrouver perturbés chez les patients atteints de

SAR. Il a pu être mis en évidence chez certains patients, une activation et hyper-réactivité des neutrophiles, une concentration élevée du système du complément, une augmentation du nombre de lymphocytes NK et lymphocytes B et une rupture du rapport entre CD4 + /CD8 + (décrite aussi chez le patient infecté par le VIH qui a une incidence accrue d'apparition d'aphte) dans le sang périphérique. [Ślebioda et al., 2014]

Les neutrophiles jouent aussi un rôle important dans la pathologie de la SAR, leurs effets inflammatoires favorisent la destruction du tissu buccal. On retrouve dans le protéome salivaire un ensemble de protéines destiné à l'inhibition de l'activité des neutrophiles dont la quantité est fortement augmentée durant la phase ulcérate de la SAR. Ceci montre une hyperactivité des neutrophiles inhibés par l'augmentation des agents inhibiteurs au moment de l'ulcération. [Hernández-Olivos et al., 2021]

D'autres types de lymphocytes joueraient aussi un rôle dans le mécanisme de la maladie. Les « Treg CD4 + CD25 + » sont des lymphocytes avec un rôle important dans l'inhibition de la sécrétion des cytokines pro-inflammatoires des lymphocytes T effecteurs CD4 +, ils ont montré une diminution de leur quantité dans le sang périphérique ainsi qu'une efficacité diminuée en tant qu'inhibiteur chez les personnes atteintes de SAR. [Lewkowicz et al., 2008].

De plus, une élévation significative du nombre de lymphocytes Ty^{δ} dans le sang périphérique a été décrite. Ces derniers sont des cellules productrices d'interleukines pro-inflammatoires et possèdent des effets cytotoxiques contre les cellules infectées par les virus, et jouent aussi un rôle dans le processus de contrôle de la croissance épithéliale. Des observations antérieures ont confirmé la concentration élevée de ce type de cellules chez les sujets atteints de polyarthrite rhumatoïde, de tuberculose et de maladie cœliaque. Cependant, le rôle biologique de ces cellules dans le processus de formation et de cicatrisation de l'ulcère aphteux n'est toujours pas clairement compris. [Ślebioda et al., 2014]

Un autre facteur important pouvant induire et déterminer le type de réponse immunitaire dans le corps humain sont les cytokines qu'on peut répartir en 2 grandes familles :

- Les cytokines de type Th1, qui comprennent : IL-2, IL-12, Interféron- γ (IFN- γ) et TNF- α , déterminent la prédisposition à l'auto-immunisation, induisent la réponse de type cellulaire et stimulent la sécrétion d'IgG. [Ślebioda et al., 2014]
- Les cytokines de type Th2, dont : IL-4, IL-5, IL-10 et IL-13, contrairement au type Th1, elles manifestent des propriétés anti-inflammatoires, stimulent la réponse immunitaire humorale et la sécrétion d'IgE. [Ślebioda et al., 2014]

Une sécrétion significativement plus élevée de cytokines Th1 chez les patients atteints de SAR a souvent été démontrée. L'augmentation de la production d'IL-2, d'IFN- γ et de TNF- α par les cellules mononucléées du sang périphérique ainsi qu'aux niveaux des lésions a été observée à la fois dans la phase aiguë de la maladie et dans la phase de rémission (ou au niveau de la muqueuse saine). Pendant ce temps, la sécrétion des cytokines anti-inflammatoires TGF- β (uniquement dans le sang périphérique) et IL-10 était significativement diminuée chez les patients présentant une SAR par rapport aux témoins sains. Une faible expression d'IL-10 au niveau des ulcères peut entraîner une durée prolongée de celle-ci, car l'IL-10 stimule la prolifération épithéliale au stade de la cicatrisation. [Ślebioda et al., 2014] ; [Cui et al., 2016] ; [Lewkowicz et al., 2005] ; [Buño et al., 1998]

Outre la diminution de l'expression des cytokines anti-inflammatoires, une diminution significative de l'expression de la protéine de « choc thermique 27 » a été observée au niveau des ulcères aphteux de patients atteints de SAR. Les protéines de choc thermique manifestent la propriété d'inhiber l'expression de cytokines pro-inflammatoires et elles participent à l'inhibition de la différenciation des monocytes en cellules dendritiques. La diminution de la concentration de cette fraction protéique peut donc exacerber l'inflammation. [Ślebioda et al., 2014] ; [Miyamoto Jr et al., 2008]

Une étude a souligné une augmentation du nombre de lymphocytes T de type Th1 capables de produire des cytokines pro-inflammatoires (IL-2, IL-12 et IFN- γ) dans le sang périphérique. [Albanidou-Farmaki et al., 2007]

Tandis que Borra et al (2004) ont montré une augmentation de l'expression du groupe de gènes de réponse de type Th1 par rapport au groupe de gènes Th2 au niveau des lésions de patients atteints de SAR. [Borra et al., 2004]

Des forts taux d'IL-17 pro inflammatoire, a pu aussi être détecté chez les patients atteints de SAR dans une autre étude. [Xiang et al., 2020]

De plus, il a été montré dans certaines études que l'augmentation du taux de TNF- α aurait, hormis son rôle pro-inflammatoire, un autre rôle important dans l'immunopathogénèse de la SAR par son action stimulante sur l'expression du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe I. En effet, des niveaux accrus d'expression des antigènes de CMH de classe I et de classe II ont été rapportés aux stades pré-ulcératifs et ulcératifs des cellules épithéliales basales, mais n'ont pas été détectés au cours du processus de cicatrisation. Cela pourrait contribuer à cibler le tissu localement pour l'attaque des cellules saines par les cellules T cytotoxiques (CD8 +cellules) au cours du processus ulcératif. [Cui et al., 2016] ; [Savage et al., 1986]

Ces observations confirment que le déséquilibre de la production de cytokines pro- et anti-inflammatoires peut contribuer au développement de l'auto-immunisation et de la SAR chez les sujets prédisposés. [Ślebioda et al., 2014]

Dans la physiopathologie de la SAR, il a aussi été incriminé les chimiokines, qui sont des médiatrices de l'inflammation et de l'immunité, permettant la migration rapide et coordonnée des leucocytes en réponse à des signaux de danger, mais aussi de contrôle de diverses fonctions cellulaires immunitaires. Il a été découvert une augmentation de l'expression des gènes de leurs récepteurs, notamment ceux des récepteurs aux chimiokines CXCR3 et CCR5 liée à la signalisation Th1, mais surtout une augmentation de l'expression du gène pour les récepteurs aux chimiokines CCR2 et CCR3 au cours de l'ulcération aphteuse qui

sont liées à la signalisation Th2 et donc associées à un effet anti-inflammatoire. Le rôle de ces derniers n'est pas en adéquation avec le processus ulcératif de la SAR, bien que l'auteur de cette étude suggère que cela pourrait être dû au prélèvement qui a été réalisé 2 à 3 jours après l'apparition de l'ulcère et donc au début de l'atténuation de la réaction inflammatoire vers la cicatrisation. [Lewkowicz et al., 2011] ; [Samson et al., 1999]

Autre observation intéressante, il a été montré une régulation à la hausse de l'ARNm d'un Toll-like receptors (TLR) : le « TLR6 » chez des personnes atteintes de SAR. Les TLR sont exprimés par des variétés de cellules dans le corps humain et ont un grand rôle dans la reconnaissance de motif cellulaire. Le TLR6 lui est présent sur une multitude de cellules immunitaires, c'est un récepteur responsable de la reconnaissance de différentes structures de bactéries Gram-positives abondantes dans la cavité buccale et de l'activation de la réponse immunitaire de type Th1. Une surexpression de TLR6 dans la muqueuse buccale pourrait conduire à une réponse immunitaire excessive envers les bactéries commensales. [Lewkowicz et al., 2011]

L'induction de mécanismes suppressifs au cours d'une réponse immunitaire précoce pour l'aphte pourrait expliquer le caractère auto-limité des ulcères aphteux. Cependant, le mécanisme exact entraînant la suppression de l'ulcération n'est pas encore élucidé. [Lewkowicz et al., 2011]

En effet des études portant sur le récepteur lymphocytaire CTLA-4, exerçant des fonctions inhibitrices sur la stimulation lymphocytaire, ainsi que les protéines SOCS-1 et SOCS-3 suppresseurs de la signalisation des cytokines induites par diverses cytokines et qui ont un rôle de régulation négative de l'immunité, ont été retrouvés à un niveau élevé dans la biopsie des muqueuses ulcérées. [Lewkowicz et al., 2011] ; [Olive et al., 2011] ; [Larsen et Röpke, 2002]

Dans cette même hypothèse, des taux d'ARNm de CD28 (protéine de co-stimulation lymphocytaire) possédant un rôle de régulation positif dans l'immunité, se sont retrouvés réduits au niveau des lésions aphteuses. [Lewkowicz et al., 2011]

Une autre hypothèse mentionne l'importance du phénomène d'apoptose naturel des cellules buccales. En effet, la déficience de l'activité des macrophages due à un phénomène d'apoptose massif des cellules desquamantes de la cavité buccale entraînerait des résidus cellulaires non suffisamment gérés par les macrophages. Ces résidus vont induire des réponses de type « nécrose cellulaire » aux cellules proches libérant ainsi à leur tour des débris cellulaires notamment des débris d'ADN qui induisent la production de TNF- α , créant de l'inflammation et réitérant des messages cellulaires de nécrose aux cellules proches. [Al-Samadi et al., 2015]

2.5 L'aphte idiopathique

2.5.1 Aphte et autoanticorps

Comme vu précédemment l'auto-immunisation serait l'un des mécanismes expliquant la formation d'ulcère aphteux.

Dans le sang de certains patients atteints de SAR, il a été évalué que la fréquence de la présence d'anticorps anti-cellules pariétales gastriques (GPCA), d'anticorps anti-thyroglobuline (TGA) et d'anticorps anti-microsome thyroïdien (TMA) était en hausse par rapport à la population saine. Ces anticorps sont des éléments régulièrement dosés dans certaines cliniques en prévention et dans les diagnostics de pathologie importante comme l'anémie pernicieuse, la gastrite atrophique auto-immune, les carcinomes gastriques et les dysfonctionnements thyroïdiens tels que l'hyperthyroïdie ou hypothyroïdie. [Chiang et al, 2019]

Dans l'étude de Chiang et al (2019), sur les 355 patients atteints de SAR, on retrouve la présence de ces anticorps dans le sang à hauteur de 13,0 % pour GPCA, 19,4 % pour TGA et 19,7 % pour TMA. Il en a été conclu qu'environ un tiers des patients atteints de SAR peuvent avoir une positivité pour l'un de ces auto-anticorps. [Chiang et al., 2019]

D'autres types d'anticorps ou d'auto-anticorps anormaux ont été rapportés chez des patients atteints de SAR. Des anticorps IgA et IgG anti-endomysium (ou antitransglutaminase) ont été trouvés chez deux patients atteints de SAR avec une maladie cœliaque concomitante. Chez 5 sur 87 patients atteints de SAR de type mineur, des anticorps IgG anti-réticuline, IgA anti-réticuline et IgA anti-endomysium ont été signalés chez trois patients (3,4 %), un patient (1,1 %) et un patient (1,1 %), respectivement. Cependant, d'autres études sont encore nécessaires pour élucider les mécanismes qui peuvent inciter une partie des patients atteints de SAR à générer ces anticorps dans leur sérum. [Chiang et al, 2019]

2.5.2 Aphte et prédisposition génétique

Le rôle des facteurs génétiques dans l'étiopathogénie de la SAR a été confirmé dans plusieurs études et notamment un rôle très important de la

transmission génétique où des antécédents familiaux positifs de la maladie ont été rapportés dans 24 à 46 % des cas. Les patients ayant des antécédents familiaux de SAR présentent des récurrences plus fréquentes et une évolution plus sévère de la maladie par rapport à ceux ayant des antécédents familiaux de SAR négatif. [Ślebioda et al., 2014]

Les facteurs de risques génétiques qui modifient la susceptibilité individuelle à la SAR comprennent divers polymorphismes de l'ADN répartis dans le génome humain, notamment ceux liés aux altérations du métabolisme des interleukines (IL-1, IL-2, IL-4, IL-5, IL -6, IL-10, IL-12), l'IFN- γ et le facteur de nécrose tumorale- α (TNF). [Ślebioda et al., 2014]

En effet, il a été notamment démontré dans une méta-analyse une forte association de certains polymorphismes de l'IL-1beta, d'Il-6 (pro/anti inflammatoire), d'IL-10 (anti-inflammatoire) et IL-17 (pro-inflammatoire) avec des taux d'incidence ou de protection augmentés vis-à-vis de la SAR. [Yousefi et al., 2022]

D'autres chercheurs ont rapporté la corrélation entre l'allèle HLA sélectionné et le risque accru de SAR. Chez les patients atteints de SAR, une incidence plus élevée de HLA-A33, HLA-B35, HLA-B81, HLA-B12, HLA-B51, HLA-DR7 et HLA-DR5 et une incidence plus faible de HLA-B5 et HLA-DR4 a été observée par rapport aux témoins sains. [Ślebioda et al., 2014]

Des polymorphismes concernant certaines structures des inflammasomes (complexe protéique important de l'immunité innée) ont aussi été décrits dans la SAR comme pour certaines maladies inflammatoires dont la maladie de Crohn, la maladie de Behçet, la maladie coeliaque. Et notamment le polymorphisme du gène NLRP3 codant pour le récepteur de type NOD 3 (NLRP3) où certains génotypes étaient associés à un risque accru d'apparition de SAR résultant d'une activité d'amplification transcriptionnelle plus élevée de l'expression de NLRP3. [Slezakova et al., 2018]

Plusieurs études ont montré un lien entre le polymorphisme des lectines et l'apparition de la SAR. La lectine liant le mannose (MBL) est une protéine du système immunitaire inné ainsi qu'un membre de la famille des collectines qui sont des lectines complexes contribuant à l'activation du système du complément. Elle joue un rôle crucial dans la première ligne de défense de l'hôte par ses propriétés antimicrobiennes et se lie à des groupes de sucres particuliers sur divers agents pathogènes, initiant l'opsonisation et la phagocytose et pouvant également moduler les réponses inflammatoires. [Baïoumy et al., 2021]

Dans une étude, les taux sériques de MBL étaient significativement plus faibles dans le groupe SAR que dans le groupe témoin. Le déficit en MBL peut établir la pathogenèse de la SAR en réduisant la clairance des cellules apoptotiques, en déclenchant des voies pro-inflammatoires adaptatives et en augmentant la destruction locale des tissus. De plus le variant polymorphe de la région codante du gène MBL2 pour la synthèse du MBL, « l'allèle B » est corrélé à des taux diminués de MBL, celui-ci a été exprimé dans des pourcentages significativement plus élevés chez les patients atteints de SAR. [Baïoumy et al., 2021]

Autre fait intéressant portant sur les lectines, l'étude de gènes de plusieurs molécules d'adhésion cellulaire a montré une augmentation significative pour un certain type de polymorphisme de la « sélectine E » chez les patients atteints de SAR par rapport au groupe témoin [Alkhateeb et al., 2013].

Dans l'étude de Almoznino et al (2014), analysant l'association entre la SAR et les taux sériques d'immunoglobulines E (IgE). Il a été montré que 50 % des 49 patients atteints de SAR présentent des taux d'IgE supérieurs aux valeurs normales (supérieur à 100 UI ml⁻¹) ce qui montre possiblement une association entre allergie et aphtose. Dans cette même étude, une corrélation a été faite entre le taux d'IgE élevée et l'apparition de SAR à un plus jeune âge ainsi qu'un taux d'IgE supérieur à 150 UI/ml était associé à la présence d'un épisode SAR toutes les deux semaines. [Almoznino et al., 2014]

Dans l'étude de Farhad-Mollashahi et al (2020), les taux salivaires d'IgE étaient aussi significativement augmentés chez les SAR ainsi que le taux de la

protéine cationique éosinophile (ECP). Ce dernier est un médiateur inflammatoire allergique libéré par les éosinophiles qui, dans des études récentes, a montré son utilité en tant que biomarqueur et donc de suivi aux maladies liées à l'allergie. [Farhad-Mollashahi et al., 2020]

L'hépcidine est décrite comme un peptide antimicrobien présent dans le sérum et l'urine humains ainsi qu'un régulateur de l'homéostasie du fer chez les mammifères. Elle possède des effets antibactériens contre des bactéries Gram-négatives, telles que *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* et *Klebsiella pneumoniae*, et des bactéries Gram-positives telles que *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* et *Enterococcus faecium*, ainsi qu'un effet antifongique contre *Candida albicans*, *Aspergillus fumigates* et *Aspergillus niger*. Elle a montré en moyenne un taux dans la salive significativement inférieur à ceux des témoins sains chez les patients atteints de SAR. Cette diminution pourrait ainsi perturber l'équilibre microbien-antimicrobien de la muqueuse buccale au profit de certains micro-organismes et donc conduire à la formation d'aphtes oraux. [Cicek et al., 2014]

Il est aussi à noter que différentes structures qui sont liées dans une moindre mesure au système immunitaire ont pu être mises en évidence dans l'association entre le polymorphisme de certains gènes et l'apparition de la SAR :

Des découvertes récentes ont démontré que la dépression et le stress sont influencés par le polymorphisme de la région promotrice du gène 5-HTT (SLC6A4) du transporteur de la sérotonine, le « 5-HTTLPR » qui est régi par 2 allèles, l'allèle long (L) et l'allèle short (S) ce dernier est associé à une efficacité transcriptionnelle réduite entraînant une réduction de la recapture de la sérotonine. Dans plusieurs études, il a été montré une augmentation significative du génotype de SS et de l'allèle S dans le groupe des SAR. [Victoria et al., 2005] ; [Najafi et al., 2018]

Des polymorphismes de l'enzyme de conversion de l'angiotensine I (ACE) joueraient aussi un rôle dans la formation de l'aphte, cet enzyme aboutit à la production de l'angiotensine II. Connue pour son rôle de vasoconstricteur, elle va également être un puissant modulateur pro-inflammatoire qui peut par la

production d'espèces réactives de l'oxygène induire des lésions tissulaires. Certains haplotypes seraient des facteurs de protection tandis que d'autres seraient facteurs d'apparition d'aphtes selon l'action transcriptionnelle qui en découle. [Bartakova et al., 2022]

De plus, cet enzyme peut aussi être exprimé dans les lymphocytes T et joué un rôle important lors des réactions immunitaires ; plus particulièrement, l'angiotensine II a un rôle dans la régulation de l'extravasation, de l'activation, de la chimiotaxie et de la prolifération des cellules mononucléaires et dans la régulation à la hausse des médiateurs pro-inflammatoires, y compris les cytokines et les molécules d'adhésion. [Bartakova et al., 2022]

Un autre domaine où le polymorphisme génétique peut avoir un rôle dans la SAR est celui du système oxydatif/antioxydant, où le déséquilibre pourrait accélérer la formation de radicaux libres et l'apparition de réactions toxiques. Cela serait associé à des polymorphismes de l'oxyde nitrique synthase endothéliale, cependant les résultats de ces études sont plus ou moins controversés. [Karasneh et al., 2009]

2.5.3 Aphte et tabac

Sur la base des observations épidémiologiques, la plupart des chercheurs indiquent une incidence plus faible de SAR chez les fumeurs par rapport aux sujets non-fumeurs avec une corrélation entre la durée et la sévérité de l'habitude tabagique. Cette protection vis-à-vis de la SAR s'expliquerait par un niveau plus élevé de kératinisation de la muqueuse buccale dû au tabagisme, ce qui la rend moins sujette aux blessures et aux irritations. La nicotine et ses métabolites peuvent également diminuer le niveau de cytokines pro-inflammatoires (TNF- α , IL-1 et IL-6) et augmenter le niveau d'IL-10 anti-inflammatoire. De plus, les produits du tabac sans fumée semblent aussi diminuer le risque de développement de la SAR. [Ślebioda et al., 2014]

Dans la revue de Motamedi et Golestannejad (2015), il y aurait été rapporté quelques cas de patients recevant des substituts nicotiques sur prescription médicale dans plusieurs cas d'aphtoses importantes, qui, aurait permis la guérison,

mais aussi la prévention au long terme de l'apparition d'aphte. Cependant, il n'y a pas encore eu d'étude cas-témoin fondée assez forte pour prouver une telle affirmation. [Motamedi et Golestannejad, 2015].

Il est à noter que des niveaux plus élevés de protéines de choc thermique 27 déjà décrites précédemment ont été observés chez les fumeurs de tabac, ce qui peut expliquer en partie le phénomène de la plus faible incidence d'aphte chez les fumeurs par rapport aux non-fumeurs. [Ślebioda et al., 2014]

2.5.4 Aphte et déficit hématologique et en zinc

Dans plusieurs études, il est rapporté qu'un déficit hématologique et par définition une carence en fer, acide folique ou en vitamine B 12 pourrait être la cause d'apparition d'aphte.

Dans l'étude de Compilato et al (2010), le pourcentage de déficits hématologiques était de 56,2 % chez les patients atteints d'aphtose récurrente contre 7 % chez les témoins. Ces patients, une fois traités par traitement substitutif, ont vu soit régresser soit disparaître leurs aphtoses buccales. Il est à noter que selon les études cette corrélation bien que positive envers cette hypothèse n'obtient pas toujours de résultats aussi significatifs. [Compilato et al., 2010]

Ces lésions buccales pourraient s'expliquer par le fait que la carence en fer peut provoquer des anémies microcytaires, et les carences en vitamines B12/acide folique peuvent conduire à une anémie macrocytaire. Les patients atteints de SAR souffrant d'anémie et de taux d'hémoglobine inférieurs ont une capacité réduite du sang à transporter l'oxygène vers la muqueuse buccale, entraînant finalement une atrophie de la muqueuse buccale. [Sun et al., 2015]

De plus la vitamine B12 et l'acide folique jouent un rôle important dans la synthèse de l'ADN et la division cellulaire, et les cellules épithéliales buccales ont un taux de renouvellement élevé, par conséquent les carences en vitamine B12 et en acide folique accentuent d'autant plus l'atrophie du tissu épithélial buccal aboutissant à l'ulcération. [Sun et al., 2015]

Plusieurs études ont aussi cherché à démontrer que le taux d'homocystéine était augmenté chez certaines personnes atteintes de SAR. [Sun et al., 2015]

L'homocystéine est un acide aminé soufré se formant au cours du métabolisme de la méthionine. La vitamine B12 et l'acide folique fonctionnent tous deux comme des coenzymes nécessaires à la conversion de l'homocystéine en méthionine. En outre, la mesure des taux sériques d'acide méthylmalonique et d'homocystéine est un dépistage à forte sensibilité de la carence en vitamine B12. Un niveau élevé d'homocystéine dans le sang peut se traduire par une fréquence élevée de thrombose par stress oxydatif endommageant l'endothélium et donc les artérioles qui alimentent les cellules épithéliales orales, conduisant alors à la dégradation de l'épithélium buccal et finalement à l'apparition d'ulcération buccale. [Sun et al., 2015]

Dans cette étude, un taux sanguin anormalement élevé d'homocystéine a été détecté chez 7,7 % des patients atteints de SAR contre 1,1 % chez les sujets témoins sains. Le taux élevé d'homocystéine dans le sang chez les patients SAR peut donc être dû à des carences en acide folique/vitamine B12 ainsi qu'en vitamine B6. En effet, des études antérieures ont montré qu'une supplémentation en acide folique et en vitamine B12 et B6 peut réduire les taux d'homocystéine dans le sang. [Sun et al., 2015]

Dans une étude évaluant l'impact de l'éradication de *Helicobacter pylori* sur l'évolution clinique de la SAR, il a été découvert que les niveaux de vitamine B12 étaient significativement augmentés dans le groupe où *H. pylori* était éradiqué, et dans ce groupe, le nombre moyen de lésions aphteuses après 6 mois était significativement diminué après l'éradication. Alors que dans le groupe non éradiqué, aucun changement significatif n'a été trouvé suggérant là aussi le possible rôle de la vitamine B12 dans l'étiologie de l'aphtose buccale. [Arslan Taş et al., 2013]

Deux anciennes études ont aussi montré le rôle des vitamines B et notamment des vitamines B1 B2 et B6 chez les personnes atteintes de SAR avec

une diminution significative de leurs taux chez les personnes atteintes de la maladie. [Chiang et al., 2019]

Dans l'étude du protéome salivaire de patients atteints de SAR en présence ainsi qu'en l'absence de lésions aphteuses, il a pu être constaté que l'activité ulcéreuse est liée au métabolisme des vitamines B9 et B12 et de certains nutriments (sélénium et azote). En effet uniquement aux phases ulcératives, il a été obtenu une forte expression de protéines salivaires associée aux voies métaboliques de ces vitamines et nutriments. Du fait de leurs carences, ces protéines ne pouvant agir sur leurs métabolites, se retrouvent finalement sécrétées sous forme libre dans la salive de façon importante. Le fait que ces résultats ne s'observent pas chez le témoin sain et dans la SAR en phase de rémission soulève l'importance de ces métabolites dans l'apparition des ulcères. [Hernández-Olivos et al., 2021]

Le zinc est l'un des oligo-éléments les plus importants dans le corps humain, c'est un cofacteur d'au moins 3000 protéines humaines participant à divers mécanismes jouant un rôle notamment dans la croissance et la reproduction cellulaire, dans les fonctions immunitaires normales, la synthèse du collagène et la cicatrisation des plaies. Par conséquent, il est plausible que la carence en zinc puisse être directement impliquée dans la pathogenèse de certaines maladies de la muqueuse buccale. [Bao et al., 2016]

Dans l'étude de Bao et al (2021), sur 156 patients atteints de SAR, 21,2% avaient un déficit en zinc significatif par rapport aux témoins. [Bao et al., 2016]

Dans une méta-analyse reprenant 19 études sur le lien entre zinc et apparition de SAR, il est indiqué que les études actuelles dépassaient la taille d'information requise, confirmant que les différences étaient fiables et qu'un déficit en zinc pouvait entraîner l'apparition d'aphte. [Al-Maweri et al., 2021]

2.5.5 Aphte et habitude alimentaire et hygiène

Selon plusieurs chercheurs, l'exposition à certains ingrédients alimentaires, comme le chocolat, le gluten, le lait de vache, les conservateurs, les noix et les colorants alimentaires, peuvent également induire la cascade pro-inflammatoire responsable

de la SAR. Chez certains patients, l'amélioration clinique a été observée après l'induction du régime d'élimination de l'aliment. [Ślebioda et al., 2014]

Dans une étude en double aveugle sur l'effet du gluten chez les patients atteints de SAR, l'amélioration clinique a été observée dans les deux groupes d'étude : les patients suivant un régime d'élimination réel et les patients suivant un régime sans gluten complété par du gluten administré à l'aveugle. Cependant, il n'y avait pas de différence statistique entre les deux groupes ; suggérant un effet placebo pouvant modifier l'évolution de la SAR. [Hunter et al., 1993]

Dans une autre étude, sur un total de 754 participants (dont 21,4% des participants étaient atteints de SAR) un questionnaire portant sur la consommation quotidienne de fruits, de produits laitiers, d'eau et de légumes leurs a été soumis. Les résultats ont révélé que la SAR était significativement et négativement associée à la quantité consommée de fruits, d'eau ainsi que dans des résultats moindres les produits laitiers et les légumes, cependant les SAR n'étaient pas significativement associés à d'autres facteurs, notamment les aliments frits, les aliments fermentés, les aliments épicés et les œufs. [Xu et al., 2021]

Le zinc, la vitamine B12 et les probiotiques présents dans les produits laitiers pourraient expliquer son mécanisme préventif contre la SAR. D'autres études ont rapporté une modification du microbiome comme cause dans la SAR et un effet thérapeutique bénéfique d'une composition en *Lactobacillus* et *Bifidobacterium* présent dans les produits laitiers. La présence de zinc et de sélénium dans les légumes ainsi que des folates et de la vitamine C pour les fruits expliquerait leurs mécanismes préventifs dans la SAR. [Xu et al., 2021]

Considérant la capacité du calcium à protéger la muqueuse buccale et à réguler la capacité immunitaire en maintenant la polarité tissulaire et donc la barrière entre la cavité buccale et l'environnement externe, ainsi que la capacité du magnésium à réduire à la fois l'oxyde nitrique sérique et la peroxydation lipidique, l'eau pourrait prévenir la SAR en ajoutant du calcium et du magnésium. [Xu et al., 2021]

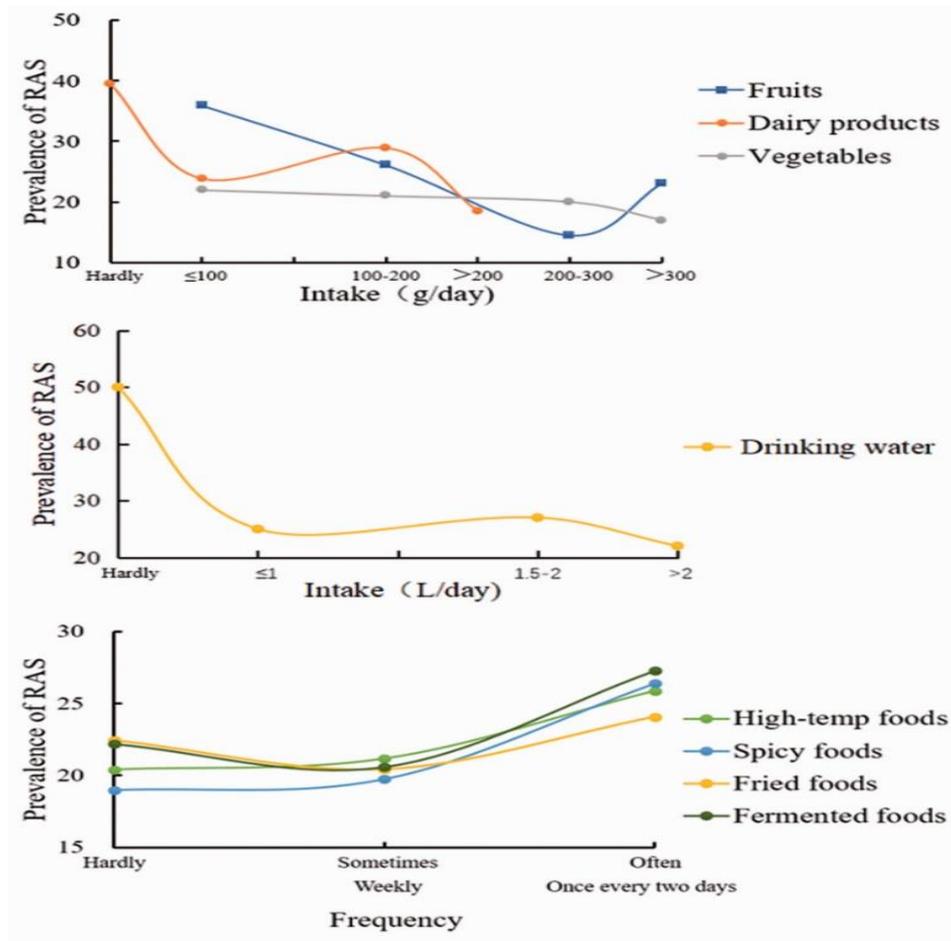


Figure 18 : Répartition des taux de stomatite aphteuse récurrente dans des groupes ayant des habitudes alimentaires différentes [Xu et al., 2021]

Sur ce même principe de questionnaire porté à l'égard d'étudiants chinois, il a été montré une prévalence accrue de risque de SAR avec le fait de se coucher tard, une soif fréquente (donc bouche sèche), une prise fréquente de boissons sucrées et de boissons gazeuses, et dans cette étude une consommation élevée d'aliments frits. Cependant, la préférence pour les noix était ici un facteur de protection contre les aphtes expliqué par le fait que les noix sont riches en vitamines A, B et E et antioxydants. [Du et al., 2018] ; [Ma et al., 2015]

De plus les acides gras insaturés contenus dans les noix peuvent avoir un effet lubrifiant sur la muqueuse buccale permettant d'éviter les lésions et l'apparition d'aphte. L'ananas et la saveur « épicée » qui sont souvent incriminés dans l'apparition d'aphte dans certaines études n'avaient pas ici de valeur significative chez les consommateurs entre le groupe de SAR et des témoins,

cependant, ils étaient tous deux grandement considérés par les sujets comme étant déclenchant ou aggravant de l'ulcération buccale. Il n'y avait pas non plus de différence statistique dans la consommation de fruits entre les groupes SAR et non-SAR. [Du et al., 2018] ; [Ma et al., 2015]

Comme vu précédemment, la qualité du sommeil aurait un lien avec la SAR. Sur un questionnaire adressé à 9617 étudiants, il a été montré un taux accru de SAR chez les sujets présentant un indice d'insomnie et d'hypersomnie élevé. A contrario les adolescents ayant un niveau élevé de satisfaction du sommeil présentaient un risque plus faible de SAR. [Tohidinik et al., 2021]

Autre fait important, la vitamine D jouerait un rôle essentiel dans la modulation de la réponse immunitaire, sa carence serait associée à plusieurs maladies auto-immunes telles que sclérose en plaques, lupus érythémateux disséminé, polyarthrite rhumatoïde, vitiligo et maladie de Crohn. Les résultats d'une méta-analyse reprenant cinq études sur le lien entre le taux de vitamine D et les patients atteints de SAR ont révélé que les patients atteints de SAR ont des niveaux significativement plus faibles de vitamine D sérique et que cette carence augmenterait le risque d'apparition SAR, mais serait non liée à la gravité de la SAR. [Al-Maweri et al., 2020]

Une autre hypothèse possible mise en cause dans l'étiologie de l'aphte sont les phénomènes allergiques dûs aux protéines de lait de vache chez les personnes régulièrement consommatrices de produits laitiers. [Besu et al., 2013]

D'après Besu et al (2013) dans une analyse comparant les taux de IgA, IgG et IgE contre des protéines spécifiques du lait de vache comme la « caséine » chez les patients SAR et les témoins, il a été trouvé une augmentation significative du taux de ces immunoglobulines chez les personnes atteintes d'aphtose. L'immunité humorale accrue (en IgA et/ou IgG et/ou IgE) contre α -caséine a été trouvée chez 36 des 50 sujets, la β -caséine chez 31 des 50 sujets, et la K-caséine chez 26 des 50 sujets avec une SAR. Une analyse en parallèle a été réalisée sur le lactosérum du lait de vache et il a été montré que l'immunité humorale contre cette protéine était bien moins importante qu'avec la caséine posant la question de l'utilité d'un

régime lacté sans caséine dans la prévention de l'apparition des aphtes. [Besu et al., 2013]

Une étude de cas publiée dans une revue américaine rapporte l'histoire d'une fille de 10 ans et d'un garçon de 11 ans, tous deux avec des antécédents de 5 ans d'épisodes fréquents de SAR, avec ulcérations multiples, qui ont subi des essais d'élimination de produits laitiers. Les deux étaient exempts d'ulcères buccaux dans les 2 semaines suivant l'arrêt de la prise de produits laitiers et le sont restés par la suite. De plus, le premier patient a présenté une récurrence d'ulcérations après ingestion occasionnelle d'aliments contenant des protéines de lait de vache, elle a montré des taux sanguins élevés d'immunoglobuline E en réaction à ces protéines. [Chainani-Wu et Nayudu, 2017]

Les additifs alimentaires joueraient aussi un rôle dans l'étiologie de la SAR. Des tests épicutanés pour la détection d'allergène ont été réalisés sur 24 personnes atteintes de SAR et 22 témoins. Le résultat est que 21 personnes atteintes de SAR ont eu une réaction positive au test contre 3 parmi les patients témoins, avec notamment : le rouge cochenille (62,5 %) ; l'azorubine (45,8 %) ; l'amarante (25 %) ; le butylhydroxyanisole (4,2 %) ; le butylhydroxytoluène (4,2 %) ; le carmin (4,2%). [Gülseren et al., 2017]

Parmi ces 6 additifs alimentaires, 4 sont utilisés comme colorant alimentaire (rouge cochenille, azorubine, amarante et carmin) et 2 sont des antioxydants (butylhydroxyanisole butylhydroxytoluène) empêchant l'oxydation dans les aliments cuits au four, les céréales, les graisses, les huiles et les vinaigrettes. Les résultats des tests épicutanés de cette étude suggèrent que les additifs alimentaires et l'hypersensibilité de type 4 jouent un rôle important dans la pathogenèse de la SAR chez certains individus. [Gülseren et al., 2017]

Un agent chimique souvent présent dans les dentifrices est aussi incriminé dans la cause d'apparition d'aphte, le laurylsulfate de sodium (SLS). C'est un détergent anionique utilisé comme tensioactif principal ou unique dans la plupart des dentifrices depuis plus de 20 ans. Cependant, le SLS peut être irritant pour la peau à des concentrations élevées, son application répétée entraîne une dermatite

de contact dose-dépendante et réduit la fonction de barrière protectrice de l'épithélium buccal. [Shim et al., 2012]

D'autres chercheurs ont montré que le SLS assèche la muqueuse protectrice de la bouche, laissant la muqueuse gingivale et buccale vulnérable aux irritants. Il endommage aussi la couche mucine qui remplit le rôle de protection non-immunitaire des surfaces muqueuses. [Shim et al., 2012]

Une revue systématique reprenant 4 études sur le SLS a montré que l'utilisation d'un dentifrice sans SLS réduit tous les paramètres des ulcères aphteux mesurés : nombres, épisodes, durées et douleurs de manière significative. [Alli et al., 2019]

2.5.6 Aphte et stress oxydatif

Le stress oxydatif est défini comme un processus dans lequel l'équilibre redox dynamique entre les oxydants et les antioxydants est intensément décalé lorsque les concentrations d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) augmentent au-dessus des valeurs physiologiques. L'oxyde nitrique (NO) est un important vasodilatateur endogène et une molécule messagère intracellulaire et intercellulaire multifonctionnelle de l'immunité et de l'inflammation. [Zhang et al., 2019]

En tant que radical libre, le NO peut réagir avec le superoxyde et créer des peroxynitrites toxiques à fort pouvoir oxydant pouvant endommager directement l'endothélium entraînant la mort cellulaire. Le NO peut également inhiber l'agrégation et l'adhésion plaquettaire et influencer la capacité des cellules immunitaires à lutter contre les bactéries, virus et cellules tumorales. De plus, il a été rapporté que le NO à haute concentration a des effets néfastes sur les protéines cellulaires, l'ADN et les lipides, entraînant éventuellement la mort cellulaire, des lésions tissulaires et des défaillances d'organes. L'oxyde nitrique synthase (NOS) a pour rôle de synthétiser le NO à partir de la L-arginine dans les cellules de mammifères. [Zhang et al., 2019]

Il a été comparé dans une étude les taux sériques du statut antioxydant total (TAS) qui reflète avec précision le statut antioxydant global de l'organisme, ainsi

que les taux de NO et de NOS chez des patients atteints de SAR avec des individus en bonne santé ainsi qu'en comparaison avec les patients atteints de SAR mais sans ulcère actif. Les résultats étaient que les niveaux de NO étaient plus élevés et les niveaux de TAS plus faibles dans le sérum des patients atteints de SAR présentant une lésion active que dans les deux autres groupes, indiquant qu'il peut y avoir un stress oxydatif accru conduisant à l'ulcère dans la SAR. [Zhang et al., 2019]

Il est à noter dans cette étude qu'il n'y avait aucune différence significative entre les patients atteints de SAR sans ulcère actif et les sujets sains en ce qui concerne tous ces paramètres étudiés montrant qu'il n'y a pas d'équilibre du système oxydant/antioxydant récupéré progressivement au stade inactif de la SAR qui aurait pu alors appuyer un rôle important du stress oxydatif dans l'étiologie de cette pathologie. [Zhang et al., 2019]

Un autre élément étudié pour caractériser le stress oxydatif est l'équilibre thiol/disulfure. Les groupes thiol formant des liaisons disulfures sous stress oxydatif, et la conversion des thiols en liaisons disulfures est considérée comme un début de constatation d'un stress oxydatif accru. Lorsque le stress est supprimé, les liaisons disulfures reviennent aux groupes thiol. Cette formation et ce processus de conversion sont connus sous le nom d'homéostasie thiol/disulfure. Les résultats de l'étude actuelle ont montré que la liaison disulfure était significativement augmentée dans l'homéostasie thiol/disulfure chez les patients atteints de SAR. [Yavuz et al., 2020]

2.5.7 Aphte et traumatisme mécanique

Une des causes d'apparition d'aphte souvent mise en cause dans l'étiologie de ces lésions est celle provoquée par les traumatismes mécaniques.

Dans l'étude de Wray et al (1981), il a été induit volontairement des plaies dans la muqueuse buccale afin d'étudier le rôle des lésions dans l'initiation de la SAR. Sur un panel de 30 patients atteints de SAR, 26 lésions aphteuses sont apparues chez 13 patients, alors qu'aucune ne s'est produite chez les témoins. Ces résultats confirment qu'une lésion induite mécaniquement dans la muqueuse

buccale peut provoquer ce type d'ulcération chez les personnes sensibles à la stomatite aphteuse. [Wray et al., 1981]

Dans une autre étude portant sur les ulcérations de la muqueuse buccale (sans distinction avec les différents types d'ulcère) au cours du traitement orthodontique, réalisée à partir de questionnaires remis à 103 praticiens orthodontiques et d'un deuxième questionnaire remis à 190 patients. Il a été enregistré que plus de la moitié des patients (63%) avaient des ulcères buccaux pendant le traitement orthodontique et que plus de la moitié des praticiens (55,3%) ont rapporté que le traitement orthodontique était pour eux la cause des ulcérations buccales. [AlDahash et al., 2020]

Chez ces patients, il y avait 21,9 % d'entre eux qui avaient déjà eu dans leur vie des ulcères avant de commencer le traitement orthodontique, et bien qu'il n'y ait pas eu d'examen diagnostique, il est supposé que la majorité d'entre eux étaient atteints de SAR. Le traitement orthodontique est connu pour être une opération fortement susceptible d'induire des lésions de la muqueuse orale et donc dans cette hypothèse pourrait induire à une fréquence élevée des lésions aphteuses chez les sujets prédisposés. [AlDahash et al., 2020]

2.5.8 Aphte et hormones

Le lien entre l'apparition d'aphtes et les taux sériques d'hormones sexuelles est plus ou moins controversé selon les études.

Pour Lavaee et al (2021), le taux sérique de sulfate de déhydroépiandrostérone (DHEA-S) chez les patientes atteintes de SAR était en moyenne significativement inférieur à celui du groupe témoin ainsi que les taux sériques de testostérone (bien que pour cette dernière, la différence n'est pas significative). Le taux sérique de testostérone et de progestérone était en moyenne significativement anormal (élevé ou réduit) chez les patients atteints de SAR. Cependant les taux sériques d'hormone de stimulation folliculaire (FSH), d'hormone lutéinisante (LH), prolactine (PRL), dihydrotestostérone (DHT) n'étaient pas différents entre les deux groupes. [Lavaee et al., 2021].

La DHEA-S est un précurseur des androgènes et des œstrogènes. Ce stéroïde abondant dans le corps humain est sécrété en très grande partie par le cortex surrénalien. Les prohormones DHEA et son ester sulfaté le DHEA-S peuvent agir sur les tissus périphériques et jouer un rôle important chez les femmes. Au niveau de l'immunité, l'augmentation de l'IL-2 (sécrétion de type Th1) et la réduction de l'IL-6 (pro-inflammatoire) et de l'IL-10 (anti-inflammatoire) sont les effets les plus importants de ce stéroïde. [Lavaee et al., 2021]

Une baisse de la concentration de DHEA-S peut jouer un rôle important dans la pathogenèse de certaines maladies immunologiques relayé dans plusieurs études. La progestérone possède un rôle immunosuppresseur naturel qui peut affecter les médiateurs immunologiques tels que la prostaglandine. Et la testostérone jouerait un rôle sur la prolifération des lymphocytes T régulateurs ainsi qu'un effet anti-inflammatoire. [Lavaee et al., 2021]

Dans un questionnaire adressé à 30 étudiantes atteintes de SAR sur le moment d'apparition de lésions aphteuses en rapport avec leur cycle menstruel, il a été montré une augmentation significative des lésions au cours de la 3^{ème} semaine des règles qui correspond à la phase lutéale [10 sujets sur 30] [Maheswaran et al., 2015], dont la progestérone est l'hormone du cycle menstruel la plus présente à ce stade du cycle, en comparaison à la 1^{er} semaine [6/30], 2^{ème} semaine [8/30] et 4^{ème} semaine [6/30]. Cependant, il est à noter que le nombre de cas est assez réduit dans cette étude et qu'un nombre plus élevé de participante est nécessaire pour valider une telle théorie.

2.5.9 Aphte et stress

Un autre facteur décrit et souvent lié aux exacerbations de la SAR est le stress. Il a été rapporté que les événements stressants de la vie étaient significativement associés à l'apparition d'épisodes de SAR, mais pas à la durée des épisodes. Le fait de vivre un événement de vie stressant a augmenté de près de trois fois la probabilité d'un épisode de SAR dans une étude. [Huling et al., 2012]

Les mécanismes par lesquels le stress peut entraîner des épisodes de SAR ne sont pas bien compris. Il a été suggéré que des niveaux accrus de « cortisol » salivaire connu aussi sous le nom de « l'hormone du stress » pourraient être mis en cause dans l'apparition des ulcérations aphteuses [Huling et al., 2012] ; [Nadendla et al., 2015]. Cependant la dernière étude à ce sujet pense à prouver qu'il n'y a pas de lien entre aphte et cortisol salivaire. [Rezaei et al., 2017] ; [Mirzaei et al., 2021]

Il est aussi incriminé l'augmentation d'espèces réactives de l'oxygène dans la salive dûe au stress pouvant entraîner l'apparition de telles lésions. [Huling et al., 2012]

Comme déjà vu précédemment, des altérations génétiques des voies liées aux réponses vis-à-vis du stress peuvent également être impliquées avec par exemple le polymorphisme du gène transporteur de la sérotonine retrouvé chez les patients souffrant de dépression. Il a été aussi rapporté que le stress affectait plusieurs composants du système immunitaire, notamment la distribution, la prolifération et l'activité des lymphocytes ainsi que la phagocytose et la production de cytokines et d'anticorps. Étant donné que la SAR a également été lié à des altérations du système immunitaire, cela peut au moins en partie expliquer la relation entre le stress et l'apparition d'aphte. [Huling et al., 2012]

De plus, la SAR augmente les impacts négatifs sur la santé bucco-dentaire des patients comme montré dans l'étude de AL-Omiri et al (2015), car, au cours des épisodes d'ulcères aphteux, les patients ont signalé de moins bonnes habitudes sur leur santé bucco-dentaire et une qualité de vie inférieure par rapport aux périodes sans ulcère. De plus, des scores d'impacts sur la santé bucco-dentaire plus élevés étaient significativement associés à des scores plus élevés d'anxiété/dépression. [AL-Omiri et al., 2015]

Ainsi, on pourrait en déduire que l'état psychologique des patients va conditionner une mauvaise habitude d'hygiène buccale, augmentant d'autant plus le taux d'apparition de nouvelles lésions d'aphteuses. Ceci à la manière d'un cycle qui va par la suite détériorer l'état psychologique des patients.

Des études ont aussi montré le lien entre dépression et apparition de la SAR. Des niveaux de dépression plus élevés sont liés à une prévalence plus élevée de SAR dans la population indonésienne. Les personnes avec des niveaux de stress plus élevés ont aussi présenté une prévalence plus élevée de SAR dans cette même étude. Une autre explication du lien entre anxiété/dépression et la SAR est que cela peut induire des habitudes parafunctionnelles telle que se mordre les lèvres ou les joues, avec la langue etc., et ainsi causer un traumatisme aux tissus mous buccaux, prédisposant à la SAR. [Hariyani et al., 2020]

Cette association entre anxiété/dépression, santé bucco-dentaire, qualité de vie et SAR ont des données plus ou moins significatives selon les études. Cependant, on y retrouve souvent une corrélation positive entre aphtose et état psychologique.

2.5.10 Aphte et effets indésirables médicamenteux

Il existe des preuves solides suggérant que des éruptions cutanéomuqueuses puissent survenir à la suite d'un traitement pharmacologique. Ces éruptions varient en gravité (de bénigne à mortelle) et ont été associées à plusieurs classes de médicaments. En plus, des éruptions médicamenteuses fixes (FDE) habituellement observées, plusieurs dermatoses, telles que la dermatose bulleuse à immunoglobuline A linéaire (LABD), la pemphigoïde cicatricielle, le pemphigus vulgaire ou leurs homologues induits par les médicaments, peuvent se présenter sous la forme d'une stomatite aphteuse. [Edgar et al., 2017]

Les FDE (ou « érythème pigmenté fixe »), apparaissent généralement entre 1 à 3 semaines suivant une première exposition à un médicament et dans les 1 à 2 jours suivants lors d'une exposition répétée. Les manifestations cutanées comprennent une ou plusieurs plaques œdémateuses rondes bien délimitées. Au sein de la lésion, il peut y avoir une zone centrale brun-violacé, ulcérée ou présentant un décollement épidermique. Classiquement, les sulfamides sont les médicaments le plus fréquemment associé à la FDE, les anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS), les barbituriques, les tétracyclines et la carbamazépine étant également fréquemment impliqués. Plus spécifiquement pour les ulcérations

buccales, les bisphosphonates, certains agents chimiothérapeutiques comme le méthotrexate, certains vasodilatateurs comme le nicorandil et certains antithyroïdiens de synthèse comme le propylthiouracile ont tous été impliqués comme déclencheurs de la SAR. Le naproxène et le cotrimoxazole se sont avérés être les principaux inducteurs de lésions buccales liées au médicament situées sur le dos de la langue ou sur le palais dur. [Edgar et al., 2017]

La dermatose bulleuse à IgA linéaire se manifeste par des vésicules et des bulles tendues qui apparaissent de 1 à 15 jours après le début du traitement. Elle est causée par des auto-anticorps IgA dirigés contre plusieurs antigènes présents dans la membrane basale. Le médicament le plus souvent impliqué est la vancomycine, suivi des pénicillines puis des céphalosporines. On retrouve aussi dans une moindre mesure le captopril, les AINS, la phénytoïne, les sulfamides, la rifampicine, l'amiodarone, le furosémide, le lithium et les facteurs de stimulation des colonies de granulocytes (G-CSF). [Edgar et al., 2017]

La pemphigoïde cicatricielle, également connue sous le nom de pemphigoïde des muqueuses, est une maladie auto-immune vésiculeuse qui affecte les zones de la membrane basale et notamment celle de la muqueuse buccale se manifestant par des vésicules, des érosions, une gingivite desquamative et dans certains cas des cicatrices. [Edgar et al., 2017]

Le pemphigus d'origine médicamenteuse représente 10 % du total des cas de pemphigus dans les pays développés. Il existe des preuves significatives suggérant qu'une réponse immunitaire humorale contre les desmosomes est déclenchée par un groupe sulfhydryle ou thiol présent sur certains médicaments. Il est supposé que les groupes thiol interagissent avec des protéines qui induisent l'antigénicité des desmoglénines conduisant à la production d'anticorps. La pénicillamine et le captopril sont le plus souvent impliqués, la pénicilline, les autres inhibiteurs de l'enzyme de conversion, l'aurothiomalate de sodium sont également des coupables courants. [Edgar et al., 2017]

Le syndrome de Stevens-Johnson (SJS) et la nécrolyse épidermique toxique (NET) sont des éruptions cutanéomuqueuses rares et potentiellement mortelles

(taux de mortalité de 25 % et 35 %, respectivement) qui surviennent à la suite d'une séparation de la peau à la jonction dermo-épidermique. Ils sont provoqués pour la plupart des cas par la classe antibiotiques, suivis des AINS et des anticonvulsivants. Spécifiquement, le triméthoprime-sulfaméthoxazole, la phénytoïne, la névirapine, le phénobarbital et la lamotrigine sont des médicaments couramment impliqués. Parmi les symptômes retrouvés, il existe presque toujours une atteinte de la muqueuse buccale. [Edgar et al., 2017]

Il aurait été aussi rapporté plusieurs cas d'aphtose en clinique à la suite de la prise d'azithromycine, de sécukinumab (Cosentyx®) et de tocilizumab (Roactemra®). [Moghadam et Tafazoli, 2019] ; [Grimaux et al., 2018]

2.5.11 Aphte et mucine salivaire

Les mucines sont de grandes glycoprotéines constituées essentiellement d'enchaînement de motif O-glycosylé, se retrouvant dans la composition du mucus.

Elles sont produites par les glandes salivaires majeures et mineures, et ont un rôle dans la lubrification de la cavité buccale favorisant la mastication, l'élocution et la déglutition, ainsi qu'un rôle de protection physique de la muqueuse et dans l'agrégation et la fixation des micro-organismes oraux. [Zad et al., 2015]

Les mucines, en particulier celles trouvées dans la salive, possèdent un fort taux de mutation permettant de réagir rapidement aux conditions modifiées dans le corps. Des changements dans les motifs O- glycanes ont été observés dans différents états pathologiques, en particulier ceux impliquant une réponse inflammatoire. [Zad et al., 2015]

La MUC7 est une petite mucine sécrétée principalement dans la salive et les voies respiratoires avec des fonctions pas encore bien définies. Elles jouent probablement un rôle de protection contre les infections dans l'épithélium buccal et respiratoire via l'interaction et l'élimination des agents pathogènes. [McGuckin et al., 2015]

Et il a été observé que chez des patients atteints de SAR, un résidu d'acide sialique présent sur cette mucine était altéré, ce résidu contient notamment un motif glucidique tétrasaccharidique appelé le « sialyl-Lewis x » ayant une grande importance dans « le homing » des leucocytes. Plus précisément, il a été suggéré d'être impliqué dans la recirculation des lymphocytes dans les hautes veinules endothéliales (VHE) des ganglions lymphatiques présents aussi dans ces structures. [Zad et al., 2015]

Une teneur réduite en acide sialique et donc en épitope sialyl-Lewis x dans les MUC7 peut indiquer une réduction globale de ces structures dans la cavité buccale, y compris dans la VHE entraînant une élimination inefficace des bactéries buccales dû à une diminution de la fixation des leucocytes au tissu lymphoïde de la muqueuse buccale. De plus, il a été démontré que MUC7 adhère aux streptocoques oraux et cette adhérence est perdue lorsque les résidus d'acide sialique sont éliminés des oligosaccharides MUC7, suggérant qu'une réduction de ce motif chez les personnes atteintes de SAR entraînerait une diminution d'élimination d'agents pathogènes oraux responsable de la formation des ulcères aphteux. [Zad et al., 2015]

Cependant, il reste à déterminer la cause exacte de cette dégradation, de plus cette étude a été réalisée sur peu de sujets et il serait nécessaire d'inclure un nombre plus grand de sujets.

2.5.12 Aphte et Infections à *Helicobacter pylori*

Helicobacter pylori est une bactérie microaérophile à gram négatif qui colonise la muqueuse gastrique. Son infection est associée au développement d'ulcères gastroduodénaux, de lymphome du tissu lymphoïde associé à la muqueuse gastrique et de cancer gastrique. Bien que l'infection à *H. pylori* ait été suggérée comme l'un des facteurs étiologiques dans la pathogenèse de la SAR, cette association reste encore à débattre. [Gomes et al., 2016]

En effet Gomes et al (2016), ont repris plusieurs articles publiés jusqu'en juillet 2015 comprenant une quinzaine d'études dont des études expérimentales,

des revues et méta-analyses portant sur la relation entre l'infection par *H. pylori* et la présence de SAR. La majorité des études n'ont pas démontré une association statistiquement significative entre *H. pylori* et la présence de SAR. Il en a été conclu qu'il n'y a aucune preuve tangible à ce jour que l'infection à *H. pylori* entraîne le développement de la SAR. [Gomes et al., 2016]

Cependant, dans une observation clinique, plus récente, il a été rapporté le cas d'une femme de 49 ans avec une histoire de 24 ans de SAR douloureux présentant 5 à 6 ulcères permanents et ayant réalisé de nombreuses consultations médicales, examens et traitements sans succès. Cette femme, par la suite a été retrouvée positive à l'infection par *H. Pylori* puis traitée par quadruple thérapie. À la fin de la thérapie, après la recherche d'antigène des selles de *H. pylori* confirmant l'éradication de la bactérie, elle a signalé une résolution totale de la SAR. Par la suite, la patiente a été suivie cinq mois plus tard et a nié la présence de nouveaux ulcères. [Gao et al., 2021]

Pour Gao et al (2021), le débat en cours entre l'association de *H. pylori* et de la SAR, doivent être maintenus. L'éradication de *H. pylori* pourrait avoir un impact considérable sur la qualité de vie d'un patient atteint de SAR et aider à prévenir les conséquences néfastes potentielles de *H. pylori* comme le lymphome ou d'autres tumeurs malignes gastriques. [Gao et al., 2021]

2.5.13 Aphte et flore microbienne orale

On estime que la cavité buccale humaine est colonisée par environ 700 espèces majeures bactériennes différentes, qui produisent un grand nombre de peptides et de polysaccharides correspondant à des « motifs moléculaires associés aux pathogènes » (PAMP) qui sont des molécules associées aux pathogènes reconnus par le système immunitaire inné pouvant interagir les uns avec les autres, ainsi qu'avec le système immunitaire de l'hôte maintenant un micro-environnement symbiotique stable pour notre santé. Si cet équilibre est perturbé, la relation symbiotique se déplacera pour permettre la colonisation ou la prolifération d'espèces potentiellement pathogènes, induisant ainsi un processus pathologique et divers symptômes. [Seoudi et al., 2015]

Il est connu que certaines maladies sont associées à des changements dans la diversité microbienne avec par exemple la parodontite qui est associée à la diversité accrue des bactéries de la plaque dentaire, tandis que la maladie de Crohn est associée à la diversité réduite du microbiote colique. [Kim et al., 2016]

Dans une étude comparant le microbiote buccal des patients atteints de SAR (prélèvement réalisé à distance de la zone ulcérée) à celui des sujets témoins réalisés par analyse du polymorphisme de longueur des fragments de restriction terminale (technique T-RFLP) de l'ADN bactérien produisant une série de pics avec chacun représentant un **taxon** bactérien, il a été montré que le microbiote de la muqueuse buccale non enflammée était différent entre les patients et les témoins. [Bankvall et al., 2014]

Cette différence était plus prononcée chez les patients présentant des lésions lors du prélèvement, suggérant qu'une perturbation du microbiote buccal normal déclenche la présence de lésion ou que la présence de lésion altère le microbiote. Deux pics, 60 et 489, étaient plus fréquents chez les patients atteints de SAR et à l'inverse, les pics 58 et 490 étaient moins fréquents chez les patients que chez les témoins. Cependant, cette technique n'a pas permis de déterminer les bactéries exactes se retrouvant dans chaque groupe d'études. [Bankvall et al., 2014]

La flore microbienne a fait l'objet d'une multitude d'études concernant la SAR et notamment dans la caractérisation des agents responsables de cette maladie. Il a été montré que la **famille** des *Streptococcaceae* comprenant des espèces commensales associées à la santé bucco-dentaire étaient moins abondants dans les sites ulcérés que dans les sites sains des patients atteints de SAR. [Hijazi et al., 2015] ; [Yang et al., 2020]

Dans une méta-analyse reprenant 12 études sur les trois groupes bactériens les plus courants dans la salive orale qui sont *Neisseria*, *Streptococcus* et *Veillonella*. Les numérations de *Veillonella* et de streptocoques étaient plus faibles dans les groupes atteints de SAR en présence d'ulcère et de SAR sans ulcère que dans le groupe témoin, et elles étaient plus faibles dans le groupe atteints de SAR

avec ulcère que dans le groupe de SAR sans ulcère. Cependant, le nombre de *Neisseria* était similaire dans les trois groupes. [Kim et al., 2016]

Streptococcus et *Veillonella* forment des biofilms buccaux robustes qui préviennent les maladies infectieuses buccales et réduisent ainsi le risque de SAR [Yuan et al., 2021]. De plus, il a aussi été rapporté que l'abondance relative de *Streptococcus* était négativement associée aux concentrations d'IL-1 β et d'IL-8 (pro-inflammatoire) dans la salive soulevant un possible lien synergique ou interactif entre biomarqueurs inflammatoires et certaines bactéries commensales. [Kim et al., 2016]

En regroupant les études de Kim et al (2016), décrivant la population microbienne de la région buccale ulcérée et dans la salive, l'étude de Yang et al (2020), comparant chez les mêmes sujets, la muqueuse atteinte d'ulcère aphteux et la muqueuse saine, et celle de Zhu et al (2021), comparant le microbiote de la salive (la salive reflétant en théorie le microbiote des sites malades et les sites sains chez le patient atteint de SAR). Nous pouvons décrire un début de caractérisation du microbiote altéré chez les patients atteints de SAR pour les principaux embranchements :

Au niveau du microbiote salivaire des patients atteints de SAR :

- Une altération des principaux phylums avec une diminution des *Firmicutes* et une augmentation des *Protéobactéries* [Kim et al., 2016] et notamment du genre *Actinobacillus*, *Haemophilus* deux agents infectieux pathogènes par l'intermédiaire de l'immunité, du métabolisme énergétique et du métabolisme des acides aminés, ainsi que le genre *Vibrio*, un type courant de bactérie infectieuse dans la cavité buccale humaine. [Zhu et al., 2021]
- Une augmentation du **genre** *Porphyromonas* significativement augmenté. [Kim et al., 2016]
- Une augmentation du **genre** *Prevotella* significativement augmenté. [Zhu et al., 2021]

Au niveau de la muqueuse des patients atteints de SAR :

- Pour le **phylum** : une diminution des *Firmicutes* et une augmentation des *Protéobactéries* dans les sites ulcérés par rapport aux sites sains chez les patients atteints de SAR. [Hijazi et al., 2015]; [Yang et al., 2020]. Et une augmentation de *Streptophyta* au site ulcéré de la SAR. [Kim et al., 2016]
- Pour la **classe** : les *Clostridia* (comprenant la **famille** des *Veillonellaceae*) ont montré la tendance inverse, avec une abondance statistiquement plus élevée chez les témoins sains que sur les sites ulcérés des patients SAR. [Hijazi et al., 2015]. Les *Bacilli* et *Actinobactéries* sont plus représentés dans les échantillons de muqueuse normale des patients atteints de SAR qu'au niveau des ulcères. [Yang et al., 2020]
- Pour l'**ordre** : une augmentation des *Bacteroidales* dans les sites sains des patients SAR par rapport aux patients témoins qui comprennent des micro-organismes microbiote colique normal ainsi que des agents pathogènes opportunistes oraux suggérant son rôle dans l'initiation de la maladie. [Seoudi et al., 2015]. Les *Lactobacillales* et *Bacillales* sont plus représentés dans les échantillons de muqueuse normale des patients SAR qu'au niveau des ulcères au contraire des *Enterobacteriales*. [Yang et al., 2020]
- Pour la **famille** : les *Veillonellaceae* (de l'**ordre** des *Clostridiales*) qui possèdent divers rôles dans la santé et notamment dans la maladie bucco-dentaire ainsi que les *Porphyromonadaceae* (**ordre** des *Bacteroidales*) des espèces spécifiquement associées à la maladie parodontale prédominaient dans les sites ulcérés des patients SAR par rapport aux témoins, mais sans différence avec les sites non ulcérés du patient SAR dans l'étude de Hijazi et al (2015). Cependant, pour Yang et al (2020), ils ont montré une augmentation des *Porphyromonadaceae* au niveau de l'ulcère par rapport au site sain. Les *Enterobacteriaceae* sont plus présentes au niveau de l'ulcère que les sites sains des SAR. [Hijazi et al., 2015] ; [Yang et al., 2020]
- Pour le **genre** : une diminution des *Veillonella*. [Kim et al., 2016] et une augmentation du genre *Rothia* par rapport aux témoins sains chez les patients atteints de SAR et notamment de *Rothia dentocariosa*, mais qui va se retrouver moins importante dans les sites ulcérés que dans les sites non

ulcérés. [Seoudi et al., 2015]. *Escherichia*, *Shigella*, *Alloprevotella* et *Porphyromonas* sont plus présents au niveau de l'ulcère que les sites sains des patients SAR. [Yang et al., 2020]

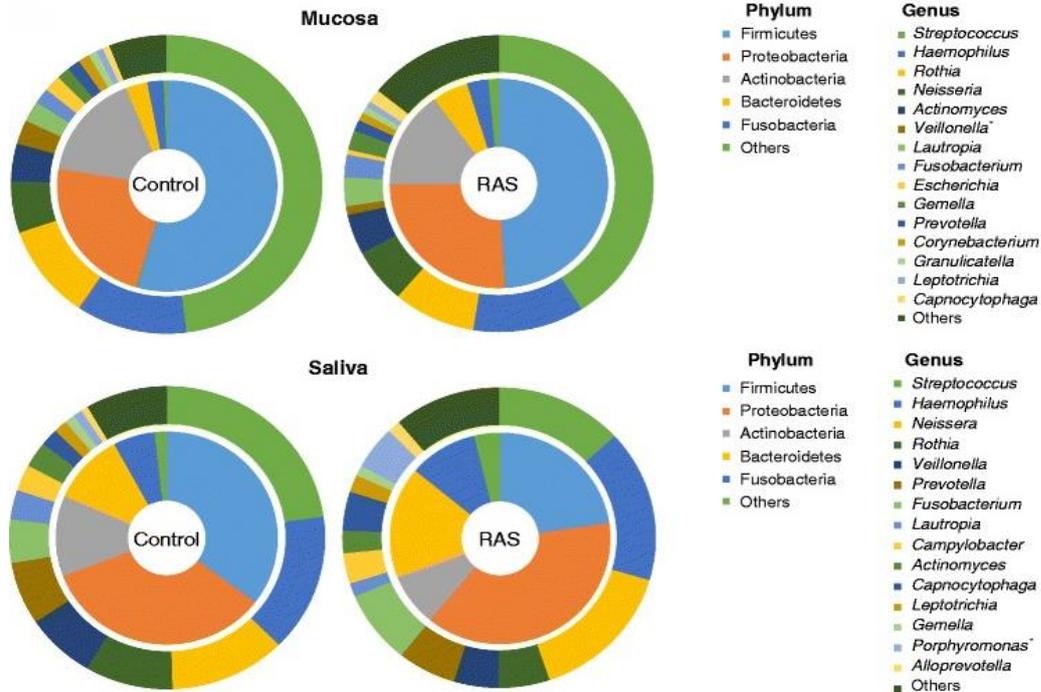


Figure 19 : Diagrammes à secteurs doubles présentent l'abondance relative moyenne des embranchements dominants et des genres [Kim et al., 2016]

En ce qui concerne les **espèces**, nous retrouvons au niveau des sites ulcérés des patients SAR une diminution de l'abondance de plusieurs *Streptococcus*, y compris *Streptococcus salivarius*, *Veillonella dispar*, *Rothia dentocariosa*, *Actinomyces odontolyticus* et *Prevotella histicola* par rapport au témoin sain. Au lieu de cela, d'autres espèces comme d'*Acinetobacter oryzae*, *Acinetobacter johnsonii*, *Capnocytophaga sputigena*, *Neisseria oralis*, *Myxococcus xanthus*, *Ruminococcus gnavus* et *Treponema denticola* ont augmenté en quantité chez les patients atteints de SAR. [Kim et al., 2016]

Au niveau de la salive des patients SAR, l'abondance de *S. salivarius* a diminué par rapport au sujet sain comme nous avons déjà pu le voir au niveau des sites ulcérés. Au contraire, l'abondance de *Neisseria flava*, *Neisseria sicca*, *Capnocytophaga gingivalis*, *Capnocytophaga.sputigena*, *Aggregatibacter segnis*,

Abiotrophia defectiva et des espèces non classées de *Porphyromonas* a augmenté. [Kim et al., 2016]

L'analyse des résultats de l'étude de Kim et al (2016), a révélé que l'abondance de *S. salivarius* était associée à un risque réduit de SAR, alors que l'abondance d'*A. johnsonii* était associée à un risque accru de SAR. [Kim et al., 2016]

A. johnsonii fait normalement partie de la flore cutanée de l'Homme. Cependant, au niveau buccal, elle a été signalée comme étant un inhibiteur de la prolifération des cellules épithéliales gingivales. Dans une étude, elle a montré qu'elle retardait la cicatrisation et possédait un effet cytotoxique vis-à-vis des cellules épithéliales gingivales, qui, au contraire de *S. salivarius*, faisant partie de la flore normale de la muqueuse buccale a montré une faible toxicité. [Kim et al., 2016]

De plus, il est à noter que d'autres bactéries ne faisant pas partie de la flore normale de la muqueuse buccale ont été retrouvées chez les patients SAR. Ainsi, une diminution des membres du microbiote central sain et une augmentation des espèces rares dans le microbiote muqueux et salivaire des patients atteints de SAR pourraient être la cause de ces ulcérations. [Kim et al., 2016]

Dans l'étude de Yang et al (2020), *Escherichia coli* a été retrouvé significativement plus augmenté dans les échantillons des sites ulcéré des patients SAR que dans les échantillons de leurs muqueuses saines. *E. coli* est l'une des bactéries les plus courantes dans le microbiome humain, en particulier le microbiote intestinal, l'association significative des ulcères aphteux avec l'abondance de *E. coli* montre qu'elle pourrait être la cause de la SAR. [Yang et al., 2020]

Il est à noter que les corrélations faites à partir de ce genre de travaux sont à prendre avec précaution, en effet l'incapacité de savoir si le changement du microbiote oral est la raison ou le résultat de la SAR est la principale limite de ces études.

En comparant le protéome salivaire des patients atteints de SAR durant la phase ulcérate et la phase de rémission, il a été identifié une régulation à la hausse de plusieurs protéines servant à la réponse immunitaire dirigée spécifiquement contre les bactéries uniquement durant la phase ulcéreuse, suggèrent que l'activité ulcéreuse peut être une réponse à la présence d'un microorganisme nocif pour la muqueuse buccale. [Hernández-Olivos et al., 2021]

Dans ce sens, il a été révélé que deux souches de *Neisseria meningitidis* (53442 et MC58) étaient systématiquement présentes uniquement au stade ulcéreux de la SAR grâce à l'identification de protéines spécifiques appartenant à ces bactéries. Ainsi, cette réponse immunitaire accrue retrouvée dans le protéome salivaire durant la phase ulcérate pourrait résulter de la prolifération de *N. meningitidis*. [Hernández-Olivos et al., 2021]

C'est une bactérie commensale transitoire de l'oropharynx humain qui provoque des maladies potentiellement mortelles, telles que la méningite et la bactériémie. Le portage oropharyngé asymptomatique de *N. meningitidis* atteint son apogée chez les adolescents et les jeunes adultes ce qui concorde avec le pic et la fréquence des SAR dans la population générale. Les chercheurs suggèrent une interaction écologique de *N. meningitidis* avec le microbiote buccal provoquant ainsi de tels ulcères. [Hernández-Olivos et al., 2021]

2.5.14 Aphte et Covid-19

De nombreux rapports mettent en lien l'infection au Covid-19 avec l'apparition de maladie buccale et notamment d'aphte. [Brandini et al., 2021]

Le SARS-CoV-2 se lie au récepteur ACE2 pour l'entrée cellulaire et infecte les cellules épithéliales des voies respiratoires. Plusieurs organes, tels que les reins, les poumons, le cerveau, le foie et le pharynx sont touchés et expliquent la morbidité accrue de l'infection. Les récepteurs ACE2 sont également présents sur les cellules épithéliales de la muqueuse buccale et de la gencive, faisant de la cavité buccale une cible potentielle pour l'infection virale. [Katz et Yue, 2021]

Certaines études statistiques portées sur les personnes atteintes de Covid-19 en milieu hospitalier ainsi que des études de cas ont montré des résultats significatifs concernant l'apparition de la SAR suite à l'infection au Covid-19. [Katz et Yue, 2021] ; [Riad et al., 2021]

Cependant, les preuves épidémiologiques actuelles ne semblent pas différentes de celles observées dans la population générale [Riad et al., 2021], car il est à rappeler que la SAR touche en moyenne 25 % de la population générale et que le moment d'apparition d'aphte suite à l'infection ne pourrait être qu'une coïncidence. Des recherches sont encore à mener sur ce sujet pour valider cette hypothèse.

2.6 L'aphte secondaire à une pathologie

2.6.1 La maladie de Behçet

L'aphte peut apparaître à la suite de certaines maladies inflammatoires. Parmi les plus importantes, on retrouve la maladie de Behçet (MB). C'est une vascularite systémique inflammatoire, pouvant affecter tous les vaisseaux (artères ou veines) quelles que soit leur taille, caractérisé par une atteinte potentielle de tous les organes et survenant par poussées aiguës avec des symptômes variés répertoriés dans le tableau ci-dessous. [Vaillant et Samimi, 2021]

Tableau 4 : Répartition des principales atteintes de la MB [Saadoun, 2019]

Principales atteintes	Fréquence (%)
Aphtes buccaux	98 %
Aphtes génitaux	74 %
Manifestations cutanées	70 %
Pseudofolliculite	53 %
Érythème noueux	32 %
Atteinte oculaire	55 %
Uvéite antérieure	40 %
Uvéite postérieure	38 %
Vascularite rétinienne	23 %
Manifestations articulaires	51 %
Arthralgies	35 %
Arthrites	23 %
Spondylarthropathie	2 %
Manifestations neurologiques	17 %
Système nerveux central	5 %
Système nerveux périphérique	12 %
Manifestations vasculaires	19 %
Atteinte artérielle	3 %
Thrombose veineuse de gros troncs	7 %
Thrombose veineuse profonde	9 %
Thrombose veineuse superficielle	5 %
Atteinte gastro-intestinale	6 %
Épididymite	7 %
Manifestations cardiaques	2 %
Pathergy Test	47 %

C'est une maladie touchant 7/100 000 personnes en France, principalement les personnes jeunes entre 18 et 40 ans, aussi bien les hommes que les femmes même si les formes symptomatiques et notamment sévères sont plus fréquentes chez l'homme. [Saadoun, 2019]

Les aphtes buccaux sont présents chez quasi 100 % des patients sauf cas rare, et inaugurent la MB dans 80 % des cas. Elles peuvent précéder, de plusieurs années, les autres atteintes de la maladie et s'accompagnent souvent d'ulcérations génitales. [Vaillant et Samimi, 2016]

Il est à noter que la gravité de l'aphtose n'a aucun caractère prédictif sur l'évolution vers une maladie de Behçet. [Vaillant et Samimi, 2021]

Actuellement, le diagnostic de maladie de Behçet repose sur l'obtention d'un score étant donné l'absence de signe clinique et de critère diagnostique spécifique, utilisant les critères de « l'International Study Group for Behçet's Disease » de 1990 ou ceux de « l'International Criteria for Behçet's Disease » de 2014. [Vaillant et Samimi, 2021]

La physiopathologie de la MB n'est pas bien comprise à l'heure actuelle, mais plusieurs éléments font débat dans la recherche scientifique. Sur le plan histologique, on retrouve un infiltrat de lymphocytes T et de polynucléaires neutrophiles. Il est connu que de nombreux effecteurs immunitaires sont mis en jeu dans l'apparition de la maladie, comme les lymphocytes T de type Th1, les lymphocytes gamma/delta, les polynucléaires neutrophiles et les lymphocytes NK. Dans une étude, des perturbations de l'homéostasie lymphocytaire ont été mises en évidence, avec une augmentation des lymphocytes Th17 et une diminution des lymphocytes T régulateurs. Une interleukine, la « IL-21 » serait fortement impliquée dans ces modifications. [Saadoun, 2019]

Le terrain génétique jouerait aussi un rôle important dans le déclenchement de la MB. L'expression génétique de l'allèle HLA-B5 et de son sous-allèle B51 expliquerait de 19 à 52 % le risque de MB selon les études. [Vaillant et Samimi, 2021]

Il a été aussi rapporté des loci de susceptibilité de l'interleukine 23R-IL-12RB2 et de l'IL-10 en lien à la MB. [Saadoun, 2019]

D'autres étiologies ont été soulignées, comme le rôle de certains agents infectieux tels que le streptocoque et les virus herpès. Ainsi qu'une association entre la mutation de facteur V de la coagulation et de la prothrombine provoquant les thromboses veineuses de la MB. [Saadoun, 2019]

2.6.2 Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) regroupent la maladie de Crohn (MC) et la rectocolite hémorragique (RCH). Elles se caractérisent par l'inflammation de la paroi d'une partie du tube digestif, due à une dérégulation du système immunitaire. Les MICI évoluent par poussées

inflammatoires, de durées et de fréquences extrêmement variables selon les patients alternant avec des phases de rémission. Elles se distinguent par la localisation et la nature de l'inflammation dans le tube digestif, les complications, les facteurs de risques, les symptômes, ou encore les réponses aux traitements. [Inserm, consulté le 24 mars 2022]

Les MICI sont le plus souvent diagnostiquées entre 20 et 30 ans. Toutefois, elles peuvent survenir à tout âge et 15 % des cas concernent des enfants. Leurs fréquences varient considérablement d'un pays à l'autre, les incidences les plus importantes étant retrouvées dans les pays industrialisés, notamment en Europe du Nord-Ouest et aux Etats-Unis. De manière générale, l'incidence augmente avec le niveau de développement socio-économique des pays, de sorte qu'elle croît fortement en Asie, au Moyen-Orient, en Afrique du Sud ou encore en Inde. [Inserm, consulté le 24 mars 2022]

2.6.2.1 La Maladie de Crohn

D'étiologie inconnue, complexe et invalidante, la MC est définie par une inflammation digestive segmentaire et transmurale. [Altwegg, 2016]

Les signes cliniques dépendent de la localisation, de la nature et de la sévérité des lésions touchant le tube digestif, parmi celles-ci, on retrouve : inflammation pariétale, sténoses, fistules et abcès. Elle touche classiquement le tube digestif de façon discontinue et transmurale, « de la bouche à l'anus », et peut aussi s'accompagner de manifestations générales et extradiigestives. [Altwegg, 2016]

La maladie évolue en général par poussées d'intensité variable, entrecoupées de phases de rémission plus ou moins complètes et prolongées. Les signes cliniques sont souvent aspécifiques, expliquant le retard diagnostique. L'exploration par endoscopie reste la référence pour le diagnostic et l'évaluation de la maladie de Crohn, ainsi que l'échographie et l'IRM pour le suivi de la maladie. [Altwegg, 2016]

Parmi les symptômes extra-digestifs, on retrouve des manifestations orales telles que les aphtes avec une prévalence chez les patients atteints de MC de 8 à

20 %, ce qui n'est pas significativement plus élevé que dans la population générale, mais se retrouvant plus fréquemment dans la MC parmi les MICI. Les manifestations orales de la MC peuvent précéder les signes intestinaux de la maladie dans 5 à 10 % et jusqu'à 60 % dans certaines études. [Sahin et al., 2017]

La physiopathologie de la MC résulte de la survenue d'une réponse inflammatoire anormale de la muqueuse, avec rupture de tolérance à la flore digestive, favorisée par des facteurs environnementaux et génétiques cependant, il n'existe pas de modèle uniciste expliquant le mécanisme de la maladie. [Altwegg, 2016]

Plusieurs étiologies sont proposées dans l'installation de la maladie telles que le tabac augmentant le risque et la sévérité des poussées. Le rôle potentiel de certains facteurs alimentaires provoquant la modification du microbiote, ainsi que le rôle de la surconsommation de protéines d'origine animale et de glucides. [Altwegg, 2016]

La prescription d'antibiotiques lors de la première année de vie ou plusieurs années avant le diagnostic de MC, la prescription d'AINS, l'utilisation de la pilule contraceptive, une appendicectomie (dans les cinq ans suivant l'opération), un syndrome dépressif plusieurs années avant la maladie pourraient aussi augmenter l'apparition de la MC. Alors que la consommation de fibres alimentaires, de fruits et la consommation importante de poissons ou d'acide docosahexaénoïque (huile de poissons) diminueraient l'apparition de la MC. Un taux sanguin élevé de vitamine D jouerait aussi un rôle dans la protection contre la MC. [Altwegg, 2016]

La modification de la composition du microbiote intestinal serait aussi incriminée, elle entraînerait un déséquilibre entre les bactéries pro- et anti-inflammatoires, qui serait un potentiel facteur dans la pathogénie. [Altwegg, 2016]

On a aussi l'implication de facteurs génétiques dans l'étiologie de la maladie, en effet 8 à 10 % des patients atteints de MICI ont un apparenté atteint. On retrouve plusieurs gènes de susceptibilité comme la mutation du gène NOD2 sur le chromosome 16 souvent associé à la maladie. [Altwegg, 2016]

2.6.2.2 La Rectocolite hémorragique ou colite ulcéreuse

Dans la rectocolite hémorragique (RH), l'inflammation affecte toujours la partie basse du rectum et remonte plus ou moins dans le côlon. L'intestin n'est jamais touché contrairement à la maladie de Crohn. [Inserm, consulté le 24 mars 2022]

Les symptômes classiques sont une diarrhée sanglante, des douleurs abdominales, une urgence fécale et/ou un ténesme. [Feuerstein et al., 2019]

Il est estimé qu'environ un tiers des patients auront au minimum une atteinte extra-digestive au cours de la maladie, dont la stomatite aphteuse qui est la deuxième manifestation la plus courante. Ces manifestations peuvent précéder l'apparition de l'atteinte digestive dans environ 25 % des cas. [Moschouri et al., 2017]

Au niveau mondial, la RH a une prévalence plus importante que la maladie de Crohn. Divers facteurs génétiques et environnementaux sont probablement impliqués dans le développement de la RH entraînant des altérations du microbiome intestinal et une dérégulation du système immunitaire de la muqueuse. [Feuerstein et al., 2019]

Certains pathogènes, responsables de la perturbation du microbiote sont mis en cause dans l'étiologie de la maladie telle que *Salmonella* et *Campylobacter*. L'utilisation d'antibiotiques en particulier chez les nourrissons et les enfants et l'utilisation d'AINS, de contraceptifs oraux et de l'hormonothérapie substitutive chez la femme sont aussi associés à un risque accru de MICI. [Feuerstein et al., 2019]

L'hérédité jouerait aussi un rôle important, environ 8 % à 14 % des patients atteints de RH ont des antécédents familiaux de MICI, et ceux qui ont un parent au premier degré atteint de MICI sont 4 fois plus susceptibles de développer la maladie. On a aussi plusieurs voies génétiques augmentant le risque de RH, impliquant les CMH de classe II, la fonction de la barrière épithéliale, les cytokines et certains marqueurs de l'inflammation. [Feuerstein et al., 2019]

L'arrêt du tabac a aussi été associé à un risque accru de développement de la maladie, car celui-ci jouerait un rôle protecteur contre la RH. Alors qu'une alimentation riche en fibres végétales et en fruits semble avoir une association

inverse avec le développement des MICI. Enfin, l'appendicectomie avant l'âge de 20 ans semble avoir d'après certaines études une fonction protectrice contre la RH. [Feuerstein et al., 2019]

2.6.3 La maladie cœliaque

La maladie cœliaque (MC) est l'une des maladies auto-immunes les plus courantes, avec une prévalence rapportée de 0,5 à 1 % de la population générale. Elle est caractérisée par un profil sérologique et histologique spécifique déclenché par l'ingestion de gluten chez les individus génétiquement prédisposés. [Caio et al., 2019]

Elle se traduit par des symptômes intestinaux à type de diarrhées, ballonnements, constipation, douleurs abdominales, nausées/vomissements voire de malabsorptions, d'amaigrissement et d'asthénie. On peut aussi retrouver une multitude de symptômes extra-intestinaux dont la stomatite aphteuse identifiée chez environ 20 % des patients atteints de MC non encore diagnostiqués. [Caio et al., 2019]

Outre la prédisposition génétique et l'exposition au gluten, la perte de la fonction de barrière intestinale, une réponse immunitaire innée pro-inflammatoire déclenchée par le gluten, une réponse immunitaire adaptative inappropriée et un microbiome intestinal déséquilibré semblent tous être des « ingrédients clé » de la recette de l'auto-immunité retrouvés dans la maladie. [Caio et al., 2019]

2.6.4 La neutropénie cyclique idiopathique

C'est une maladie rare, caractérisée par la survenue très stéréotypée toutes les trois semaines de fièvre et d'aphtes, associés à une neutropénie. Des infections cutanées et des douleurs abdominales peuvent survenir au maximum de la neutropénie. L'ensemble des symptômes disparaissent en quelques jours et récidivent tous les 16 à 28 jours pendant des dizaines d'années. [Vaillant et Samimi, 2021]

2.6.5 La maladie périodique ou fièvre familiale méditerranéenne

Affection héréditaire, touchant essentiellement les sujets jeunes. Les manifestations cliniques se font par poussées paroxystiques durant un à deux jours. [Vaillant et Samimi, 2021]

Les poussées consistent en une fièvre élevée, des douleurs abdominales, parfois pleurésie, des douleurs articulaires (touchant surtout les grosses articulations) et des lésions cutanées évoquant un érysipèle surtout au niveau des membres inférieurs. Les aphtes font partie du tableau clinique de la maladie périodique et sont un signe secondaire pour le diagnostic. [Vaillant et Samimi, 2021]

2.6.6 Le syndrome PFAPA (ou syndrome de Marshall)

Cette fièvre périodique survient toutes les trois à dix semaines. Dans la littérature, c'est la plus fréquemment rapportée des syndromes de fièvre périodique de l'enfant. Sa fréquence est inférieure à un cas par million d'habitants. Elle commence habituellement dans l'enfance, mais s'observe aussi à l'âge adulte. Elle associe fièvre, aphtes, douleur pharyngée et amygdalite, douleurs cervicales et adénopathies cervicales. Sa cause et son mode de transmission sont inconnus. [Vaillant et Samimi, 2021]

2.6.7 Le déficit en mévalonate kinase

Le déficit en mévalonate kinase est responsable de deux tableaux cliniques différents : le syndrome hyper-IgD en cas de déficit partiel, et l'acidurie mévalonique en cas de déficit complet. [Vaillant et Samimi, 2021]

Le syndrome hyper-IgD commence souvent avant l'âge de 1 an, par une fièvre qui dure une semaine et se répète toutes les trois à quatre semaines. Les poussées associent des signes muqueux (aphtes avec parfois adénopathies cervicales) et cutanés (exanthème maculopapuleux) dans 80 % des cas. Souvent, des arthralgies et des signes digestifs (diarrhée) sont également observés. Les taux d'IgD (et souvent d'IgA) sont élevés et l'activité de la mévalonate kinase est diminuée en permanence, même en dehors des poussées. [Vaillant et Samimi, 2021]

L'acidurie mévalonique est une maladie grave en raison d'une atteinte neurologique et d'un déficit visuel associés avec un retard psychomoteur possiblement observé. [Vaillant et Samimi, 2021]

2.6.8 Autre

La prévalence de la SAR chez les patients infectés par le VIH est de 1 à 5 %. Les aphtes, très douloureux peuvent durer des mois. Sa gravité est corrélée au taux de lymphocytes T CD4+. En-dehors de l'infection par le VIH, des aphtes majeurs peuvent se voir en cas d'effondrement des lymphocytes T (CD4 < 100/mm³). [Vaillant et Samimi, 2021]

En cas de « déficit immunitaire commun variable » (hypogammaglobulinémie primitive), déficit caractérisé par une production altérée des anticorps portant sur les IgA, IgG et IgM, Il est observé dans 60 % des cas, des lésions aphteuses. [Vaillant et Samimi, 2021]

Quelles que soient leurs causes (génétique, médicamenteuse, médullaire, fonctionnelle), la neutropénie ainsi que l'agranulocytose peuvent induire des aphtes, également souvent vus dans les syndromes myélodysplasiques [Vaillant et Samimi, 2021]

Des aphtes peuvent aussi être associés au syndrome de Sweet (dermatose aiguë fébrile à neutrophile) et à la maladie de Reiter, à la suite d'une infection de type urétrite par *Chlamydia* ou d'entérite par *Campylobacter*. [Vaillant et Samimi, 2021]

3. Prise en charge médicale des aphtes

3.1 Recherche d'étiologie différentielle

Contrairement à une idée reçue, le diagnostic d'aphtes est difficile et souvent porté par excès. Une aphtose buccale, sans autre pathologie associée, est considérée comme idiopathique. [Vaillant et Samimi, 2021]

Cependant, des aphtoses secondaires peuvent être observées dans différentes affections et être révélatrices de certaines pathologies. Les aphtes peuvent apparaître des années avant les autres symptômes (maladies de Crohn et de Behçet). [Vaillant et Samimi, 2021]

Dans les aphtoses secondaires, certains aphtes peuvent être atypiques avec l'absence de signes inflammatoires (agranulocytose, réaction médicamenteuse), une ulcération en « carte de géographie » (médicaments), ou « superficielles » (entérocopathies, déficit vitaminique). Ils peuvent aussi être associés à d'autres lésions orales (langue rouge vernissée des déficits vitaminiques), l'ulcération linéaire avec aspect pavimenteux des joues (maladie de Crohn), et l'ulcération buccale hémorragique (rectocolite). [Vaillant et Samimi, 2021]

Ainsi, l'interrogatoire médical doit préciser les prises médicamenteuses, l'existence de signes digestifs, de signes extra-génitaux et anaux, et la possibilité d'une malnutrition. Avant de considérer que l'aphtose buccale est idiopathique, un bilan biologique est conseillé avec : numération formule sanguine, ferritinémie, folates, vitamine B 12, éventuellement anticorps anti-transglutaminase, et parfois sérologie VIH et zinc. [Vaillant et Samimi, 2021]

En cas d'aphtose secondaire, le traitement de la maladie sous-jacente, s'il est possible, prévient les récives. Les aphtes de cause médicamenteuse disparaissent en 2 à 4 semaines après l'arrêt du médicament. Ils ne récidivent que lors d'une reprise du médicament. Les aphtes par déficit vitaminique disparaissent en moyenne dans les 15 jours suivant la correction complète du déficit. [Vaillant et Samimi, 2021]

En revanche, en cas d'aphtose buccale récidivante idiopathique ou de pathologie telle que la MB, il n'existe pas de traitement curatif. Si les poussées sont rapprochées ou fréquentes, un traitement préventif contre les aphtes est nécessaire. [Vaillant et Samimi, 2021]

Il faut aussi réussir en clinique à différencier l'aphte des autres types d'ulcérations, notamment des infections virales et en particulier l'herpès récidivant. La récurrence des lésions, toujours au même endroit de la muqueuse buccale, doit faire suspecter une infection herpétique qui peut être confirmée grâce au prélèvement de cellules infectées sur une lésion récente par écouvillonnage local. La mise en culture ou une PCR herpès simplex virus permet de confirmer le diagnostic. [Vaillant et Samimi, 2016]

Il existe encore une multitude de types d'ulcères différents pouvant être confondus avec l'aphte, telle que l'ulcère éosinophilique diagnostiqué par biopsie présentant un infiltrat à éosinophiles du chorion, les gingivites ulcéro-nécrotiques d'origine polymicrobienne, les infections causées par certaines bactéries comme la gonococcie (amygdale et lèvre), la syphilis, la tuberculose, la lèpre, le noma, etc... On retrouve aussi certaines mycoses comme l'histoplasmosis, la cryptococcose, l'aspergillose, et la mucormycose, repérées par le prélèvement mycologique et l'examen histologique des ulcères. [Vaillant et Samimi, 2021]

Les leucémies peuvent aussi entraîner des ulcérations buccales et sont associées à des pétéchies, ecchymoses, ou hémorragies gingivales. Les vascularites nécrosantes peuvent entraîner des ulcères retrouvés dans plusieurs maladies telles que le lupus, la maladie de Wegener, la maladie de Horton, et la polychondrite chronique atrophiante. On pourrait encore citer d'autres maladies rares provoquant des ulcères buccaux comme la pyostomatite végétante, le carcinome épidermoïde, la sialométaplasie nécrosante, le lymphome T angiocentrique, le cylindrome, et autre tumeur... [Vaillant et Samimi, 2021]

3.2 Correction des habitudes et hygiène de vie

Comme vu précédemment, l'étiologie de la maladie aphteuse est multiple, et l'éviction ou la correction de certaines habitudes de vie permettrait la prévention d'apparition des ulcères aphteux.

Une investigation sur les habitudes alimentaires propres à chacun au moment de l'apparition des aphtes peut permettre de cibler les aliments susceptibles de provoquer ces lésions. On y retrouve tous types d'aliments, et souvent ceux contenant un PH acide tels que certains fruits (oranges, citrons, ananas etc...), ou encore d'autres types d'aliments comme les yaourts, la tomate, les aliments épicés, etc. [Tecco et al., 2018]

La préservation de l'hygiène buccale est un élément important, aussi bien dans la prévention que lors des épisodes de lésions aphteuses.

Une étude réalisée chez 401 écoliers a montré que ceux atteints de dents cariées ainsi que ceux possédant un indice de DMFT au-dessus de zéro (indice représentant le nombre de dents cariées et/ou manquantes et/ou obturées), avaient respectivement 3,15 et 3,30 fois plus de risque de présenter une SAR. [Tecco et al., 2018]

Naito et al (2014) ont montré qu'un mauvais état de la santé buccodentaire dans la population générale était corrélé à une fréquence augmentée d'apparition d'aphtes. [Naito et al., 2014]

Un brossage régulier des dents permet d'éviter la colonisation de la muqueuse buccale par des microorganismes pathogènes, la formation de plaque dentaire, et l'apparition de caries. L'éviction de certains dentifrices contenant du SLS comme vu précédemment peut être efficace dans la prévention d'apparition des lésions aphteuses.

Des brosses à dents de type chirurgical/extra souple peuvent aussi être conseillées transitoirement lors de lésions aphteuses afin de faciliter le brossage des dents par le patient et d'éviter les traumatismes mécaniques du passage de la brosse à dents sur les lésions. [Vaillant et Samimi, 2021]

Enfin, l'éviction de toutes habitudes parafunctionnelles (morsure des lèvres, onychophagie, etc...) portant atteinte à l'intégrité de la muqueuse buccale et pouvant modifier le microbiote oral peut permettre la prévention d'apparition d'aphtes.

3.3 Traitement de première intention

Les traitements de première intention vont concerner les patients atteints d'aphtes et d'aphtoses mineures, dont l'utilisation seule ou en association permet l'amélioration et la résolution des épisodes ulcéreux.

3.3.1 Les agents protecteurs isolants

L'aphte est une lésion issue d'un mécanisme pathogénique local, il est donc à supposer que l'une des voies d'administration thérapeutique la plus efficace soit un traitement local.

Des traitements contenant principalement des agents protecteurs isolants tels que l'acide hyaluronique (AH), la carboxyméthylcellulose et autres, sont fréquemment conseillés par les pharmaciens (Aphtavea®, Bloxaphte®, Hyalugel®, Orabase®, Urgo Filmogel® etc. On les retrouve sous plusieurs formes topiques, telles que des bains de bouche, des sprays et des gels, de sorte à former un filmogène isolant et protecteur au niveau des ulcères vis-à-vis de la salive et autres agents irritants extérieurs. [Vaillant et Samimi, 2021]

Il a été largement démontré que l'AH réduit la douleur et accélère le temps de guérison chez les patients atteints de SAR. L'AH est un composant glucidique de la matrice extracellulaire qui est naturellement présent dans de nombreux tissus et fluides corporels. Il lui a été attribué de fortes propriétés cicatrisantes, analgésiques, et anti-inflammatoires, permettant ainsi la prise en charge efficace des aphtes. [Al-Maweri et al., 2021]

Dans une étude comparant l'AH sous forme de gel et sous forme de bain de bouche, il a été démontré que l'utilisation d'AH en gel topique avait significativement accéléré la cicatrisation des ulcères par rapport au bain de bouche. Ces données démontrent le caractère local de la maladie et l'importance

d'une application localisée sur le site de l'ulcère. Ainsi, l'utilisation d'un bain de bouche par sa capacité à atteindre l'ensemble de la cavité buccale serait mieux indiquée dans la prévention de la formation d'aphtes avant qu'une lésion ne soit visible, tandis que le gel sera utilisé lorsque l'ulcère apparaît. [Dalessandri et al., 2019]

Des études anciennes ont montré l'utilisation d'autres agents occlusifs et bioadhérents tel que le 2-octyl cyanoacrylate ou ses dérivés. C'est un film inerte habituellement utilisé dans le domaine médical dans la fermeture des plaies, qui a montré un soulagement immédiat de la douleur ainsi que la réduction de la douleur et de la cicatrisation sur le temps. [Kutcher et al., 2001]

3.3.2 Traitement vitaminique et en zinc

Comme vu précédemment, les vitamines et minéraux joueraient un rôle dans l'apparition et la protection des lésions aphteuses. Ils peuvent être utilisés en tant que traitement curatif, mais aussi en préventif.

3.3.2.1 Traitement par vitamine B12 et vitamine C

Dans une étude réalisée chez des personnes atteintes de SAR sans déficit en vitamine B12, il a été montré que la prise orale de vitamine B12 en traitement préventif à la posologie de 1000 µg/j avait significativement réduit la durée des poussées, le nombre d'ulcères, et le niveau de douleur à partir du 5^{ème} et 6^{ème} mois de traitement (pour les mois précédents les résultats n'étaient pas significatifs par rapport au placebo). [Volkov et al., 2009]

De plus, au cours du dernier mois de traitement, il a été observé une disparition complète des aphtes chez 74 % des sujets contre 32 % dans le groupe placebo, et cela sans déclaration d'effet indésirable (EI). La vitamine B12 pourrait donc avoir sa place dans la prise en charge préventive de l'aphtose. [Volkov et al., 2009]

Dans une seconde étude, avec là aussi des patients atteints de SAR sans déficit en vitamine B12, l'utilisation d'une pommade contenant 500 µg de vitamine B12 et un corticoïde (triamcinolone à 0,1 %) en traitement curatif, 4 fois par jour pendant 2 jours, a montré des résultats significatifs dans la réduction de la douleur

après 2 jours de traitement par rapport à l'utilisation chez un groupe témoin de la même pommade sans vitamine B12, avec un score sur l'échelle visuelle analogique (EVA) de la douleur de 5,73 versus (vs) 5,10 avant traitement, à 0,36 vs 1,80 au 2^{ème} jour. [Liu et Chiu, 2015]

Une étude sur une petite cohorte de patients a exploré les effets préventifs d'une dose quotidienne de vitamine C à la posologie de 2 000 mg/m² par voie orale pendant 3 mois pour la prise en charge de la SAR mineure. Une réduction de 50 % de la fréquence d'apparition des ulcères aphteux et du niveau de douleur en moyenne a été notée chez ces patients à la fin du traitement par rapport aux données rapportées sur une même période sans traitement. [Yasui et al., 2010]

En effet, il existe des preuves solides suggérant que l'ascorbate diminue l'inflammation médiée par les neutrophiles via la modulation des espèces réactives de l'oxygène (ROS). L'acide ascorbique en tant que traitement d'appoint aux traitements topiques doit également être envisagé en raison de son profil d'effets secondaires relativement bénins. [Yasui et al., 2010]

En revanche, une supplémentation multivitaminique (vitamines A, B1, B2, B3, B5, B6, B9, B12, C, D et E) aux « doses journalières américaines recommandées » n'a montré aucune efficacité dans la prévention de la SAR (ici, la vitamine B12 était dosée à 6 µg et le dosage de la vitamine C n'a pas été cité dans l'article). [Lalla et al., 2012]

3.3.2.2 Traitement au Zinc

Il est désormais connu que le taux sérique en zinc peut jouer un rôle dans l'apparition des lésions aphteuses.

Dans une étude contre placebo, il a été montré que la prise préventive, par voie orale de sulfate de zinc 150 mg, 2 fois par jour pendant 3 mois, a drastiquement amélioré par rapport au groupe placebo la prise en charge globale du « score clinique des manifestations orales » des lésions aphteuses (score regroupant les données concernant le type d'aphtes, le nombre, le temps de disparition et la fréquence d'apparition des aphtes, ainsi que la douleur) et la

réduction de la taille des ulcères en moyenne de 8,07 vs 8,13 millimètres (mm) avant traitement, à 0,87 vs 5,60 mm au 3^{ème} mois. [Sharquie et al., 2008]

Halboub et al (2021) dans leurs revues systématiques, ont montré dans la majorité des études des effets positifs d'une supplémentation orale en zinc chez les patients atteints de SAR, notamment pour réduire le taux de récurrence et améliorer de manière significative les signes et symptômes par rapport aux groupes témoins avec une apparition minimale, voire nulle d'EI. Cependant, sur les sept études présentées, deux d'entre elles n'ont pas montré d'effets bénéfiques. Ainsi, on peut en déduire que les modalités du traitement optimal par le zinc restent encore à être fixées. [Halboub et al., 2021]

Ghorbani et al (2020) ont présenté les résultats de l'application locale de zinc en traitement curatif, avec l'utilisation d'un comprimé mucoadhésif de sulfate de zinc 5mg, 3 fois par jour pendant 7 jours. Ils ont obtenu une réduction significative du diamètre des lésions aux 3^{ème}, 5^{ème}, et 7^{ème} jours, ainsi qu'une diminution significative de la douleur à partir du 4^{ème} jour par rapport au groupe placebo. [Ghorbani et al., 2020]

La conception de forme à utilisation locale pourrait permettre une prise en charge plus efficace que la forme orale lors de l'apparition des premiers symptômes. Il existe en France une spécialité sous forme de gel contenant du sulfate zinc et de la lidocaïne indiquée dans le traitement de l'inflammation localisée de la bouche et des aphtes sous le nom de « Aftagel® ».

3.3.3 Phytothérapie, compléments alimentaires et autres traitements issus de produits naturels

3.3.3.1 La curcumine

La curcumine est le pigment principal du curcuma (*Curcuma longa*). Elle lui serait attribuée des propriétés antioxydantes, antiseptiques, anti-inflammatoires, immunomodulatrices, et analgésiques.

Dans la revue systématique de Al-Maweri et al (2020), l'analyse de plusieurs études a montré une bonne efficacité de la curcumine par voie topique

pour soulager la douleur et réduire le temps de cicatrisation chez les patients atteints de SAR, parfois comparable pour certaines études à l'effet de l'utilisation de corticoïde topique (triamcinolone). [Al-Maweri et al., 2020]

Son application sous forme de gel 3 fois par jour pendant 7 jours a montré en moyenne une réduction significative de la taille de l'ulcère [1,4 vs 3,4 mm] et de la douleur [EVA de 0,8 vs 3,6] par rapport à l'Orabase® (pâte isolante classique) au 7^{ème} jour. [Pandharipande et al., 2019]



Figure 20 : Image de *Curcuma longa* [Huaykwang, consulté le 03 janvier 2023]



Figure 21 : Image de racine de *Curcuma longa* [Fitri Yani Hasibuan, consulté le 03 janvier 2023]

3.3.3.2 Le miel

L'utilisation du miel est décrite depuis l'antiquité jusqu'à la médecine moderne comme étant efficace dans la cicatrisation de diverses plaies infectées. Il posséderait des propriétés antifongiques, anti-inflammatoires, et antibactériennes, dues à sa haute teneur en sucre, ses propriétés hygroscopiques permettent d'extraire l'humidité de l'environnement et de déshydrater les bactéries, de plus son faible pH permet également de limiter le développement de certains microorganismes. [Pandharipande et al., 2019]

El-Haddad et al (2014) ont montré des résultats significatifs dès le 1^{er} jour de traitement concernant l'application topique de miel 4 fois par jour pendant 5 jours sur les aphtes de 34 patients atteints de SAR mineure. L'analyse des données sur les différents paramètres des ulcères au 8^{ème} jour après le traitement a montré une réduction significative ($P < 0.5$) de la taille des ulcères avec en moyenne sur toute la durée du traitement un écart de taille de 4,41 mm entre le groupe de patients utilisant le miel et le groupe de patients témoins utilisant l'Orabase®, ainsi qu'une réduction significative de la douleur avec une différence d'EVA d'environ 5 points avec le groupe témoin, de plus 95 % des patients ont ressenti un soulagement efficace de la douleur dès le 2^{ème} jour de traitement. [El-Haddad et al., 2014]

Enfin, la durée de guérison des ulcères était réduite en moyenne à 2,73 jours avec l'utilisation de miel vs 7,14 jours pour le groupe témoin. L'application du miel a également montré de meilleurs résultats à l'utilisation de corticoïde topique (triamcinolone) dans tous les paramètres cités précédemment. [El-Haddad et al., 2014]

Cependant, dans l'étude de Pandharipande et al (2019), le miel a montré sur un groupe de 35 patients atteints de SAR mineure des résultats inférieurs à la curcumine sur 7 jours de traitement, avec des effets positifs dans la réduction de la taille des ulcères, mais pas dans la douleur comparé au patient témoin ($P < 0.045$). [Pandharipande et al., 2019]

3.3.3.3 L'échinacée

L'échinacée, plante utilisée plus largement pour renforcer le système immunitaire contre les infections et comme antiseptique, aurait aussi montré son efficacité dans la prise en charge des aphtes. [Khozeimeh et al., 2018]

La prise de comprimé contenant 114 mg de lixiviat séché de *Echinacea purpurea* 3 fois par jour pendant 5 semaines a montré des effets bénéfiques au long terme, avec une diminution significative entre le 1^{er} et le 6^{ème} mois du nombre de lésions [1,88 vs 1,12 ulcères], de l'intensité de la douleur [8,17 vs 6,24 de score sur l'EVA], du temps de cicatrisation [9,57 vs 6,60 jours], et de l'intervalle de temps entre la récurrence des épisodes [18,39 vs 30,06 jours]. Cependant, la limite de cette étude est qu'il était prévu une comparaison de résultats avec un groupe témoin qui n'a pas été publiée dans cette dite étude. [Khozeimeh et al., 2018]

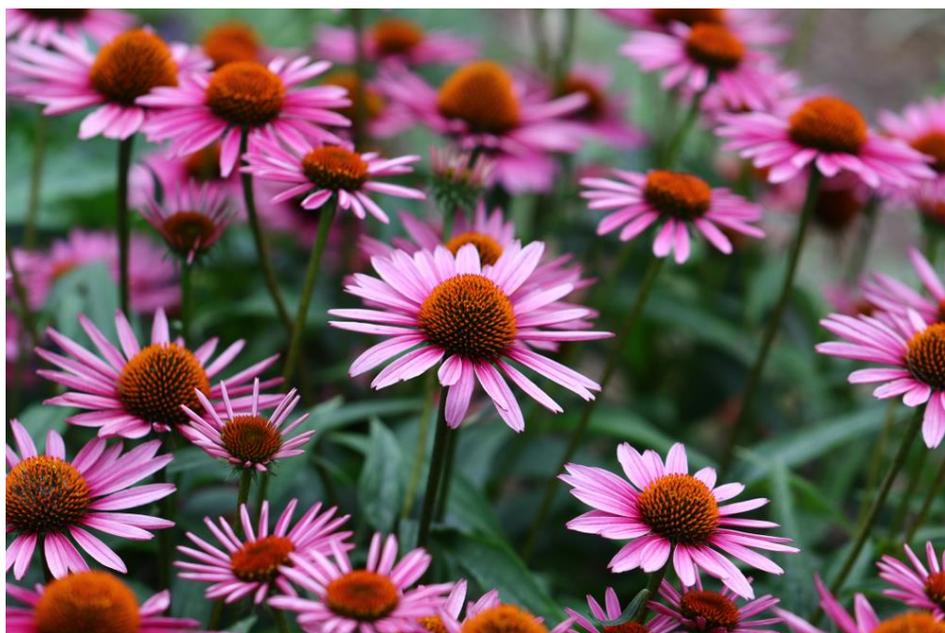


Figure 22 : Image d'*Echinacea purpurea* [Audrey Wilson1, consulté le 03 janvier 2023]

3.3.3.4 L'aloë vera

L'aloë vera est une plante déjà bien connue dans la population générale pour ses vertus médicales, elle posséderait des propriétés antifongiques, anti-inflammatoires, immunomodulatrices, et cicatrisantes. Elle est déjà retrouvée en vente libre en France dans certaines spécialités conçues pour la prise en charge des

aphtes (Aphtavea®, OroBen®, Bloxaphte®). [Mansour et al., 2014] ; [Babae et al., 2012]

Dans l'étude de Babae et al (2012), un gel oral d'aloë vera 2% appliqué sur les lésions 3 fois par jour pendant 10 jours, a montré un temps de soulagement de la douleur et de guérison des lésions significativement plus faible que le groupe placebo. L'amélioration significative de la prise en charge de la douleur s'est observée à partir du jour 4, tandis que la réduction de la taille des ulcères s'est observée dès le 3^{ème} jour par rapport au groupe placebo. [Babae et al., 2012]

Mansour et al (2014) ont montré que la formulation de gel mucoadhésif contenant de l'aloë vera appliqué sur les aphtes mineurs de 30 patients, 4 fois par jour pendant 5 jours avait réduit significativement au 6^{ème} jour la taille des ulcères [2,5 vs 4,2 mm], ainsi que la douleur, [1,1 vs 1,7 sur l'EVA] par rapport au placebo. [Mansour et al., 2014]



Figure 23 : Image d'aloë vera [VidaHawaii, consulté le 03 janvier 2023]

3.3.3.5 La myrrhe

La myrrhe est la résine séchée des plantes du genre *Commiphora*. L'extrait de myrrhe serait un produit couramment utilisé pour ses propriétés anti-inflammatoires, cicatrisantes, et anti-infectieuses. [Mansour et al., 2014]

Son utilisation dans un gel mucoadhésif appliqué sur les aphtes mineurs de 30 patients 4 fois par jour pendant 5 jours, avait réduit significativement au 6^{ème} jour la taille des ulcères [3,3 vs 4,2 mm] ainsi que la douleur [0,72 vs 1,7 sur l'EVA] par rapport au groupe placebo, de plus il y avait une réduction de la douleur chez 76,6% des patients avec une efficacité plus importante en comparaison avec l'aloë vera. [Mansour et al., 2014]

3.3.3.6 La myrte

La myrte est une plante médicinale qui serait couramment utilisée dans la médecine traditionnelle comme anti-douleur, et anti-infectieux.

Certaines études ont aussi montré qu'elle possède des effets anti-inflammatoires intéressants dans la prise en charge de phénomène inflammatoire tel que les aphtes. Une pâte constituée à 5 % d'extrait aqueux de feuilles de myrte (*Myrtus communis*) appliquée 4 fois par jour pendant 6 jours a montré une réduction statistiquement significative de la taille des ulcères, notamment au jour 4, et de l'intensité de la douleur au jour 2 par rapport au groupe placebo. Plusieurs études ont aussi montré des effets bénéfiques de bains de bouche réalisés à partir de la décoction des feuilles, ainsi que l'utilisation de l'huile essentielle issue des feuilles dans la prise en charge des aphtes. [Babae et al., 2010] ; [Mahboubi, 2016]



Figure 24 : Image de *Myrtus communis* [yarrbush, consulté le 03 janvier 2023]

3.3.3.7 La réglisse

La réglisse (*Glycyrrhiza glabra*) est une autre plante qui serait couramment utilisée dans la médecine traditionnelle, elle contient notamment un hétéroside, la « glycyrrhizine », responsable d'un effet anti-inflammatoire par inhibition indirecte des voies enzymatiques telle que celle de la cyclooxygénase et lipoxygénase. De plus, on lui aurait aussi décrit des effets antibactériens, antiviraux, et anti-oxydants dans certaines études. [Raeesi et al., 2015] ; [Akbari et al., 2020]

Trois différentes études iraniennes ont été réalisées dans le cadre de la prise en charge de la SAR :

Raeesi et al (2015) ont évalué l'effet d'une pâte bioadhésive contenant 5% d'extrait de réglisse 4 fois par jour pendant 5 jours. Elle a montré des résultats significatifs dans le contrôle de la douleur dès le 1^{er} jour de traitement, ainsi qu'une diminution de la taille des lésions, et un raccourcissement de la durée de cicatrisation contre placebo [4,2 vs 7,45 jours]. [Raeesi et al., 2015]

Akbari et al (2020) ont montré que l'utilisation d'un bain de bouche contenant de la réglisse associée à un antihistaminique possédant un effet anesthésiant (diphénhydramine) avait des résultats significativement meilleurs dans les scores de la douleur au 1^{er}, 3^{ème}, et 5^{ème} jours de traitement, et dans la réduction de la durée de cicatrisation avec une différence de 1,5 jour par rapport à l'utilisation d'un même bain de bouche sans réglisse. [Akbari et al., 2020]

Enfin, Moghadamnia et al (2009) ont formulé des patchs buccaux à base de réglisse 1%, et ont montré une réduction significative du score moyen de la douleur, ainsi qu'une réduction de la taille des ulcères au jour 5 du traitement par rapport au groupe témoin sans traitement. Cependant, la comparaison de ces résultats avec ceux issus de l'utilisation de patchs identiques sans réglisse n'a pas montré de différence significative dans les paramètres mesurés, bien que le score de la douleur se soit tout de même retrouvé plus faible. Les résultats suggèrent que cet effet était davantage rattaché à la propriété isolante des patchs que par le principe actif (PA). Néanmoins, l'auteur souligne que l'association à la réglisse a

favorisé la prise en charge des ulcères, et qu'une dose plus forte permettrait une meilleure réponse au traitement. [Moghadamnia et al., 2009]



Figure 25 : Image de *Glycyrrhiza glabra* [LianeM, consulté le 03 janvier 2023]

3.3.3.8 L'encens

L'encens ou « l'oliban » est une gomme-résine aromatique dérivée de plusieurs espèces de plantes du genre *Boswellia*. Il serait utilisé pour ses vertus anti-inflammatoires, analgésiques, et antimicrobiennes. Dans une étude, il a été montré que la formulation de comprimés orodispersibles à base d'extrait oliban provenant de *Boswellia serrata*, utilisés 4 fois par jour pendant 3 jours, a en moyenne divisé par deux la taille des ulcères et les scores de douleur aux 2^{ème} et 4^{ème} jours de l'étude, ainsi qu'un temps de cicatrisation diminué par rapport au groupe placebo. [Soltani et al., 2022]

3.3.3.9 Le grenadier

Tavangar et al (2019) ont montré l'avantage d'un gel à base de grenadier (*Punica granatum*) dans la prise en charge des aphtes. Composé de tanins tels que l'acide ellagique et l'acide gallique, ainsi que de flavonoïdes, le grenadier posséderait des propriétés anti-inflammatoires, antioxydantes, antimicrobiennes (notamment antivirales et antifongiques), et cicatrisantes. [Tavangar et al., 2019]

L'utilisation d'un gel à base de fleur de grenade 3 fois par jour jusqu'à guérison de l'ulcère a montré en moyenne une réduction du temps d'élimination de la douleur [3,85 vs 5.25 jours], et un temps de cicatrisation significativement réduit [5,05 vs 6,5 jours] par rapport au groupe placebo. Par ailleurs, elle aurait aussi montré des meilleurs résultats dans la réduction de ces paramètres en comparaison à une pâte à base de corticoïde (triamcinolone 0.1%). Cependant, les résultats n'étaient pas hautement significatifs. [Tavangar et al., 2019]



Figure 26 : Image de *Punica granatum* [Moritz, consulté le 03 janvier 2023]

3.3.3.10 *La camomille sauvage*

La camomille sauvage (*Matricaria chamomilla* ou anciennement *Matricaria recutita*) est une espèce de camomille qui serait composée en grande partie d'hydrocarbures aromatiques polycycliques (azulène, chamazulène), et de flavonoïdes, lui conférant des propriétés anti-inflammatoires, antispastiques, antibactériennes, antifongiques, et analgésiques. L'utilisation en bain de bouche d'une spécialité iranienne de teinture de camomille 3 fois par jour composée de dix gouttes de teinture de camomille, a montré une réduction significative du nombre et de la taille des ulcères, ainsi que de la douleur à partir du 2^{ème} et

notamment au 4^{ème} jour d'utilisation [0,61 vs 2 pour le nombre de lésions et 0,5 vs 4,8 de score sur l'EVA] par rapport à un bain de bouche placebo. [Seyyedi et al., 2014]



Figure 27 : Image de *Matricaria chamomilla* [Zeljko Radojko, consulté le 03 janvier 2023]

3.3.3.11 *La propolis*

La propolis est une matière résineuse initialement produite par certains bourgeons, jeunes rameaux, arbres et arbustes leur permettant de se protéger contre les attaques des micro-organismes mais aussi des insectes. Cette résine est ensuite récoltée par les abeilles et transformée par la cire et leurs sécrétions afin de servir de « ciment » à la ruche, c'est cela qu'on appelle la « propolis ». Elle contient de nombreux flavonoïdes. Et elle est utilisée depuis longtemps pour ses propriétés antimicrobiennes et antioxydantes, et notamment prise comme complément alimentaire couramment retrouvée en vente libre. [Samet et al., 2007] ; [Cardinault et al., 2012]

Samet et al (2007) ont étudié sur une période minimum de 6 mois l'effet de la prise orale quotidienne de 500 mg de propolis chez 10 patients atteints de SAR mineure. Ils ont observé une réduction de la fréquence d'apparition d'aphtes d'au moins 50% chez six patients à la fin de l'étude (alors que cette réduction s'est observée uniquement chez une personne du groupe placebo). Cependant, il est à

noter que le nombre de sujets était grandement réduit dans cette étude. [Samet et al., 2007]

Rodríguez-Archilla et Raissouni (2017) ont comparé l'effet de plusieurs traitements en vente libre chez des patients consultant régulièrement en cabinet dentaire pour leurs aphtes. Une spécialité contenant 18% de propolis sous forme de spray utilisé 3 fois par jour jusqu'à rémission des symptômes, a entraîné en moyenne chez les 25 patients de l'étude une réduction significative du temps de disparition de la douleur [1,60 jours vs 4,64 jours] et du temps de cicatrisation [6.80 vs 8.96 jours] par rapport au placebo. [Rodríguez-Archilla et Raissouni, 2017]

De plus, la propolis s'est montrée plus efficace dans le temps de cicatrisation par rapport à l'utilisation de crayon au nitrate d'argent [7.32 jours], à une solution à base d'extrait de rhubarbe (Pyr Alvex solution®) [7.72 jours], et d'une spécialité contenant une solution d'extrait d'écorce de noyer [8.00 jours] (utilisée traditionnellement dans le traitement des ulcères cutanés, brûlures, et verrues). Cependant, son effet était moins important dans le temps de disparition de la douleur qu'avec le crayon au nitrate d'argent [1.60 vs 1.16 jours]. [Rodríguez-Archilla et Raissouni, 2017]

Cependant, sa consommation pose 2 problèmes. D'une part un problème écologique, car la récolte fragilise la ruche qui devient plus sensible aux épidémies bactériennes ou fongiques. Et d'autre part un risque sanitaire, puisque la propolis, tout comme le pollen, et même le miel (qui contient du pollen) expose aux risques allergiques liés à l'espèce végétale butinée par les abeilles. Elle est donc contre-indiquée chez les allergiques au pollen, et sa consommation ne doit pas être prolongée.

3.3.3.12 La rhubarbe

Khademi et al (2014) ont cherché à démontrer l'efficacité d'une spécialité (indiquée dans la prise en charge de lésions aphteuses) contenant de l'extrait de rhubarbe séchée et de l'acide salicylique sous forme de gel chez des patients atteints de SAR. L'application du gel 3 fois par jour sur les ulcères a montré en moyenne un score sur l'EVA significativement inférieur par rapport au groupe

placebo au 1^{er} [5,15 vs 6,10], 3^{ème} [2,20 vs 3,85], et 5^{ème} [0,85 vs 2,15] jour de traitement. De plus, le temps de cicatrisation était statistiquement différent entre les deux groupes avec en moyenne 6,80 jours pour le groupe sujet contre 10,20 jours pour le groupe témoin. [Khademi et al., 2014]

L'extrait de rhubarbe contient notamment des anthraquinones et des tanins qui seraient capables d'augmenter l'adhésion des cellules de la muqueuse buccale et de réduire leurs perméabilités, permettant une meilleure protection face aux agents agressifs externes telle que les micro-organismes et les toxines. De plus, leurs propriétés antibactériennes pourraient inhiber la croissance de certaines bactéries. [Khademi et al., 2014]

Il existe en France, une spécialité disponible en vente libre en pharmacie contenant les mêmes principes actifs sous le nom de Pyralvex®, disponible sous forme de gel ou de solution avec applicateur. Il est à noter qu'il n'a pas été retrouvé dans l'écriture de cette thèse, d'étude traitant de l'utilisation de produit à base uniquement de rhubarbe permettant d'affirmer son efficacité dans la prise en charge des aphtes.



Figure 28 : Image de *Rheum officinale* [Kazakov Maksim, consulté le 03 janvier 2023]

3.3.3.13 Le chitosane

Le chitosane est un polymère préparé à partir de la désacétylation de la chitine se trouvant naturellement dans la carapace des crustacés. Il lui serait attribué des propriétés antimicrobiennes, analgésiques, et cicatrisantes. [Rahmani et al., 2018]

Rahmani et al (2018) ont utilisé un bain de bouche à base de chitosane 0,5 % sur 20 patients atteints de SAR mineure 3 fois par jours pendant 7 à 10 jours, et ont montré en moyenne une réduction significative de la taille de l'ulcère ($P < 0.0001$) à partir du 5^{ème} jour (réduit environ d'un facteur 3,5), et du score de la douleur ($P = 0.01$) aux 3^{ème} et 5^{ème} jours (réduit environ d'un facteur 1,5 et 3,5 respectivement) en comparaison aux paramètres enregistrés chez ces mêmes patients lors d'une précédente crise ulcéreuse. [Rahmani et al., 2018]

Dans cette même étude, l'effet du chitosane a été similaire à celui d'un bain de bouche à base de corticoïde (triamcinolone 0,5%) utilisé chez ces mêmes patients lors d'un troisième épisode aphteux, et un seul EI a été rapporté avec le chitosane (légers maux de gorge). [Rahmani et al., 2018]

Shao et Zhou (2020) ont utilisé le chitosane sous forme de film muco-adhésif oral 2 fois par jour pendant 6 jours sur 34 patients atteints de SAR mineure, et ont montré, contrairement à la précédente étude, une action significativement meilleure ($P < .05$) sur la réduction de la taille des ulcères uniquement entre le jour 4 et 6 du traitement comparé au groupe placebo [réduction de 2,91 vs 1,10mm]. La taille des ulcères les autres jours de traitement ainsi que les scores de douleur n'étaient pas réduits significativement, comparé à la réduction provoquée dans le groupe placebo. [Shao et Zhou, 2020]

Ainsi, le chitosane favorise la cicatrisation, cependant d'autres recherches sont nécessaires afin de connaître son efficacité sur les autres paramètres cliniques des aphtoses.

3.3.3.14 Bain de bouche à l'acide lactique

L'acide lactique à l'état naturel provient essentiellement de la dégradation du lactose par fermentation du lait. Appliqué localement, il augmenterait la sécrétion spontanée du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire impliqué dans l'angiogenèse et la guérison des plaies. En outre, on lui attribue aussi un effet stimulateur sur la production de collagène et de fibres élastiques, ainsi qu'un effet immunomodulateur et antibactérien. [Ibrahim et al., 2020]

E. Sharquie et al (2012) ont comparé chez des patients atteints de SAR, l'efficacité d'un bain de bouche à base d'acide lactique 5 % contre placebo sur une durée à court terme (4 et 8 jours de traitement), ainsi qu'au long terme (3 mois de traitement). Son utilisation 2 fois par jour a montré en moyenne une réduction significative du « score clinique des manifestations orales » dès le 4^{ème} jour de traitement, et notamment au 8^{ème} jour par rapport au groupe placebo (réduit d'un facteur 1,5), ainsi que la taille des ulcères [1,05 vs 3 mm]. [E. Sharquie et al., 2012]

Au bout du 3^{ème} mois, le traitement a montré des effets prophylactiques contre la SAR avec un « score clinique des manifestations orales » en moyenne divisé par 2 en comparaison au groupe placebo. [E. Sharquie et al., 2012]

Une autre étude a comparé chez des patients atteints de SAR, l'effet d'un bain de bouche à l'acide lactique 5% contre une pâte à base de triamcinolone (Kenalog in Orabase®), utilisé pendant 1 à 2 semaines jusqu'à disparition des aphtes. Son utilisation 3 fois par jour a montré une réduction plus importante de la taille des ulcères qu'avec le corticoïde topique, cependant la différence était devenue significative uniquement à partir de premier mois après l'arrêt du traitement [0,15 vs 1,0 mm]. [Ibrahim et al., 2020]

Le « score clinique des manifestations orales » était significativement réduit à partir de la 1^{ère} semaine après le début du traitement, mais l'est devenu davantage à partir de la 2^{ème} semaine, et jusqu'à 1 mois après l'arrêt du traitement. De plus, le temps total de guérison était en moyenne plus court avec le bain de bouche [5,4 vs 7,75 jours]. Enfin, 1 mois après le traitement, le groupe de patient prenant le corticoïde topique a montré 40 % de récurrence d'aphtes tandis que le groupe du bain de bouche n'en a montré que 5%. [Ibrahim et al., 2020]

Ainsi, ces études nous ont montré que l'acide lactique était notamment efficace en tant que traitement prophylactique de la SAR avec un effet au long terme plus intéressant que certains corticoïdes locaux. L'acide lactique est d'ailleurs déjà retrouvé dans la composition de certaines spécialités commercialisées en France indiquées pour la prise en charge des aphtes (BloXaphte Bain de Bouche®). Cependant, il est à noter que dans les 2 études, le nombre de sujets d'étude était faible.

3.3.3.15 La solution de Faringel

Une étude a utilisé en bain de bouche une solution de Faringel® chez des enfants âgés de 5 à 14 ans atteints de SAR mineure. C'est une spécialité italienne en vente libre composée de bicarbonate de sodium et d'alginate, d'aloë vera, de propolis, de camomille sauvage, de *calendula officinalis*, et de miel, indiquée dans l'inflammation de la cavité buccale. L'utilisation de Faringel® 3 fois par jour

pendant 7 jours a montré comparé à un traitement à base de gel d'acide hyaluronique 0.2%, une réduction significative de la douleur au jour 3 [score sur l'EVA de 2 vs 1] et une réduction de la taille des ulcères au jour 7 [1,87 vs 3,2 mm]. [Bardellini et al., 2016]

3.4 Traitement de deuxième intention

Les traitements de seconde intention vont concerner les patients atteints d'aphtes et d'aphtoses, dont l'utilisation seule ou en association des solutions proposées dans la partie précédente ne permet pas une amélioration et/ou résolution suffisante des épisodes ulcéreux, et dont la récurrence des crises, le nombre d'aphtes actifs ou leur taille, impactent la qualité de vie des patients et nécessitent la consultation de professionnels de santé.

3.4.1 Les anesthésiants topiques

L'anesthésie locale correspond à la perte de sensibilité au niveau du lieu d'administration par interruption de la conduction nerveuse. Les anesthésiants topiques sont indiqués dans la prévention de la sensation de douleur et agissent par blocage réversible de la conduction nerveuse. Leur action est par définition limitée à la région d'administration. [Collège National de Pharmacologie Médicale, consulté le 20 juin 2022]

Le mécanisme d'action primaire des anesthésiques locaux est le blocage des canaux sodiques voltage-dépendants. Ils modifient le potentiel d'action, empêchant d'une part la pénétration du Na^+ à l'intérieur de la fibre (réduction progressive de l'amplitude du potentiel d'action, ralentissement de sa vitesse de conduction, et élévation du seuil de dépolarisation), et diminuent d'autre part la conduction de l'influx le long de la fibre nerveuse (allongement de la période réfractaire). [Collège National de Pharmacologie Médicale, consulté le 20 juin 2022]

Les anesthésiants topiques font partie des traitements classiques de la prise en charge des lésions aphteuses douloureuses. La lidocaïne est l'anesthésiant local habituellement utilisé dans la prise en charge de la douleur aphteuse, elle est appliquée directement avec le doigt sous forme de gel (Xylocaïne visqueuse 2 %®) ou de crème (Dynexan 2 %®), ou encore sous forme de spray sur les lésions. [Vaillant et Samimi, 2021] ; [Manfredini et al., 2021]

L'utilisation d'une crème à base de lidocaïne 2% a montré une grande efficacité et innocuité chez les enfants de 6 à 15 ans. [Coudert et al., 2014]

On la retrouve aussi dans certaines spécialités en vente libre dans les pharmacies telle que Dynexangival® et Aftagel® dosés à 1% et 0.6% de lidocaïne respectivement. [ANSM, consulté le 20 juin 2022]

Dans certains pays, il y est décrit l'utilisation de benzocaïne afin de réduire la douleur associée à la SAR. [Altenburg et al., 2007]. Elle présente des propriétés plus ou moins similaires à la lidocaïne.

Une étude a suggéré l'utilisation de la ropivacaïne (anesthésique hospitalier) possédant une longue durée d'action par rapport aux anesthésiants utilisés classiquement dans la prise en charge de la SAR. L'application d'une solution de ropivacaïne à 10mg/ml à l'aide d'un coton directement sur la plaie a montré une réduction significative de la douleur de 2 points sur une échelle de douleur allant de 1 à 5 par rapport au groupe placebo, cependant, elle n'a pas été comparée aux autres anesthésiants dans cette étude. [Gasparini et al., 2018]

3.4.2 Les anti-inflammatoires

Le salicylate de choline (SC) appartient au groupe des anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS) dérivés de l'acide salicylique, et possédant donc des effets anti-inflammatoires, analgésiques, et antipyrétiques. Utilisé à plus fortes doses, le SC agit comme un anticoagulant antagoniste de la vitamine K. [Wróblewska et al., 2019]

En France, son utilisation se limite en une spécialité en vente libre sous forme de gel (Pansoral®) dans la prise en charge des ulcères douloureux et notamment des aphtes. [VIDAL, consulté le 15 juin 2022]

Saxen et al (1997), ont montré l'efficacité de la formulation d'un gel à base d'AINS, le diclofénac à 3 % combiné à de l'acide hyaluronique 2,5%. Cela a permis de réduire plus fortement et de manière significative la douleur par rapport à un gel de lidocaïne 3% à partir de la 2^{ème} heure d'administration, et jusqu'à 6 heures après l'application du gel. Le diclofénac posséderait donc une efficacité plus longue que la lidocaïne sur la prise en charge de la douleur. [Saxen et al., 1997]

Une étude contre placebo a montré l'effet d'une crème à base de mésalazine 5% (acide 5-aminosalicylique) sur la prise en charge de la SAR. C'est un médicament habituellement utilisé pour ses effets anti-inflammatoires locaux sur les cellules muqueuses du colon via des mécanismes qui n'ont pas encore été entièrement clarifiés, et notamment utilisé dans le traitement des rectocolites hémorragiques. [Collier et al., 1992] ; [VIDAL, consulté le 20 juin 2022]

Son utilisation 3 fois par jour a montré au 7^{ème} jour de traitement une réduction de 84 % de la douleur, et un temps de guérison diminué par rapport au groupe placebo [7 vs 11 jours]. Cependant, il est à noter que le nombre de sujets recevant le traitement était particulièrement réduit dans cette étude. [Collier et al., 1992]

3.4.3 Les antalgiques oraux

Les antalgiques par voie générale (paracétamol, etc.) peuvent être prescrits, mais les antalgiques locaux (lidocaïne) leur sont souvent préférés [Vaillant et Samimi, 2021]

3.4.4 Les bains de bouche antiseptiques

La chlorhexidine est un antiseptique ayant montré dans plusieurs études son efficacité dans la prise en charge de la gravité des lésions aphteuses, en diminuant la douleur et en raccourcissant la durée de cicatrisation des aphtes, contre placebo. Cependant, elle n'a pas encore prouvé d'effet prophylactique sur l'apparition de nouveaux ulcères. [Vaillant et Samimi, 2021] ; [Staines et Greenwood, 2015]

La chlorhexidine permet de réduire le risque de surinfection par certaines bactéries à Gram positif et négatif, et agent fongique. De plus, in-vitro, il a été démontré que la chlorhexidine a une activité contre les virus enveloppés telle que le virus de l'herpès simplex, cytomégalovirus, virus de la grippe, et le virus respiratoire syncytial. La chlorhexidine est également efficace pour éliminer et prévenir la formation de biofilms que l'on trouve couramment dans la plaque dentaire. [Edgar et al., 2017]

Il est à noter que l'utilisation de bains de bouche antiseptiques tels que ceux à la chlorhexidine doivent être limités à 7 jours, au risque d'un déséquilibre de la flore microbienne normale de la cavité buccale favorisant certaines infections bactériennes et fongiques. [VIDAL, consulté le 20 juin 2022]

L'utilisation de peroxyde d'hydrogène dilué aurait aussi montré une réduction de la durée et de la douleur des aphtes buccaux. [Manfredini et al., 2021]. Cependant très peu d'études non-concluantes le décrivent dans la prise en charge des aphtes.

D'anciennes études ont aussi montré l'efficacité d'un bain de bouche antiseptique au triclosan dans la prise en charge des lésions aphteuses. Cependant, des rapports récents ont dénoncé ses effets néfastes sur la santé et il est depuis fortement déconseillé par certains professionnels de santé. [Skaare et al., 1996]; [Association Santé Environnement France, consultée le 15 mai 2022]

3.4.5 Bain de bouche au sucralfate

Le sucralfate est un sel d'aluminium de l'octasulfate de saccharose utilisé habituellement dans le traitement des ulcères gastriques. Son utilisation en tant que bain de bouche est aussi souvent décrite dans la prise en charge des lésions aphteuses. [Vaillant et Samimi, 2021]; [Soylu Özler et al., 2014]

Le sucralfate se combine avec l'exsudat protéique au niveau de l'ulcère et forme un écran protecteur favorisant la cicatrisation. De plus, il stimule la production de mucus et de prostaglandines endogènes, possède des propriétés antioxydantes, et améliore la liaison des facteurs de croissance, y compris le facteur de croissance épidermique. Son efficacité sur les aphtes en bains de bouche a été démontrée dans de nombreuses études. Il diminue significativement la douleur et raccourcit la durée de cicatrisation, contre placebo. [Vaillant et Samimi, 2021]; [Soylu Özler et al., 2014]

Dans une étude comparant l'efficacité d'un bain de bouche au sucralfate à celui de chlorhexidine pendant 1 semaine, la valeur moyenne des scores de douleur du 1^{er} au 7^{ème} jour était significativement meilleure dans le groupe du sucralfate

[score sur l'EVA de 4,42 vs 6,14 au 3^{ème} jour et 0,45 vs 1,00 au 7^{ème} jour], et le temps de cicatrisation était en moyenne significativement plus réduit dans le groupe sucralfate que dans le groupe de la chlorhexidine [1,97 vs 2,80 jours]. [Soylu Özler et al., 2014]

Outre son efficacité dans le traitement des ulcères aphteux actifs, le sucralfate a montré son efficacité dans leur prévention contre placebo. Dans une étude, le sucralfate a permis une diminution de la fréquence d'apparition des aphtes de 87,5 % contre 37,5 % pour le groupe placebo sur une période de 3 mois chez des patients atteints de MB. Cette étude a à aussi montré une réduction de temps de guérison et de la douleur lors des périodes d'ulcères. [Alpsoy et al., 1999]

En pratique, le sucralfate s'emploie comme traitement préventif des poussées d'aphtes, associé à un traitement systémique dans les cas d'aphtoses sévères. Il est utilisé en bains de bouche 4 fois par jour (un sachet dilué dans un demi-verre d'eau). Sa tolérance est excellente ; il n'y a aucun EI en dehors de rares constipations, et il n'existe pas de contre-indication. Le problème est la compliance au traitement liée à la fréquence de la posologie à 4 fois par jour. [Vaillant et Samimi, 2021]

3.4.6 Les corticoïdes locaux

Les corticoïdes topiques font partie des traitements les plus utilisés dans la prise en charge de la SAR, et sont particulièrement indiqués chez les patients présentant des lésions érosives petites et légères. [Vaillant et Samimi, 2021]

Globalement, l'action des glucocorticoïdes passe par le couplage à son récepteur qui appartient à la superfamille des récepteurs aux stéroïdes intracellulaires. L'association à son récepteur va permettre une interaction directe avec l'ADN au niveau de leurs sites d'action, ou indirectement via des facteurs de transcription, et vont exercer une activation ou une inhibition de la transcription de certains gènes permettant au final l'inhibition de gènes de l'inflammation et la production de protéines anti-inflammatoires. Ils vont donc posséder une activité anti-inflammatoire et immunosuppressive permettant la suppression des mécanismes physiopathologiques des aphtes, et la prise en charge précoce de la

douleur et de la cicatrisation. [Vaillant et Samimi, 2021]; [Collège National de Pharmacologie Médicale, consulté le 20 juin 2022]

L'application locale de corticoïdes est d'autant plus efficace qu'ils sont commencés tôt, cependant, ils n'empêchent pas la survenue de nouveaux aphtes. Ils peuvent être utilisés en bain de bouche, en spray, en pommade, en crème, et dans des véhicules adhésifs. [Vaillant et Samimi, 2021]

Des études ont montré que les corticoïdes de puissance « très élevée » étaient les plus efficaces, surtout ceux contenus dans une pâte adhésive. En pratique, il faut utiliser des dermocorticoïdes de très forte activité comme le clobétasol (Derموال®) ou la bétaméthasone (Diprolène®) dans une pâte adhésive (Orabase®) en quantité égale, et les appliquer 2 à 4 fois par jour jusqu'à cicatrisation de l'aphte. En cas de lésions postérieures, les sprays de corticoïdes peuvent être utilisés, le spray de fluticasone (Pulmicort® 2 fois/j) a montré une efficacité supérieure au bain de bouche à la bétaméthasone. [Vaillant et Samimi, 2021]

Le clobétasol est celui donnant les meilleurs résultats cliniques dans la prise en charge des lésions aphteuses. Cependant, lorsque des corticostéroïdes topiques sont régulièrement utilisés, il faut être attentif à la possibilité d'effets indésirables et notamment de mycose dans le cadre d'un traitement local. De plus, bien que faible, l'apparition d'effets indésirables systémiques des corticoïdes due à un traitement au long terme est aussi possible (hypertension, diabète, ulcères gastro-intestinaux, ostéoporose, syndrome de Cushing, infection, etc...). [Altenburg et al., 2014]; [Liu et al., 2012]

Certaines études ont utilisé des corticoïdes moins fréquemment utilisés en France sous forme topique, telle que la dexaméthasone ayant une activité assez semblable à la bétaméthasone. Son utilisation sous forme de pommade dosée à 5 mg/5 g 3 fois par jour pendant 5 jours a montré une réduction de la taille des ulcères ainsi que de la durée et du temps de cicatrisation des ulcères. De plus, il a été démontré l'innocuité du traitement, de très faibles traces de dexaméthasone ont été retrouvées dans le sérum des patients après son utilisation, et aucun effet

indésirable important n'a été relaté, seuls de très rares cas d'irritation cutanée ont été déclarés. [Manfredini et al., 2021] ; [Liu et al., 2012]

On retrouve aussi parmi ces corticoïdes la triamcinolone, qui a montré une efficacité moins importante dans le temps de cicatrisation que la dexaméthasone, la fluocinonide, et la prednisolone (cette dernière est utilisée en Allemagne sous forme de pâte orale). [Manfredini et al., 2021] ; [Altenburg et al., 2014]

Les ulcères aphteux profonds et particulièrement douloureux difficiles d'accès peuvent être traités avec une suspension intralésionnelle de triamcinolone à raison de 0,1 à 0,5 ml par lésion. [Altenburg et al., 2014]

3.4.7 Les tétracyclines

Les tétracyclines sont utilisées depuis longtemps dans la prise en charge de la SAR. L'utilisation d'un bain de bouche contenant de la chlortétracycline à 2,5 %, 4 fois par jour pendant 4 jours consécutifs à chaque crise d'aphtes a augmenté de manière significative le nombre de jours sans ulcère ou sans douleur, jusqu'à 40 % par rapport au placebo sur une période de 10 semaines. [Altenburg et al., 2014]

En ce qui concerne la réduction de la douleur, l'utilisation de bains de bouche 4 fois par jour de minocycline 0,2 % s'est montrée supérieure à un bain de bouche à la tétracycline 0,25 % (plus de 50 % des patients sous minocycline n'avaient plus aucune douleur au 4^{ème} jour contre 0% pour la tétracycline). De plus, le bain de bouche à la minocycline dosé à 0.5% s'est montré significativement plus efficace dans la prise en charge de la douleur que le dosage de la minocycline à 0.2%. [Altenburg et al., 2014] ; [Yarom et al., 2017]

Ces médicaments, en plus de leurs activités antibactériennes, vont agir comme inhibiteur local des collagénases et des métalloprotéinase matricielle (MMP) qui sont des agents faisant partie de la réponse inflammatoire et contribuant à la destruction des tissus et à la formation des ulcères. De plus, ils vont exercer aussi des effets immunomodulateurs en supprimant efficacement la production de prostaglandines et les activités des leucocytes. [Gorsky et al., 2007] ; [Belenguer-Guallar et al., 2014]

Parmi les tétracyclines disponibles, la doxycycline aurait montré la meilleure inhibition des MMP. L'administration de doxycycline à faible dose (1,5 mg/g) sous forme de gel 4 fois par jour s'est avérée efficace, avec la disparition des symptômes chez 68% des sujets d'étude contre 25 % pour le groupe placebo au 3^{ème} jour, avec une réduction significative de la douleur et du temps de disparition des ulcères. D'autres auteurs recommandent son application en bains de bouche à la dose de 100 mg dans 10 ml d'eau, durant 2 à 3 minutes (sans avaler), 4 fois par jour pendant 3 jours. [Belenguer-Guallar et al., 2014] ; [Skulason et al., 2009]

Dans une méta-analyse, il a été montré qu'une application topique unique de doxycycline 100mg diminue significativement le temps de cicatrisation des ulcères aphteux. De plus, chacune des études de cette méta-analyse a montré une réduction de la douleur à la suite du traitement. Ainsi, certains auteurs recommandent l'utilisation d'un comprimé de 100 mg de doxycycline écrasé dans une pâte adhésive en application unique, en répétant éventuellement l'opération 3 jours de suite pour la prise en charge des ulcères aphteux. [Al-Maweri et al., 2020] ; [Vaillant et Samimi, 2021]

Dans une autre étude, il a été montré sur une période de 3 mois, l'effet prophylactique de l'utilisation de sous-dosages de doxycycline oral (20 mg deux fois par jour) sur des patients atteints d'aphtoses. Ils ont obtenu en moyenne une réduction du nombre d'ulcères et du score la douleur à la fin des 3 mois de traitement, cependant, parmi tous les paramètres étudiés, seul le nombre de jours sans nouveaux ulcères a montré une différence significative par rapport au groupe placebo [80,4 vs 69,8 jours]. Ainsi, en plus de son effet curatif, la doxycycline a montré un effet prophylactique vis-à-vis de l'apparition d'ulcères aphteux, bien qu'il ne fût que peu marqué. [Preshaw et al., 2007]

3.4.8 Traitements physiques

De nombreux traitements physiques sont utilisés dans la prise en charge des aphtes. Ils ont pour but de cautériser l'ulcère, c'est-à-dire de transformer une ulcération au stade « inflammatoire » à une ulcération au stade « cicatriciel », qui

est habituellement ressentie moins douloureuse par les patients. [Vaillant et Samimi, 2021]

3.4.8.1 Thérapie au laser de bas niveau

La recherche d'un traitement efficace pour la prise en charge de la SAR a mené à l'utilisation de « Low-Level Laser Therapy » (LLLT) (ou en français la « thérapie au laser de bas niveau »), qui se voit de plus en plus utilisée par les praticiens. La biostimulation des tissus au laser est réalisée par l'application d'un faisceau d'une longueur d'onde de 630 à 1100 nanomètres et d'une puissance comprise entre 2 et 200 mW directement sur l'ulcère. [Ślebioda et Dorocka-Bobkowska, 2020]

Les structures cellulaires impliquées dans la thérapie au laser n'ont pas encore été clairement définies. Il est connu que les photorécepteurs de base dans le corps humain sont les protéines, et il est supposé l'implication des éléments du système mitochondrial et de leurs cytochromes, qui par absorption de la lumière vont augmenter la production d'adénosine triphosphate (ATP). Cette réaction va par la suite activer de nombreuses réactions biochimiques sur le site d'action du laser, qui va agir sur la prolifération et la migration cellulaire, les niveaux de cytokines, des facteurs de croissance et des médiateurs inflammatoires, ainsi que l'oxygénation des tissus. [Ślebioda et Dorocka-Bobkowska, 2020] ; [Han et al., 2016]

En effet, l'action biologique de la LLLT va être multidirectionnelle, elle va avoir pour finalité de stimuler la circulation sanguine et la revascularisation des tissus, d'augmenter la croissance des cellules nerveuses et des fibroblastes, et de favoriser la formation de fibres de collagène permettant l'amélioration de la régénération tissulaire et donc de diminuer le temps de guérison. [Ślebioda et Dorocka-Bobkowska, 2020] ; [Han et al., 2016]

Elle va aussi entraîner une immunomodulation du système immunitaire permettant de réduire l'inflammation (cependant, son mécanisme n'est pas entièrement élucidé). Enfin, la LLLT va exercer un effet antalgique, résultant de l'inhibition des stimuli nociceptifs thermiques et chimiques irritatifs, de l'augmentation du seuil de la douleur dûe à son action sur la régulation du potentiel

de repos membranaire, et de la limitation de production des médiateurs pro-inflammatoires dans les cellules nerveuses endommagées. [Ślebioda et Dorocka-Bobkowska, 2020] ; [Han et al., 2016]

Une autre hypothèse sur le mécanisme d'action de cette thérapie est qu'elle permettrait aussi de rétablir le système redox mis en cause dans l'étiologie des aphtes. Il est à noter que la faible intensité des lasers utilisés dans la LLLT n'entraîne pas de lésions tissulaires ni de surchauffe, et ne provoque pas de douleur. [Ślebioda et Dorocka-Bobkowska, 2020] ; [Han et al., 2016]

Des lasers de faible intensité de type « diode », « Nd:YAG », « Er:YAG » et « CO 2 », etc...ont été utilisés dans plusieurs séries d'études dans la prise en charge des lésions aphteuses, et il en a été conclu dans plusieurs revues systématiques que, dans la grande majorité des études, la LLLT avait diminué le temps de cicatrisation et de la douleur de manière significative contre placebo, avec certaines études montrant une efficacité plus marquée qu'un traitement par corticoïde local. [Ślebioda et Dorocka-Bobkowska, 2020] [Han et al., 2016]

À titre d'exemple, dans une étude récente comparant le traitement au laser à diode, une fois par jour pendant 3 jours, et un traitement local à base de corticoïde topique (triamcinolone 0.1%) utilisé 3 fois par jour jusqu'à guérison, la douleur était en moyenne significativement inférieure dans le groupe utilisant le laser au jour 1 [2,04 vs 4,85 scores sur l'EVA] et au jour 3 [0,60 vs 3,00 scores sur l'EVA], cependant, la différence n'était plus significative au jour 7 [0 vs 0,31 scores sur l'EVA]. De plus, il y avait une différence significative dans le temps de guérison qui était plus court avec le laser [en moyenne 6,60 jours pour le groupe LLLT et 7,77 jours pour le groupe utilisant le corticoïde topique]. [Huo et al., 2021]

Cependant, la place du LLLT dans le schéma thérapeutique de la SAR reste encore à être précisée, et il reste encore à déterminer le réglage des paramètres physiques optimal du laser pour le traitement des aphtes, notamment du type de laser, sa longueur d'onde, sa puissance, sa densité d'énergie, en mode continu ou pulsé, le temps d'exposition et le diamètre de la tache focale. [Ślebioda et Dorocka-Bobkowska, 2020] ; [Han et al., 2016]

3.4.8.2 Crayon au nitrate d'argent

Le crayon au nitrate d'argent aurait montré son efficacité dans la prise en charge des douleurs dans la SAR. L'efficacité de cette thérapie est basée sur la cautérisation chimique au nitrate d'argent des lésions aphteuses. Par son action caustique, le nitrate d'argent possède une action hémostatique, germicide et astringente sur les tissus de la muqueuse buccale. [Alidaee et al., 2005]

Dans une étude contre placebo, la formulation d'un crayon de nitrate d'argent en application unique (précédée d'une anesthésie locale avec une solution à 2% de lidocaïne) sur les lésions aphteuses, a montré une réduction significative de la douleur du 1^{er} jour jusqu'au 7^{ème} jour par rapport au groupe placebo (70% des patients ont ressenti un soulagement de la douleur au 1^{er} jour après le traitement contre 11% pour le groupe placebo). De plus, il n'a pas été observé de retard de cicatrisation à la suite de son application avec un temps quasiment égal avec le groupe placebo, et aucun effet indésirable n'a été rapporté. [Alidaee et al., 2005]

Rodríguez-Archilla et Raissouni (2017) ont montré en moyenne avec une application unique d'une spécialité contenant 50 mg de nitrate d'argent (anesthésie au préalable avec un spray contenant 10% de lidocaïne), un temps de disparition des symptômes ressenti par les patients de 1,16 jours vs 4,64 jours pour le groupe placebo, et un temps de cicatrisation complet de 7,32 jours avec le nitrate d'argent vs 8,96 jours pour le groupe placebo. Dans cette étude, le temps de cicatrisation était significatif par rapport au groupe placebo, bien que l'écart reste assez peu bénéfique. [Rodríguez-Archilla et Raissouni, 2017]

Soylu Özler (2014) ont aussi montré que du 1^{er} au 7^{ème} jour, les scores de douleur étaient significativement réduits dans le groupe utilisant un bâton au nitrate d'argent disponible dans le commerce (anesthésie au préalable avec une solution à 10 % de lidocaïne en spray). De plus, au 7^{ème} jour après application, les ulcères étaient complètement réépithélialisés chez 21 patients [60%] dans le groupe de traitement contre 10 patients [32%] dans le groupe placebo, avec un temps de cicatrisation moyen chez ces 21 patients de 2,7 jours vs 5,5 jours chez les 10 patients du groupe placebo, montrant là aussi une efficacité dans la

cicatrisation des plaies. Aucun effet indésirable n'a été enregistré dans aucun des groupes. [Soylu Özler, 2014]

3.5 Traitement de troisième intention

Cette troisième partie va traiter des stratégies thérapeutiques possibles contre les aphtes et aphtoses lorsque l'utilisation des traitements de deuxième intention n'ont pas, ou pas suffisamment, permis la disparition des lésions aphteuses, dont les poussées sont en général étendues et invalidantes, et dont la prise en charge va nécessiter un traitement aux propriétés curatives et préventives à long terme afin de prévenir les récurrences.

Les traitements évoqués ici, du fait de leurs mécanismes d'action particuliers et des effets indésirables graves qu'ils peuvent entraîner, ne sont réservés qu'aux formes les plus graves d'aphtes et d'aphtoses.

Ces formes graves sont essentiellement caractérisées non pas par la forme des lésions, mais plutôt par leurs impacts sur la qualité de vie des patients où la balance bénéfice/risque des traitements utilisés ici favorisent positivement la qualité de vie des malades malgré les conséquences importantes qu'ils peuvent entraîner.

3.5.1 La colchicine

La colchicine est un alcaloïde naturel, son mécanisme d'action antimitotique est principalement attribué à sa propriété de « poison du fuseau ». Sa liaison à la tubuline au niveau cellulaire empêche la formation du fuseau de microtubules indispensable à la prolifération cellulaire, et notamment des cellules du système immunitaire tel que les lymphocytes. Cela va aussi altérer de nombreux mécanismes immunologiques tels que la phagocytose, la dégranulation et le déplacement des leucocytes, et la production de certains médiateurs de l'inflammation. [Collège National de Pharmacologie Médicale, consulté le 22 juin 2022]; [Cabras et al., 2020]

Ainsi la colchicine par ses propriétés anti-inflammatoires, anti-mitotiques, de son efficacité dans les vascularites, et de son rôle anti-chimiotactique des leucocytes et notamment des polynucléaires neutrophiles, est depuis longtemps

utilisée en tant que traitement oral préventif des aphtes. [Collège National de Pharmacologie Médicale, consulté le 22 juin 2022] ; [Cabras et al., 2020]

Il est à rappeler que la colchicine fait partie des médicaments à marge thérapeutique étroite, et que son utilisation doit strictement se faire selon le respect des doses usuelles [Collège National de Pharmacologie Médicale, consulté le 22 juin 2022]

De nombreuses études ont montré l'intérêt de la colchicine pour réduire la fréquence et les douleurs des aphtoses.

Dans une étude sur 54 personnes atteintes de SAR, il a été montré une amélioration importante (diminution de la fréquence des récives et de la douleur) dans 63 % des cas, dont 22 % étaient en rémission complète de la maladie, et 41 % présentaient une réduction d'au moins 50 % du nombre ainsi que de la durée des ulcères à 3 mois de traitement. Cependant, cet effet s'épuiserait avec le temps, dans 37 % des cas l'amélioration s'est maintenue pendant 5 ans. [Vaillant et Samimi, 2021] ; [Altenburg et al., 2014] ; [Cabras et al., 2020]

Lorsque la colchicine seule n'est pas suffisante, l'association avec d'autres traitements est possible. Dans l'étude de cas d'un patient atteint de SAR depuis 8 ans avec une réponse partielle des ulcères aux traitements topiques par corticoïdes, lidocaïne, corticoïdes oraux, et dapsons ; un traitement par colchicine 1 mg/jour en association avec de la pentoxifylline 400 mg 2 fois par jour et une suspension topique composée de métronidazole, de dexaméthasone, et de nystatine, a montré une guérison spectaculaire en environ 6 semaines de traitement. Le traitement avec une dose d'entretien de colchicine (0,5 mg/jour) a été poursuivi pendant les 4 mois suivants et a été bien toléré, sans récurrence d'épisode pendant cette période. [Toader et al., 2021]

Oh et al (2022) ont montré que sur 114 patients ayant reçu de la colchicine à une posologie de 0.6 mg 2 fois par jour, 93 d'entre eux ont eu des résultats thérapeutiques positifs, importants ou modérés (résultats basés sur une estimation comprenant l'amélioration globale de l'intervalle de récive, l'intensité de la douleur, du nombre et de la durée des ulcères buccaux) au bout de 2 semaines après le début du traitement. [Oh et al., 2022]

Cependant, des effets indésirables immédiats ont été signalés par 26 patients [22,8 %], la plupart étant des troubles gastro-intestinaux dose-dépendants, résolus spontanément ou par la réduction du dosage de la colchicine. En effet, les troubles gastro-intestinaux sont souvent le signe d'appel d'une intoxication à la colchicine. Ces effets indésirables ont nécessité l'arrêt total du traitement uniquement chez 6 [5,3%] d'entre eux, notamment à cause d'une élévation des enzymes hépatiques ou par neutropénie non-résolutive. [Oh et al., 2022]

Un an après, sur un total de 99 patients, l'efficacité était encore trouvée chez 61.6% d'entre eux, mais 30,3 % des patients ont dû arrêter le traitement car celui-ci n'était plus efficace [17.2%] ou provoquait des effets indésirables non supportés par les patients [13.1%], et 8.1% des patients n'avaient plus besoin du traitement après une rémission complète de la maladie. [Oh et al., 2022]

Ainsi, l'utilisation de la colchicine dans l'aphtose buccale récidivante idiopathique reste encore discutée, les effets indésirables sont fréquents, bien qu'ils entraînent rarement l'arrêt du traitement. Il s'agit essentiellement d'intolérance digestive (diarrhées, nausées, douleurs abdominales) surtout observée pour des doses supérieures à 2 mg par jour, ainsi que la leucopénie, l'anémie, la thrombopénie, et l'azoospermie, qui restent rares. En pratique, la colchicine doit être prescrite à une posologie de 1 à 2 mg par jour, parfois en étant associée à un ralentisseur du transit. [Vaillant et Samimi, 2021]

Dans la revue systématique de Cabras et al (2020), la colchicine s'est avérée moins efficace que la clofazimine, la thalidomide, ou la dapsonne (cependant, la thalidomide et la dapsonne peuvent potentiellement causer des effets indésirables plus graves que la colchicine), et l'efficacité de la colchicine n'était pas différente de celle de la prednisolone orale à faible dose (5 mg) dans la prise en charge de la SAR. [Cabras et al., 2020]

Cependant, l'auteur souligne une grande hétérogénéité concernant la conception des études, et que la place de la colchicine dans la stratégie thérapeutique de la SAR reste encore en débat, de même que dans la prise en charge

des maladies responsables d'aphtes secondaires telle que la MB et la PFAPA. [Cabras et al., 2020]

3.5.2 La dapsonne

La dapsonne est un médicament faisant partie de la famille des sulfones qui sont des analogues structuraux de l'acide para-aminobenzoïque avec lequel ils entrent en compétition lors de la synthèse d'acide folique. La dapsonne, tout comme les autres sulfamides, possède une action bactériostatique par inhibition de la synthèse des folates. Elle est initialement utilisée dans le traitement de certaines infections telles que la lèpre et la prophylaxie de la pneumocystose. [Lynde et al., 2009] ; [Mimura et al., 2009] ; [Czerwicz et Begon, 2019]

Elle a aussi montré des propriétés immunomodulatrices, dont le mécanisme d'action n'est pas encore bien compris. Elle permettrait essentiellement l'altération de la migration et de l'adhérence cellulaire, ainsi que le chimiotactisme des leucocytes polymorphonucléaires et notamment des neutrophiles. De plus, elle perturberait aussi l'activité enzymatique lysosomiale des neutrophiles. De ce fait, elle est aussi indiquée dans certaines maladies inflammatoires telles que la dermatite herpétiforme et autres dermatites auto-immunes. Par ses propriétés sur les neutrophiles, elle se voit aussi régulièrement utilisée dans la prise en charge de SAR sévère. [Lynde et al., 2009] ; [Mimura et al., 2009] ; [Czerwicz et Begon, 2019]

Lynde et al (2009) ont initié un traitement par dapsonne chez des patients atteints de SAR (dont une minorité avait une aphtose bipolaire) n'ayant pas suffisamment répondu au traitement par la colchicine seule. Dans cette étude, 14 patients ont reçu une thérapie combinée avec de la colchicine et de la dapsonne simultanément ; parmi ces patients, 10 ont eu un succès thérapeutique, dont 8 [80%] ont eu une amélioration thérapeutique d'au moins 75 % de leur état initial, et 2 [20%] ont eu une disparition complète des symptômes. [Lynde et al., 2009]

Dans cette même étude, 5 patients ont reçu de la dapsonne en monothérapie (car intolérant à la colchicine). Cela a été un succès thérapeutique chez 4 patients, dont 3 de ces patients ont présenté une amélioration d'au moins 75 % de leurs symptômes. [Lynde et al., 2009]

La dapsonne, en raison de ces EI, doit être administrée de façon progressive. Dans cette même étude, elle a été administrée selon le schéma thérapeutique suivant : 25 mg/jour pendant 3 jours, 50 mg/jour pendant 3 jours, 75 mg/jour pendant 3 jours, et 100 mg/jour pendant 1 semaine. Si le taux d'hémoglobine n'était pas anormal et que le patient n'avait pas d'essoufflement ni d'intolérance à l'exercice (recherche d'une anémie), la dose était augmentée à 125 mg/j et jusqu'à 150mg par jour si besoin. Au total 11 des 19 patients ont eu des effets indésirables lors de la prise de dapsonne, nécessitant son arrêt chez 3 patients. [Lynde et al., 2009]

L'effet indésirable le plus fréquent était l'anémie hémolytique [7 sur 19]. Cet effet a nécessité l'arrêt du traitement chez 2 patients qui étaient symptomatiques, ainsi que 1 patient qui présentait une hyperbilirubinémie secondaire à une anémie hémolytique. Seuls 3 autres EI ont été rapportés par les patients prenant de la dapsonne : leucopénie transitoire, paresthésie du visage, et dermatite asymptomatique. [Lynde et al., 2009]

Dans une étude, l'administration de dapsonne chez des patients atteints de MB a significativement diminué le nombre d'ulcères aphteux [3,3 vs 0,7], leur durée [10,4 vs 7 jours], et leur fréquence [2,4 vs 1,3/mois] au bout de 3 mois de traitement par rapport à la période avant traitement. De plus, chez ces patients traités avec de la dapsonne, une période de 3 mois d'utilisation de placebo juste après la thérapie a montré que les paramètres des ulcères avaient tendance à revenir aux valeurs de prétraitement. [Sharquie et al., 2002]

Mimura et al (2009) ont comparé l'efficacité des traitements à base de thalidomide, dapsonne, colchicine, et de pentoxyfilline, durant 6 mois chez des patients atteints de SAR. La dapsonne à 100 mg/jour a montré que 8 patients sur 9 avaient une amélioration complète à modérée de leurs symptômes, dont 5 avec une rémission complète des symptômes. Cependant, la dapsonne a dû être arrêtée pour 6 patients en raison de ses EI. Parmi les patients qui ont signalé des avantages avec la dapsonne, 3 sont restés sans ulcère jusqu'à 9 mois après l'arrêt du traitement. [Mimura et al., 2009]

Ainsi, la dapsonne fait partie des traitements prophylactiques possibles dans l'arsenal thérapeutique du traitement de la SAR, cependant, elle reste un traitement assez mal toléré notamment à cause de l'anémie qu'elle peut provoquer.

3.5.3 Les immunosuppresseurs

3.5.3.1 *Le thalidomide*

Le thalidomide présente des propriétés anti-inflammatoires, immunomodulatrices, et potentiellement antitumorales. Les essais in vitro et les études cliniques suggèrent que ces effets sont liés à l'inhibition de la production de TNF- α , à une intervention sur les molécules de surface impliquées dans la migration des leucocytes, et à une activité anti-angiogénique. [VIDAL, consulté le 22 juin 2022]

Le thalidomide aurait montré une efficacité spectaculaire dans la prise en charge de la SAR démontrée par plusieurs études. Revuz et al (1990) ont administré chez 67 patients atteints d'aphtose, du thalidomide 100 mg, 1/j pendant 2 mois. Il a été montré une amélioration importante des ulcères dans 100 % des cas, ainsi qu'une rémission complète dans 48 % des cas vs 9 % pour le groupe placebo. [Revuz et al., 1990]

À la fin de cette période de 2 mois, les groupes étaient interchangeables afin de pouvoir comparer l'effet du traitement et du placebo chez un même patient. Dans cette deuxième période incluant 17 personnes en rémission complète suite au traitement par thalidomide, 13 d'entre eux ont eu une rechute de la maladie au bout de 2 mois de traitement avec le placebo. [Revuz et al., 1990]

La limitation de l'utilisation de la thalidomide est liée à la fréquence et à l'importance de ses EI, observés ici dans 97 % des cas. Le plus souvent il s'agit d'effets indésirables mineurs (somnolence, constipation, céphalée, sécheresse buccale, modification de l'humeur, etc...) qui sont dose-dépendants et disparaissent peu de temps après le retrait du médicament, cependant, ils ont tout de même conduit à une interruption de traitement chez 11 patients. [Vaillant et Samimi, 2021] ; [Revuz et al., 1990]

De plus, il est à rappeler que l'administration d'un traitement à base de thalidomide fait l'objet de restrictions auprès de la population, et notamment chez la femme en âge de procréer. En effet, ses effets tératogènes puissants ont par le passé entraîné une multitudes de cas de malformations congénitales. [VIDAL, consulté le 22 juin 2022]

Lors de toutes prescriptions de thalidomide, il convient de s'assurer qu'une grossesse n'est pas en cours et qu'une méthode de contraception efficace débuté au moins 4 semaines avant le début du traitement (y compris pendant les interruptions du traitement) et jusqu'à au moins 4 semaines après l'arrêt du traitement par le thalidomide. En raison du passage de thalidomide dans le sperme, par précaution, tous les hommes doivent utiliser des préservatifs pendant toute la durée du traitement (y compris pendant l'interruption du traitement) et pendant au moins 7 jours après la fin du traitement lors de rapports sexuels avec une femme enceinte ou une femme susceptible de l'être et qui n'utilise pas de méthode de contraception. [VIDAL, consulté le 22 juin 2022]

Le thalidomide a aussi été utilisé avec succès dans les formes sévères d'aphtes de patients positifs au VIH jusqu'à la posologie de 200 mg/j pendant 4 semaines (guérison complète à 1 mois dans 55 % des cas vs 7 % avec placebo). Cependant, la posologie habituellement utilisée chez ces patients est de 50 à 100mg/j, et les effets indésirables potentiels graves et parfois irréversibles de la thalidomide conduisent à considérer, avant toute prescription, le ratio bénéfice/risque de cette posologie. [Vaillant et Samimi, 2021]

En effet, le thalidomide possède aussi des effets indésirables majeurs comme notamment la tératogénicité et la neurotoxicité, ainsi que des cas de thromboses veineuses profondes qui ont été également rapportées. [Vaillant et Samimi, 2021]

Comme vu précédemment, en raison de sa tératogénicité, le thalidomide ne peut être prescrit à la femme en âge de procréer que sous une contraception efficace, contrôlée, et après consentement éclairé. [Vaillant et Samimi, 2021]

Outre la tératogénicité, le principal effet indésirable limitant l'emploi du médicament est la neuropathie périphérique de type axonale à prédominance sensitive, qui est parfois irréversible lorsque l'interruption du traitement se fait tardivement. Cela justifie des examens neurologiques cliniques mensuels, et par électromyographie tous les six mois. Des anomalies à l'examen neurologique clinique ou à l'électromyogramme, avant le début du traitement, contre-indiquent la prise de thalidomide en traitement prolongé. La neuropathie périphérique est dose-dépendante, mais avec un seuil variable selon les patients. Le facteur de risque le plus important est la posologie quotidienne (20 fois plus de risque de faire une neuropathie à une dose supérieure ou égale à 100 mg/j par rapport à 50 mg/j, alors que le risque est minime, voire absent à une dose de 25 mg/j). Dans l'étude de Revuz et al (1990), 2 sur 38 patients ont été atteints de neuropathie périphérique. [Vaillant et Samimi, 2021] ; [Revuz et al., 1990]

En pratique, du fait de la neurotoxicité après l'obtention de la rémission (en moyenne en 2 semaines), il est conseillé une posologie inférieure à 25 mg/j en traitement d'entretien. Des rémissions complètes, prolongées avec des traitements intermittents et des posologies inférieures à 150 mg par semaine sont possibles. [Vaillant et Samimi, 2021]

Toujours dans l'étude de Revuz et al (1990), plus de 50% des patients de cet essai ont choisi de continuer le traitement à la fin du test, démontrant tout de même l'impact que possède ce médicament sur la qualité de vie des patients malgré les effets indésirables. [Revuz et al., 1990]

Sur une étude portant sur 92 patients ayant reçu du thalidomide dans plusieurs centres hospitaliers français pour la prise en charge d'aphtes idiopathiques ou de MB, Hello et al (2010) ont montré que 85 % des patients se sont retrouvés en rémission complète en moyenne 7 semaines après le début du traitement, avec un début de rémission à partir du 14^{ème} jour avec une posologie médiane initiale de 50mg/j et une dose d'entretien à 100 mg/semaine. [Hello et al., 2010]

La dose médiane initiale utilisée où, il a été observé une rémission complète était inférieure à celle utilisée chez les personnes où il n'était pas observé de rémission complète (50 mg/j vs 100 mg/j), et il est à préciser que leur aphtose n'était pas initialement plus sévère. En d'autres termes, cela démontre qu'une posologie faible à 50mg/j donnerait les mêmes avantages qu'une forte posologie, mais avec un taux d'effets indésirables moins important. De plus, aucune corrélation n'a été observée entre la dose initiale et le temps jusqu'à la rémission complète. [Hello et al., 2010]

Après 40 mois de suivi, 60 % des patients ont continué de recevoir le traitement avec un rapport bénéfice/risque favorable, et à faibles doses de thalidomide pour la plupart d'entre eux. [Hello et al., 2010]

Deng et al (2022) ont montré que des doses de 50 et 25 mg/j de thalidomide étaient équivalentes pour réduire l'incidence et le nombre d'aphtes, ainsi que la douleur, par rapport au groupe contrôle. Ils ont même montré une augmentation significative de la période sans ulcères aux doses de 25mg [93,0 jours à 8 semaines de traitement] par rapport aux doses de 50 mg [76,8 jours à 8 semaines de traitement]. [Deng et al., 2022]

De plus, le nombre total d'effets indésirables dans le groupe utilisant 25 mg/j de thalidomide était significativement inférieur à celui du groupe utilisant 50 mg/j. Enfin, l'effet de 50 mg/j de thalidomide sur les niveaux de diverses cytokines salivaires n'était pas supérieur à celui de 25 mg/j. Cette étude a montré que l'utilisation de 25 mg/j de thalidomide avait un meilleur effet au long terme sur l'allongement de l'intervalle des récurrences de la SAR, avec une meilleure tolérance qu'un dosage supérieur. [Deng et al., 2022]

Hello et al (2010) ont aussi comparé l'effet d'une stratégie thérapeutique consistant en un traitement continu avec prise régulière contre un traitement intermittent en réponse à une crise d'aphtes. Sur une période de plus de 3 mois, ils ont montré que la dose nécessaire, administrée aux patients traités par intermittence, était significativement inférieure à celle utilisée pour un traitement continu. [Hello et al., 2010]

De plus, la durée maximale d'administration du thalidomide était significativement plus longue pour le groupe du traitement intermittent, car cela a permis de réduire le taux d'effets indésirables et notamment le taux d'effets indésirables importants, et sa nature moins restrictive a permis une meilleure observance du traitement par les patients. Cependant, l'auteur souligne que ce mode de traitement entraîne une « auto-prescription » par le patient qui a pour conséquence une surveillance médicale moins rigoureuse. [Hello et al., 2010]

Au total 84 % des patients ont reporté un ou plusieurs effets indésirables dans cette étude [Effets indésirables légers chez 78 % des patients et 21% d'effets indésirables majeurs]. La tolérance et la sécurité étaient comparables pour les 2 groupes, mais les effets indésirables graves avaient tendance à être moins fréquents chez les patients traités par intermittence. [Hello et al., 2010]

L'étude de Zeng et al (2020) a comparé l'efficacité d'un traitement à base de thalidomide et de prednisone sur une période de 1 mois. La posologie du thalidomide était administrée de façon décroissante : 100 mg/j pendant 10 jours, puis 50 mg/j pendant 10 jours, et enfin 25 mg/j pendant 10 jours, tandis que la prednisone était administrée par voie orale à hauteur de 0,4 mg/kg pendant 15 jours, puis à 0,2 mg/kg pour les 15 derniers jours. [Zeng et al., 2020]

Les données indiquent que la thalidomide et la prednisone ont tous deux prolongé l'intervalle de temps avant récurrence et diminué le score de la douleur, le nombre d'ulcères et le temps de cicatrisation à la fin du traitement de 1 mois, sans différence significative entre les deux traitements. Cependant, 2 mois après la fin du traitement et uniquement dans l'intervalle de temps de récurrence sans ulcères, le thalidomide a montré en moyenne une efficacité significativement meilleure en comparaison à la prednisone [12,79 vs 7,67 jours sans ulcères]. [Zeng et al., 2020]

Aucun patient dans les deux groupes n'a présenté d'effets indésirables graves, et seulement 8 patients du groupe thalidomide ont observé des effets indésirables légers ou modérés (étourdissements, constipation, éruptions cutanées). Les effets indésirables ont rapidement disparu après arrêt du médicament sans traitement spécifique. Il n'y avait pas de différence significative

dans le taux d'apparition d'effets indésirables entre les deux groupes de traitement. [Zeng et al., 2020]

Mimura et al (2009) ont montré chez un petit nombre de sujets, que le thalidomide serait plus efficace dans la prise en charge de la SAR ainsi que mieux toléré en comparaison avec l'utilisation de traitement à base de dapsons, colchicine, et de pentoxyfilline. [Mimura et al., 2009]

3.5.3.2 *Le lénalidomide*

Le lénalidomide est un analogue du thalidomide avec des effets inhibiteurs similaires sur le TNF- α . Il pourrait être une bonne alternative thérapeutique dans les cas d'aphtoses répondant bien à la thalidomide, mais arrêté en raison de sa neurotoxicité. [Ossorio-García et al., 2018]

Plusieurs cas de patients atteints de MB présentant des ulcères aphteux récalcitrants aux traitements classiques ont pu voir disparaître leurs lésions avec un traitement par lénalidomide. Dans un rapport de cas, une patiente atteinte d'aphtose depuis 20 ans a pu, à partir d'une dose de 5 mg/j et par cycle de 21 jours par mois, montrer une rémission complète de l'aphtose. [Ossorio-García et al., 2018]

Chez un adolescent de 17 ans avec présence d'aphtes buccaux depuis la petite enfance (avec des crises allant de 40 à 50 aphtes buccaux douloureux), sans étiologie particulière, avec échec thérapeutique à la corticothérapie topique et systémique, colchicine, et dapsons ; le traitement en monothérapie avec 5 mg/j de lénalidomide a entraîné une amélioration clinique dans les 2 jours et une résolution complète des symptômes dans les 5 jours et durant les 3 ans qui ont suivi. Sa dose a par la suite été progressivement réduite à 5 mg tous les 3 jours sans perte d'effet thérapeutique. Aucun signe d'effets indésirables telle que la myélosuppression ou l'hépatotoxicité n'a été rapporté. [Kalampokis et Rabinovich, 2014]

Cependant, les études de cas sont très limitées dans la littérature, et aucune réelle étude expérimentale n'a été trouvée pour l'écriture de cette thèse.

3.5.3.3 L'azathioprine

L'azathioprine est un promédicament immunosuppresseur ; son action est attribuée à l'inhibition de la synthèse de novo des purines (composant notamment essentiel de l'ADN et l'ARN), à la provocation de cassures simples brins de l'ADN, au blocage du cycle de réplication cellulaire, et à son action favorisant l'apoptose des lymphocytes T. [VIDAL ; consulté le 8 juin 2022]

Son utilité dans les diverses manifestations orales de maladies inflammatoires telle que les MICI sont bien connues dans la littérature. Dans une étude contrôlée par placebo, l'azathioprine a aussi permis de réduire la fréquence et la gravité des ulcères aphteux oro-génitaux dans la MB ; il est approuvé pour cette indication en Allemagne, et possède une indication pour le traitement des MICI en France. [Altenburg et al., 2014] ; [VIDAL ; consulté le 8 juin 2022]

Mais les études décrivant l'utilisation de l'azathioprine dans la prise en charge de la SAR seule sont quasi nulles dans la littérature, bien qu'il se voie utilisé dans certains cas, très certainement par extension à son utilisation dans les manifestations orales des MICI.

Il peut notamment être utilisé comme agent épargnant l'utilisation de corticostéroïdes chez les patients atteints de SAR associée à une maladie systémique nécessitant de hautes doses de corticoïdes pour contrôler la maladie. Il a été notifié que la prise de 50 mg/j d'azathioprine peut permettre de diminuer la quantité de corticostéroïdes de moitié chez les personnes atteintes de SAR. [Chiang et al., 2019]

3.5.3.4 La ciclosporine

La ciclosporine est un inhibiteur de la calcineurine qui est présente dans les lymphocytes T. Elle va permettre d'inhiber leur prolifération et leur production de cytokines inflammatoires. [Collège National de Pharmacologie Médicale, consulté le 23 juin 2022]

En ce qui nous intéresse, elle est surtout prescrite dans la prise en charge des manifestations oculaires de la MB, mais par extension, elle a aussi été utilisée

dans des études pour la prise en charge des ulcères aphteux présents lors de la maladie, notamment par voie orale, pâte topique, voire en bain de bouche, avec des efficacités rapportées variables. [Manfredini et al., 2021] ; [Taylor et al., 2014]

Il existe de nombreuses informations sur les patients atteints de MB traités avec des doses variables de ciclosporine par voie orale (de 1 à 10 mg/kg de poids corporel par jour) pendant des périodes divergentes (1 à 77 mois). Dans une étude, jusqu'à 70 % des patients ont présenté une amélioration des ulcères aphteux de la bouche. Cependant, il y avait plus d'effets indésirables avec l'utilisation de la ciclosporine que la colchicine, 92 % des femmes et 32% des hommes ont développé de l'hirsutisme, de la fièvre, de la fatigue, et des symptômes gastro-intestinaux, qui se sont tous améliorés lorsque la dose a été réduite. [Altenburg et al., 2014]

Contrairement à la colchicine, la ciclosporine a aussi entraîné une augmentation des taux de créatinine et d'azote uréique sanguin chez certains patients. [Altenburg et al., 2014]

Cependant, il n'a pas été retrouvé de sujet d'étude sur l'utilisation de ciclosporine dans la prise en charge unique de la SAR.

3.5.3.5 Le tacrolimus

Le tacrolimus fait lui aussi parti des inhibiteurs de la calcineurine. [Collège National de Pharmacologie Médicale, consulté le 23 juin 2022]

Une seule étude récente a montré l'utilisation de tacrolimus dans des cas de SAR sévères. L'étude nous présente les résultats cliniques de l'utilisation de tacrolimus selon un schéma thérapeutique « swish and spit » (TSS) ayant déjà montré son efficacité dans le traitement contre la glossite migratoire bénigne et le lichen plan buccal. Il s'agit d'un bain de bouche composé de 1 mg de tacrolimus dissout dans 0,5 litre d'eau, avec 2 minutes de gargarisme puis recraché par la suite, à réaliser 2 fois par jour. [Hrin et al., 2022]

Son utilisation sur différentes périodes, et parfois en association avec un traitement systémique, a permis que sur 21 patients, 18 [86 %] aient vu leurs

symptômes réduits après introduction de la TSS, dont 12 patients qui ont vu leurs ulcères complètement disparaître. 9 des patients ayant répondu au traitement ont présenté une récurrence des aphtes avec un délai moyen de 22,1 mois après les améliorations initiales. Et sur les 14 patients n'ayant pas de traitement systémique concomitant, 6 [43 %] ont obtenu une amélioration complète et 5 [36 %] ont obtenu une amélioration partielle. De plus, chez les patients prenant un traitement systémique concomitant, 2 ont pu réduire la dose de ce traitement et 6 patients ont pu l'arrêter. [Hrin et al., 2022]

Aucun patient n'a signalé d'effets indésirables hormis 2 patients qui avaient des antécédents de muguet avant le traitement et qui ont présenté une candidose buccale pendant celui-ci. [Hrin et al., 2022]

Ainsi, le bain de bouche au tacrolimus semble être efficace dans la prise en charge de la SAR, seul ou en association bien qu'il n'y ait pas encore eu d'étude expérimentale avec des résultats statistiques solides permettant de valider son efficacité dans cette indication.

3.5.3.6 Le tofacitinib

Le tofacitinib est un immunosuppresseur inhibiteur des Janus kinase, bloquant la transmission des signaux transcriptionnels activateurs de nombreuses cytokines inflammatoires, dont IFN- γ et le TNF- α qui sont impliqués dans l'immunopathogénèse de la stomatite aphteuse. [Padhan et Maikap, 2022]

Un rapport de cas a présenté une patiente atteinte de SAR sévère depuis 12 ans, après une multitude de traitements initiés (corticoïde et tétracycline locale/systémique, bain de bouche à la chlorhexidine, méسالazine, tacrolimus, thalidomide, dapsone, montélukast, colchicine, aprémilast, méthotrexate, mycophénolate mofétil, azathioprine, pentoxifylline, ciclosporine, étanercept, adalimumab), et arrêtés soit pour cause d'inefficacité ou d'intolérance, le tofacitinib fut initié à 5 mg deux fois par jour. En 2 semaines, il y a eu une résolution complète des aphtes buccaux, sans rechute lors de l'examen 18 mois après. [Padhan et Maikap, 2022]

Ainsi, le tofacitinib pourrait être une nouvelle option thérapeutique dans le traitement de la SAR réfractaire au traitement conventionnel. [Padhan et Maikap, 2022]

3.5.4 Les corticoïdes systémiques

Dans les cas importants d'aphtoses, et notamment dans le début des crises, le traitement oral par corticoïde est en général le traitement systémique de 1ère intention prescrit, et notamment la prednisolone orale ou ses équivalents, à raison de 10 à 30 mg/j pendant 1 mois, avec diminution des doses progressives en fin de traitement. [Edgar et al., 2017] ; [Manfredini et al., 2021]

Bien qu'il soit largement utilisé dans les aphtoses sévères, il existe en réalité très peu d'études concernant l'utilisation des corticoïdes systémiques dans cette maladie, de plus ils ne sont pas sans effets indésirables (notamment au long terme) et sont relativement ou absolument contre-indiqués chez certains patients. De plus, il n'a jamais été démontré dans des études comparatives que l'effet thérapeutique des corticoïdes par voie systémique était supérieur aux corticoïdes locaux. [Edgar et al., 2017] ; [Vaillant et Samimi, 2021]

Dans une étude, l'effet au long terme de la prednisolone 5 mg/j était comparable à la colchicine 0,5 mg/j dans la réduction de la douleur, ainsi que dans le nombre et la taille des aphtes buccaux après 3 mois de traitement, mais la colchicine a entraîné plus d'effets indésirables que la prednisolone [52,9 % vs 11,8 %]. [Altenburg et al., 2014]

Femiano et al (2010) ont utilisé pendant 2 mois selon le schéma thérapeutique suivant : 25 mg/j de prednisone par voie orale pendant 15 jours, puis 12,5 mg/j pendant 15 jours, puis 6,25 mg/j pendant 15 jours, et enfin 6,25 mg un jour sur deux pendant 15 jours, suivis d'une deuxième période de 2 mois sans traitement. Ils ont montré contre placebo que le nombre d'ulcères était significativement réduit au 1^{er} mois [68 vs 86 lésions] et encore d'avantage au 2^{ème} mois [16 vs 82 lésions]. De plus, il y avait aussi une réduction significative du temps de disparition de la douleur [2,55 vs 4,6 jours] et du temps de cicatrisation [4,5 vs 10,85 jours] des premiers ulcères. Après 2 mois sans traitement, le nombre

de lésions était aussi significativement réduit contre placebo [20 vs 90 lésions], montrant un effet prophylactique de la prednisone. [Femiano et al., 2010]

3.5.5 Le montelukast

Le montelukast est un antagoniste des récepteurs aux leucotriènes, et habituellement indiqué dans le traitement de l'asthme. Il permet l'inactivité des récepteurs au leucotriène responsables en partie des symptômes connus de l'asthme et de l'augmentation du taux éosinophile présent dans la maladie. Le montelukast va permettre aussi de bloquer la chimiotaxie et l'activation des neutrophiles impliqués dans la physiopathologie des aphtes en inhibant l'action de leucotriènes. [Femiano et al., 2010] ; [VIDAL, consulté le 23 juin 2022]

L'étude de Femiano et al (2010) vue déjà précédemment a aussi comparé les groupes de patients prenant un traitement de prednisone oral par rapport à ceux prenant un traitement par montelukast et contrôlé par placebo, sur une période de 2 mois puis avec 2 mois de suivi sans prise de traitement. [Femiano et al., 2010]

La prise de 10 mg/j de montelukast pendant 1 mois puis un jour sur deux le 2^{ème} mois a montré une réduction significative du nombre d'ulcères contre placebo au 1^{er} mois [70 vs 86 lésions], et encore d'avantage 2^{ème} mois [20 vs 82 lésions], ainsi qu'après 2 mois sans traitement [26 vs 90 lésions]. Les temps moyens de disparition de la douleur [3,45 vs 4,6 jours] et de la cicatrisation [6,9 vs 10,85 jours] des premiers ulcères étaient significativement réduits. [Femiano et al., 2010]

Le montelukast a eu une efficacité similaire à la prednisone sur la réduction du nombre d'ulcères pendant les 2 mois de traitement. Cependant, il s'est vu significativement moins efficace que la prednisone orale après la période de suivi de 2 mois sans traitement [20 vs 26 lésions]. Le temps de disparition moyen de la douleur était significativement en faveur de la prednisone par rapport au montelukast [2,55 vs 3,45 jours], ainsi que le temps de cicatrisation [4,5 vs 6,9 jours]. [Femiano et al., 2010]

Bien que la prednisone ait montré de meilleurs résultats au long terme que le montelukast, il y a eu un nombre plus important d'effets indésirables chez les

patients du groupe prednisone [30%] par rapport aux patients du groupe montelukast [10%]. De plus, l'auteur souligne que les effets indésirables attribués au montelukast sont en général bien moins graves (céphalée, grippe, douleur abdominale, toux, dyspepsie, fièvre, asthénie, diarrhée) que ceux pouvant être attribués aux corticoïdes et autres traitements immunosuppresseurs pouvant entraîner des effets indésirables graves au long terme. [Femiano et al., 2010]

3.5.6 Les inhibiteurs de la phosphodiesterase-4

L'aprémilast est un inhibiteur de la phosphodiesterase 4 qui va diminuer le taux d'AMPc dans les cellules, et notamment des cellules auto-immunes, permettant la diminution de la production de certains facteurs pro-inflammatoires tels que les cytokines pro-inflammatoires (TNF- α , γ , IL-2 ect...) et l'augmentation de la production de cytokines anti-inflammatoires comme l'IL-10. Récemment en France, ce traitement a reçu une autorisation de mise sur le marché pour l'aphtose buccale sévère et réfractaire de la MB. [Fourmond et al., 2022] ; [Hatemi et al., 2019]

Un essai clinique de phase 3 a évalué l'efficacité de l'aprémilast pour traiter les ulcères buccaux de la MB contre placebo. Sur une période de 12 semaines, il a été administré une dose de 30 mg d'aprémilast deux fois par jour. À la fin de la période de traitement, les résultats ont montré sur un total de 207 participants, une réduction importante du nombre moyen d'ulcères [129,5 vs 222,1 lésions] ainsi qu'une réduction significativement importante du score de la douleur [- 42,7 vs - 18,7 points sur 100]. Et le taux de rémission complète des ulcères était de 53 % vs 22 % contre placebo à la fin du traitement. [Hatemi et al., 2019]

L'aprémilast a provoqué des effets indésirables chez 79% des patients traités, dont les effets indésirables gastro-intestinaux étaient les plus nombreux (41 % de diarrhées), principalement au cours de la première semaine de traitement et résolus spontanément en général dans les 15 jours suivants. Il y a eu peu d'effets indésirables dans cette étude nécessitant l'arrêt du traitement. [Hatemi et al., 2019]

Kolios et al (2019) ont montré chez une série de 5 patients atteints de SAR réfractaires au traitement conventionnel par glucocorticoïdes topiques et de

colchicine, l'effet de l'utilisation d'aprémilast 30 mg 2 fois par jour qui a permis une réponse complète sur une période de 2 à 6 semaines de traitement chez 4 des 5 patients, et a continué de montrer des résultats probants sur 24 mois de traitement continu. [Kolios et al., 2019]

Fourmond et al (2022) présente le cas d'un homme séropositif au VIH présentant des aphtes géants et simples depuis plusieurs années. Après échappement thérapeutique à la suite d'un traitement par colchicine, xylocaïne en gel, et dapsonne, une corticothérapie par prednisone fut initiée avec une dose thérapeutique efficace fixée à 20mg. Afin d'éviter les effets indésirables d'un traitement prolongé à haut dosage de corticoïde, un traitement par aprémilast à dose progressive fut proposé. Une rémission complète a été observée en quelques jours après l'initiation du traitement permettant une diminution progressive de la prednisone de 20 à 5 mg/j en 4 mois, sans rechute de l'aphtose bucco-génitale. Cependant, le patient présentait des douleurs abdominales à la suite du traitement. La dose d'aprémilast fut alors diminuée à 20 mg deux fois par jour, et les symptômes digestifs ont disparu rapidement. [Fourmond et al., 2022]

Dans un autre cas clinique, une femme suivie pour une thrombocytémie essentielle stable a présenté une aphtose buccale composée d'aphtes géants, miliaires et simples, évoluant par poussées mensuelles, et l'empêchant de s'alimenter et de parler correctement. Après échappement thérapeutique par colchicine, bains de bouche d'acide acétylsalicylique, dapsonne, thalidomide, et prednisone en bain de bouche ; un traitement par aprémilast fut alors débuté à dose progressive jusqu'à 30 mg deux fois par jour. Il a été observé une réponse dissociée, avec une disparition des aphtes géants, mais la persistance de plusieurs aphtes miliaires ainsi que quelques aphtes simples après 6 semaines de traitement. Des douleurs abdominales avec diarrhées spontanément résolutive étaient rapportées par la patiente durant quelques jours après l'initiation du traitement. [Fourmond et al., 2022]

Un traitement par prednisone à 30 mg/j a par la suite été associé à l'aprémilast, avec un schéma de décroissance rapide de la corticothérapie sur 7

semaines. Après 11 semaines de traitement avec l'aprémilast en association à la corticothérapie, la patiente ne présentait plus aucun aphte buccal supra-centimétrique, et la prednisone a pu être diminuée progressivement jusqu'à 3 mg/j. Il persistait encore quelques rares poussées composées d'aphtes miliaires au nombre de 1 à 2 maximum, mais tous résolutive spontanément en 24-48 h avec une nette amélioration de sa qualité de vie depuis actuellement plus d'un an. [Fourmond et al., 2022]

En conclusion, l'aprémilast, qui possède déjà l'AMM dans le traitement des ulcères buccaux associé à la MB, semble être efficace dans le traitement de la SAR, seul ou en association avec de faibles doses de corticoïdes. [Fourmond et al., 2022]

Dernièrement, une publication a fait état de l'utilisation d'un autre traitement inhibiteur de la phosphodiesterase-4, le roflumilast, indiqué initialement dans la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), mais non commercialisé en France. [Gyldenløve et al., 2022]

L'étude a rapporté le cas de 2 personnes atteintes de SAR sévère dont l'introduction de roflumilast a permis le contrôle de la maladie. Pour l'une des patientes, chez qui il a été notifié un échec thérapeutique par corticoïde topique et colchicine orale, l'introduction de roflumilast oral 500 µg/j a entraîné une résolution complète des ulcères en quelques semaines, et est restée asymptomatique pendant 12 semaines hormis une unique poussée d'aphtes mineure de courte durée après réduction des doses de roflumilast. [Gyldenløve et al., 2022]

3.5.7 La pentoxifylline

La pentoxifylline (également appelée oxpentifylline) est un inhibiteur non-sélectif de la phosphodiesterase utilisé dans le traitement des maladies vasculaires périphériques pour son effet vasodilatateur et de modification de la « déformabilité érythrocytaire ». [Thornhill et al., 2007] ; [VIDAL, consulté le 24 juin 2022]

Son mécanisme d'action n'est pas bien compris, mais elle inhiberait la production de TNF- α et éventuellement des lymphocytes auxiliaires de type Th1,

et de cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-1 β . Elle inhiberait aussi la fonction et la chimiotaxie des neutrophiles, et l'expression des molécules d'adhésion entraînant ainsi une réduction du recrutement des neutrophiles et des lymphocytes T dans les sites d'inflammation intéressant la physiopathologie des aphtes. [Thornhill et al., 2007] ; [VIDAL, consulté le 24 juin 2022]

Dans plusieurs rapports de cas et études non contrôlées plus anciennes, la pentoxifylline dosée à 300 mg 1 à 3 fois par jour ou 400 mg 3 fois par jour a permis d'obtenir un taux de réponse satisfaisant dans la diminution du nombre, de la taille, et de la fréquence d'apparition des ulcères aphteux. [Altenburg et al., 2014]

Cependant, Mimura et al (2009) ont montré sur une population très réduite que la pentoxifylline 400 mg 3 fois par jour utilisée pendant une période allant de 1 à 6 mois était moins efficace que la thalidomide, la dapsone, et la colchicine, pour la prise en charge de la SAR. [Mimura et al., 2009]

Une étude dans une population réduite de patients atteints de SAR contrôlée par placebo utilisant de la pentoxifylline 400 mg 3 fois par jour pendant 2 mois, a montré des scores de douleur plus faibles, et un nombre d'ulcères et de taille réduite pendant la phase de traitement. Bien que seule la diminution de la taille d'ulcère a atteint une réduction significative par rapport au groupe placebo [2.39 vs 2.73 mm]. Le traitement n'a pas permis de rémission au long terme après le traitement. [Thornhill et al., 2007]

De plus, le traitement a entraîné des effets indésirables chez 69 % des patients, les plus courants étaient les étourdissements, les céphalées, les maux d'estomac, l'accélération du rythme cardiaque, et les nausées. L'auteur de l'étude souligne que l'effet thérapeutique limité et la tolérance du produit n'en fait pas un médicament de première intention dans la prise en charge de la SAR. [Thornhill et al., 2007]

3.5.8 Les Inhibiteurs du TNF alpha

Les études sur les inhibiteurs du TNF- α dans la prise en charge des aphtoses sont quasi-nulles dans la littérature. Cependant, il existe quelques cas d'études

présentant l'effet bénéfique de ces médicaments lors d'impasse thérapeutique dans la prise en charge de la SAR seul ou dans l'aphtose récurrente secondaire à certaines maladies.

3.5.8.1 L'étanercept

L'étanercept est un récepteur recombinant soluble des TNF. Il s'agit d'une protéine de fusion dimérique comprenant la partie extracellulaire du récepteur du TNF humain, couplée au fragment Fc de l'IgG humaine. La liaison du TNF aux récepteurs du TNF est inhibée de manière compétitive par l'étanercept empêchant ainsi les réponses cellulaires médiées par le TNF- α . Il est en général administré par voie sous-cutanée, à la dose de 25mg 2 fois par semaine. [Ranganath et Pai, 2016]

Des effets indésirables tels qu'une réaction au site d'injection, des réactions allergiques, un lupus érythémateux disséminé, une insuffisance cardiaque, un risque de lymphome, et une réactivation de la tuberculose, peuvent être observés. Actuellement seules quelques études de cas sont observées dans la littérature concernant l'utilisation de ce traitement dans la SAR. [Ranganath et Pai, 2016]

L'étanercept, chez une femme de 50 ans atteinte de SAR sévère depuis 24 ans avec 9 à 12 nouvelles lésions apparaissant généralement chaque semaine avec multiples échecs thérapeutiques, a montré une amélioration significative de ses symptômes en 1 mois de traitement. Après 7 mois de traitement, la maladie était toujours présente, mais avec une diminution de la fréquence, de la gravité, et de la durée des aphtes ; les poussées ne se produisent plus qu'une fois par mois avec l'apparition de 3 lésions en moyenne. [Robinson et Guitart, 2003]

L'efficacité remarquable de l'étanercept a aussi été rapportée dans la littérature concernant quelques cas de patients atteints de SAR, de maladie cœliaque, et de VIH présentant une aphtose sévère. [Ranganath et Pai, 2016] ; [Rzepecki et al., 2019]

3.5.8.2 L'infliximab

L'infliximab est un anticorps monoclonal d'origine murin se fixant sur le TNF- α empêchant ainsi sa fixation sur son récepteur. Il a été administré chez des

patients atteints de MB et de MICI présentant une aphtose récurrente ainsi que chez quelques patients atteints de SAR seul résistants aux traitements conventionnels, et administrés à raison de 3 à 5 mg/kg par voie intraveineuse toutes les 2 à 6 semaines, voire pour certains l'administration unique de perfusion d'infliximab. Les patients dans la grande majorité des cas ont montré une régression initiale satisfaisante voire complète des ulcères, ainsi qu'une régression de la taille et de la période d'apparition des ulcères sur une longue durée dans certains cas d'études. [Ranganath et Pai, 2016]

Les effets indésirables observés avec l'infliximab comprennent : infections, hypersensibilité, réaction au site d'injection, maladie sérique, réactivation de l'hépatite B, nausées, étourdissements, douleurs abdominales, peau sèche, augmentation des transaminases, augmentation du risque de lymphome. [Ranganath et Pai, 2016]

3.5.8.3 L'adalimumab

L'adalimumab est un anticorps monoclonal d'origine humaine qui se lie au TNF- α , entraînant une inhibition de l'activité du TNF- α avec une affinité plus élevée que l'infliximab ou l'étaNERCEPT, de plus, il présenterait moins d'effets indésirables entraînant une meilleure observance du patient. Le schéma thérapeutique variait selon les cas d'études avec une administration initiale de 160 mg d'adalimumab, suivie de 80 mg après deux semaines, puis de 80 mg ou 40 mg toutes les deux semaines pendant 52 semaines, ou bien il a été administré directement 40 mg d'adalimumab toutes les 2 semaines. [Ranganath et Pai, 2016]

Son utilisation a surtout été réalisée chez des patients atteints de MB présentant une aphtose récurrente et dans de rares cas de patients atteints de SAR seul résistants aux traitements conventionnels, avec là aussi des rémissions complètes ou partielles des lésions aphteuses dans la majorité des cas. [Ranganath et Pai, 2016]

Dans une étude de cohorte nationale suisse, l'adalimumab a montré un taux d'amélioration des symptômes secondaires des MICI chez 70 % des personnes

traitées dont l'aphtose fait partie du tableau clinique de ces maladies (l'infliximab a aussi montré des résultats similaires dans cette même étude). [Vavricka et al., 2017]

Les effets indésirables causés par l'adalimumab comprennent des infections (notamment virales, des voies respiratoires supérieures et inférieures), des céphalées, des étourdissements, une réaction au site d'injection, une réactivation de la tuberculose, et un risque de lymphome. [Ranganath et Pai, 2016]

À titre d'exemple, Perosanz-Lobo et al (2019) nous rapportent le cas d'un adolescent de 17 ans atteint de SAR avec une apparition de lésions aphteuses importantes au niveau de la langue, non-résolutive à la suite de l'administration de corticoïde et de colchicine durant 3 mois. Une instauration d'adalimumab à 80 mg puis 40 mg toutes les 2 semaines a permis après 6 semaines de traitement la disparition des ulcères. Le patient est resté en complète rémission après 12 mois de suivi avec le traitement par adalimumab. [de Perosanz-Lobo et al., 2019]

3.5.9 Les antimicrobiens

3.5.9.1 La pénicilline G

La pénicilline G est un antibiotique à spectre étroit avec des effets bactéricides connus contre les bactéries orales. À la suite des résultats de recherches faites sur la modification de la flore bactérienne, déjà traités dans la première partie, et des traitements anti-infectieux qui ont déjà fait leurs preuves dans la SAR tels que les tétracyclines et les bains de bouche antiseptiques, certaines études ont cherché à montrer l'efficacité de traitements alternatifs anti-infectieux plus efficaces et plus sûrs dans la prise en charge de la SAR. [Zhou et al., 2010]

Dans une étude, il a été comparé chez des personnes atteintes de SAR mineure, l'efficacité de l'utilisation chez 86 patients de pastilles à base de pénicilline G (ou benzylpénicilline) dosées à 50 mg par rapport à un groupe placebo (contrôlé aussi par un 3^{ème} groupe de patient sans traitement). L'application de ces pastilles directement au contact des ulcères 4 fois par jour pendant 4 jours a permis une réduction de 50 % de la taille des ulcères et une

réduction de 60 % de la douleur dans le groupe de la pénicilline G au jour 3 par rapport au groupe placebo, avec une réduction significative jusqu'au 6^{ème} jour. Seulement 2 patients ont déclaré des EI, dont une céphalée légère transitoire et érythème autour de l'ulcère. [Zhou et al., 2010]

Une étude plus ancienne avec un nombre de sujets plus restreint avait aussi montré une efficacité quasiment similaire des pastilles de 50 mg de pénicilline G dans le traitement de la SAR mineure, hormis pour la douleur, qui n'était réduite significativement qu'à partir du 5^{ème} jour après le début du traitement par rapport au groupe placebo. De plus, 65% des patients ont déclaré des sensations de douleur ou de brûlure immédiate après l'application des pastilles qui ont disparu en 1 ou 2 jours. [Kerr et al., 2003]

Owlia et al (2020), ont appliqué un mélange de poudre topique de pénicilline composé de benzathine benzylpénicilline (forme à libération prolongée de la pénicillines G), de benzylpénicilline et de procaïne, 4 fois par jour pendant une semaine directement sur les lésions aphteuses de personnes atteintes de SAR. En moyenne, le temps de cicatrisation était de 3 jours pour le groupe pénicilline et de 6 jours pour le groupe placebo, et le score de douleur ainsi que la taille des ulcères étaient significativement diminués aux jours 3 et 6 après le traitement par rapport au groupe placebo, avec un rapport d'effets indésirables chez seulement 3 patients (sensation de légère brûlure). [Owlia et al., 2020]

3.5.9.2 La clofazimine

La clofazimine est un antimicrobien utilisé initialement dans le traitement contre *Mycobacterium tuberculosis*, et aujourd'hui utilisé essentiellement dans le traitement de la lèpre multibacillaire, des érythèmes noueux lépreux, et des infections mycobactériennes atypiques. Son mécanisme d'action n'est pas bien compris, elle possède des effets antimicrobiens contre les bactéries à gram-positif et les mycobactéries dont le mécanisme d'action a été décrit dans de nombreuses études. [Abreu et al., 2009] ; [Cholo et al., 2017] ; [VIDAL, consulté le 24 juin 2022]

Elle va aussi posséder des effets anti-inflammatoires et immunosuppresseurs qui proviendraient de l'inhibition des transporteurs

membranaires Na⁺/K⁺ ATPase et du canal potassique Kv1.3, qui sont tous deux essentiels pour l'activation et la prolifération des lymphocytes T. De plus, ces effets sont aussi médiés par sa capacité à augmenter la production de prostaglandine E2 (effet surtout immunosuppresseur) et de l'antagoniste des récepteurs de l'IL-1 (IL-1Ra) issu des cellules immunitaires et inflammatoires telles que les neutrophiles et les monocytes. Certains auteurs relatent aussi une activité inhibitrice sur la migration et les capacités d'adhérence des neutrophiles. [Abreu et al., 2009] ; [Cholo et al., 2017] ; [VIDAL, consulté le 24 juin 2022]

Abreu et al (2009) ont comparé dans une étude contre placebo, l'efficacité d'un traitement par voie orale de clofazimine à 100 mg/j pendant 30 jours puis 100 mg un jour sur deux, par rapport à l'administration de colchicine 0,5 mg 3 fois par jour, sur une période de 6 mois dans la prise en charge de la SAR. [Abreu et al., 2009]

La clofazimine a obtenu des résultats significativement meilleurs dans la prévention des récurrences avec une absence totale d'ulcère chez 17% des patients au 4^{ème} mois de traitement et 44% au 5^{ème} mois, contre 5% et 6% respectivement pour le groupe de la colchicine, et 6% et 0% pour le groupe placebo. La durée des lésions était en moyenne diminuée de 50% pour la clofazimine, et le nombre de lésions était significativement réduit uniquement durant les 3 premiers mois de traitement par rapport à l'état initial des patients. [Abreu et al., 2009]

Au niveau des scores de douleurs, les pourcentages d'individus sans douleur ou avec une douleur légère dans le groupe clofazimine étaient plus hauts que dans les deux autres groupes, et significativement meilleurs comparativement à la colchicine aux 2^{ème}, 3^{ème}, 5^{ème}, et 6^{ème} mois. De même, les individus qui ont montré une amélioration modérée ou forte des lésions ulcéreuses dans le groupe clofazimine étaient d'environ 70 % au 2^{ème} mois contre 45% dans les deux autres groupes, et l'amélioration significativement meilleure au 4^{ème}, 5^{ème} et 6^{ème} mois par rapport au groupe colchicine. [Abreu et al., 2009]

Au 6^{ème} mois, 61% des patients ont interrompu le traitement par colchicine contre 0% pour la clofazimine, cependant, il a été signalé un plus grand pourcentage d'effets indésirables cutanés comme notamment une pigmentation et

dessèchement de la peau, et des sécheresses oculaires qui sont des effets indésirables fréquemment rapportés dans la littérature concernant la clofazimine. [Abreu et al., 2009]

Ainsi, la clofazimine aurait montré de bons résultats dans la prise en charge des symptômes et de la régression des ulcères actifs, ainsi que dans la prévention des ulcères, avec même de meilleurs résultats que la colchicine notamment au niveau de la tolérance du médicament. Mais il est à noter qu'une seule étude faisant l'usage de clofazimine a été trouvée dans la prise en charge de la SAR, et que d'autres études sont nécessaires pour confirmer son rôle dans cette pathologie.

3.5.9.3 Le lévamisole

Le lévamisole est initialement un médicament anthelminthique utilisé dans le traitement des infections par les vers parasites tel que l'ascaridiase et les infections par ankylostomes. [Chiang et al., 2019]

En médecine humaine, en raison de ses propriétés immunomodulatrices sur les macrophages, neutrophiles, lymphocytes, et les cytokines pro-inflammatoires, il est aussi utilisé dans des pathologies inflammatoires (maladie auto-immune, etc...). En France, la survenue d'effets indésirables graves (agranulocytose, leucoencéphalite) a été à l'origine du retrait sur le marché des médicaments à base de lévamisole, aujourd'hui son utilisation est réservée en tant qu'anthelminthique vétérinaire et délivrable sous « autorisation temporaire d'utilisation » (ATU) nominatif dans le syndrome néphrotique cortico-sensible idiopathique de l'enfant. [Chiang et al., 2019] ; [OMEDIT Normandie, consulté le 10 juin 2022] ; [AUTHIER, consulté le 10 juin 2022]

De nombreuses anciennes études traitent de l'utilisation du lévamisole pour le traitement de la SAR avec des résultats positifs. Certains auteurs recommandent l'administration orale de lévamisole 50 mg, 3 fois par jour pendant 3 jours consécutifs toutes les deux semaines pendant au moins 6 mois, et jusqu'à la rémission complète de la SAR, ce type de posologie permet de limiter les effets indésirables du lévamisole. [Chiang et al., 2019] ; [Sharma et al., 2014]

Sharda et al (2014) ont administré chez 20 personnes atteintes de SAR un comprimé de lévamisole 50 mg, 3 fois par jour pendant 3 jours consécutifs par semaine pendant 3 semaines. Ils ont montré en moyenne sur 2 mois de suivi, une réduction significative par rapport au groupe placebo de la douleur [réduction de 33% pour le groupe lévamisole vs 13% pour le groupe placebo], du nombre d'ulcères [réduction de 48% vs 5,6 %] et de leur durée [réduction de 42% vs 24%], ainsi que de leur fréquence d'apparition par mois [réduction de 60% vs 11%], mais pas de la taille des ulcères. Aucun effet indésirable n'a été relaté, cependant, l'auteur souligne que cela pourrait être imputable au schéma thérapeutique qui était ici de courte durée. [Sharda et al., 2014]

De plus, l'étude a aussi comparé l'efficacité du lévamisole en association avec de la prednisolone 5 mg orale prise au même moment que les comprimés de lévamisole. Leur association a montré en général des résultats meilleurs que l'utilisation seule de lévamisole dans les paramètres des ulcères déjà cités précédemment, cependant les différences n'ont jamais atteint des valeurs significatives. [Sharda et al., 2014]

Cependant, certaines études comme celle de Weckx et al (2009), comparant l'efficacité du lévamisole contre placebo n'ont montré aucune différence sur les paramètres des ulcères aphteux. [Weckx et al., 2009]

M K et al (2014) ont montré que le lévamisole 50 mg 3 fois par jour pendant 3 jours consécutifs par semaine pendant 3 semaines avait le même effet sur le nombre, la taille, et la douleur, que la rébamipide, qui est un médicament antiulcéreux gastroprotecteur agissant par diminution des radicaux libres et par l'augmentation du mucus, du flux sanguin et des prostaglandines, permettant une accélération du processus de cicatrisation et couramment utilisé dans le traitement de la MB (notamment des manifestations secondaires de la maladie telle que les ulcères aphteux) dans les pays asiatiques, possédant d'après l'auteur des effets indésirables moins importants que le lévamisole. [M K et al., 2014]

Prajapat et al (2021) relate le cas d'un adolescent atteint de SAR géant depuis 3 ans avec échec thérapeutique suite aux traitements par corticoïde,

tétracycline et lidocaïne topiques, pommade au tacrolimus, bain de bouche à la chlorhexidine, colchicine et azathioprine orale. Seule la prednisone orale 40mg/j avait permis de réduire partiellement, mais non suffisamment les signes cliniques. L'utilisation de lévamisole 50 mg, 3 fois par jour pendant 3 jours consécutifs par semaine pendant 3 mois en association avec la prednisone à 15 mg/j, a permis de réduire drastiquement les symptômes au bout de la 2^{ème} semaine, voir la disparition totale des symptômes au bout de plusieurs semaines. [Prajapat et al., 2021]

Puis la prednisone a été arrêtée 1 mois après par diminution progressive de sa posologie, et le lévamisole a été poursuivi pendant une nouvelle période de 3 mois. Le patient suivi pendant un an a montré une réduction significative de la gravité, de la fréquence et du nombre d'ulcérations, ainsi qu'une réduction significative de la douleur. Au cours de cette période, aucun effet indésirable n'a été observé. [Prajapat et al., 2021]

Ainsi, la place du lévamisole dans la prise en charge de la SAR reste encore à être déterminée, bien qu'il semble être une solution viable dans les multiples solutions thérapeutiques possibles en cas d'échec thérapeutique.

3.6 Autres thérapeutiques

Cette partie décrit les traitements dont le nombre d'études se sont retrouvées limitées dans la littérature scientifique permettant difficilement de les intégrer dans les précédentes parties. De plus, cette partie intégrera certains traitements indisponibles en France ayant fait preuve de leur efficacité dans le traitement des aphtoses.

3.6.1 Les probiotiques

Le traitement par probiotique de la SAR fait toujours l'objet de recherche, l'utilisation de différentes souches a donné des résultats plus ou moins concluants dans la prise en charge de la maladie. [Cheng et al., 2020]

Les lactobacilles joueraient un rôle important dans le maintien de la santé, en stimulant l'immunité innée et en contribuant à l'équilibre de la microflore. Il a été documenté que les probiotiques exerceraient plusieurs actions sur une grande

variété de cellules immunitaires et sur les mécanismes des voies anti-inflammatoires. Les probiotiques moduleraient le mécanisme immunitaire de la muqueuse en réduisant la production de cytokines pro-inflammatoires par des actions sur les voies NFkB, en augmentant la production de cytokines anti-inflammatoires telles que l'IL-10, par la production de peptide antimicrobien tel que la b-défensine, en stimulant les IgA, en influençant la maturation des cellules dendritiques, et en stimulant l'activité des lymphocytes Treg. [Aggour et al., 2021]

Des pastilles contenant la souche *Lactobacillus brevis* CD2, administrées 4 fois par jour pendant 7 jours chez des patients atteints de SAR mineure, a montré contre placebo à la fin de la période de traitement un taux de rémission complète des symptômes chez 93,3% des sujets vs 46,6 %, ainsi qu'une réduction de la somme des diamètres totaux des plus grands ulcères [3 mm vs 54 mm]. La réduction importante de la douleur s'est manifestée au bout du 3^{ème} jour de traitement avec une régression complète de la douleur chez 14 des 15 patients traités par *Lactobacillus brevis* CD2 vs 5 des 15 patients traités par placebo. [Trinchieri et al., 2011]

Dans une autre étude, il a été administré des pastilles contenant *Lactobacillus acidophilus* et *Bifidobacterium lactis* additionnés à l'inuline, 2 fois par jour pendant 5 jours, à un groupe de patients pédiatriques et un groupe de patients adultes atteints de SAR mineure. L'inuline est un prébiotique, son action dite « symbiotique » a pour but d'augmenter l'efficacité du probiotique. [Aggour et al., 2021]

Il a été observé une réduction de la taille des ulcères plus importante dans les groupes de patients adultes et enfants prenant le traitement par rapport aux groupes placebo aux 3^{ème} et 5^{ème} jours. Cependant, cette réduction était statistiquement significative uniquement dans le groupe pédiatrique au 5^{ème} jour de traitement [76.85% vs 62.45%]. Le traitement a aussi diminué la douleur par rapport aux valeurs initiales des deux groupes de patients, mais elle était statistiquement significative par rapport au groupe placebo uniquement chez les

patients adultes utilisant le traitement au 3^{ème} jour [réduction de 50.3% vs 40.67%] et 5^{ème} jour [réduction de 55.77% vs 44.51%]. [Aggour et al., 2021]

De plus, cette étude a montré uniquement chez l'enfant une diminution statistiquement significative de la fréquence des épidémies dans les 6 mois suivant le traitement [2.65 vs 3.65 crises ulcéreuses]. Ainsi, le traitement probiotique symbiotique semble être une option possible dans le traitement et la prévention de la SAR, et notamment chez l'enfant. [Aggour et al., 2021]

Cependant, certaines études n'ont pas montré de résultats intéressants lors de l'utilisation de *Lactobacillus* comme probiotique. Dugourd et al (2020) se sont servis d'une suspension buvable de *Lactobacillus rhamnosus* Lcr35® (Bacilor®) 4 fois par jour pendant 3 mois, et n'ont montré aucune différence significative par rapport au groupe témoin chez des patients atteints de SAR. [Dugourd et al., 2020]

Pedersen et al (2020) se sont servis de pastilles à base de *Lactobacillus reuteri* 2 fois par jour sur des personnes atteintes de SAR pendant 90 jours, et ils avaient montré de bons résultats concernant la régression de plusieurs paramètres des lésions aphteuses ainsi que la douleur, mais ils n'étaient pas significatifs par rapport aux patients témoins. [Pedersen et al., 2020]

Nirmala et al (2019) ont cherché à montrer l'efficacité de l'application locale d'une souche probiotique de *Bacillus Clausii*, 2 fois par jour pendant 1 semaine en traitement adjuvant à une pâte à base de corticoïde (triamcinolone), dans la prise en charge de la SAR. Son utilisation, a permis de diviser la douleur par deux au 5^{ème} jour de traitement en comparaison à l'utilisation seule de corticoïde topique. De plus, à la fin du traitement 18 des 20 patients ont présenté une rémission complète des symptômes cliniques contre 14 patients dans le groupe sans probiotique topique. Ainsi, l'utilisation de probiotiques s'est montrée efficace en association avec un autre traitement utilisé couramment dans la SAR. [Nirmala et al., 2019]

En conclusion, les études actuellement disponibles dans la littérature sur l'utilisation des probiotiques dans la prise en charge de la SAR suggèrent que celle-

ci doit continuer de faire l'objet d'études afin de déterminer les souches réellement efficaces dans la prise en charge de la maladie et de sa place dans la stratégie thérapeutique des aphtoses.

3.6.2 Les rétinoïdes

L'isotrétinoïne est un dérivé synthétique de la vitamine A indiqué dans le traitement de nombreuses maladies dermatologiques. Son mécanisme d'action n'est pas clair, mais elle possède des propriétés immunomodulatrices et anti-inflammatoires utiles dans le traitement de la SAR. [Sharquie et al., 2015] ; [Sharquie et al., 2013]

Sharquie et al (2015) ont utilisé des gélules par voie orale d'isotrétinoïne 20 mg/j pendant 3 mois chez des personnes atteintes de SAR, puis des gélules placebo chez ces mêmes patients pendant une période de 3 mois supplémentaires. Ils ont montré une diminution du « score clinique des manifestations orales » des ulcères à partir de la 2^{ème} semaine de traitement, qui est devenue significative à partir de 1 mois après le début du traitement, et a perduré jusqu'au 5^{ème} mois (soit 2 mois après l'arrêt du traitement) par rapport au score avant traitement. [Sharquie et al., 2015]

L'auteur explique cet effet au long terme par le fait que les rétinoïdes peuvent se stocker dans les tissus adipeux et donc entraîner une libération prolongée du produit. Ces observations sur les aphtes buccaux ont aussi été faites dans une étude antérieure par les mêmes auteurs dans la réduction des manifestations orales de la MB. [Sharquie et al., 2015] ; [Sharquie et al., 2013]

L'isotrétinoïne 0,1 % en gel, la trétinoïne 0,1 % dans une pate adhésive (Orabase®), et l'acide rétinoïque 0,05 % dans une base orale, ont montré des effets intéressants sur la régression des lésions orales observée dans le lichen plan. [Elad et al., 2011]

Cependant, aucune étude n'a été trouvée dans l'écriture de cette thèse pour leurs applications locales dans la SAR. Les études décrites dans la littérature restent peu nombreuses sur l'utilisation des rétinoïdes par voie locale ou

systémique dans la prise en charge de la SAR, et leur réelle efficacité dans la maladie reste encore à être déterminée.

De plus, leurs utilisations font l'objet de restrictions strictes dans la population général, puisque les rétinoïdes ne peuvent être utilisées chez la femme enceinte. Leurs prescriptions et délivrance en France sont soumises à des conditions strictes chez les femmes en âge de procréer. [VIDAL, consulté le 13 janvier 2023]

3.6.3 L'amlexanox

L'amlexanox est une molécule non commercialisée en France avec un mécanisme d'action encore mal compris. Il s'agit d'un agent possédant des propriétés antiallergiques et anti-inflammatoires, ses effets seraient attribués à son rôle inhibiteur sur la formation et la libération de médiateurs inflammatoires, notamment de l'histamine et des leucotriènes en provenance des neutrophiles, mastocytes, et des cellules mononucléaires du sang périphérique. [Altenburg et al., 2014] ; [Bhat et Sujatha, 2013]

Ce médicament se voit régulièrement prescrit dans les pays étrangers pour la prise en charge des lésions aphteuses, et plusieurs études dans la littérature ont montré l'efficacité de l'utilisation d'une pâte ou de comprimés à base d'amlexanox au stade prodromique des aphtes, permettant la réduction du nombre, de la taille, et de la douleur des ulcères aphteux. [Altenburg et al., 2014] ; [Bhat et Sujatha, 2013]

L'utilisation d'une pâte d'amlexanox à 5 %, 4 fois par jour pendant 6 jours, chez 50 patients atteints de SAR mineure, a montré en moyenne une réduction significative au 6^{ème} jour par rapport au groupe placebo de la taille de l'ulcère [0,70 vs 2,42mm], et des scores de douleur [0,80 vs 5,86 sur l'EVA]. Ces résultats étaient déjà statistiquement significatifs dès le 4^{ème} jour de traitement. [Bhat et Sujatha, 2013]

Dans cette même étude, 30 patients ont continué d'utiliser l'amlexanox si besoin. Sur une période de suivi d'un an, les résultats ont montré que le taux de récurrence avait diminué progressivement jusqu'au 6^{ème} mois puis a commencé à

remonter progressivement jusqu'au 12^{ème} mois, comme montré dans la figure ci-dessous. [Bhat et Sujatha, 2013]

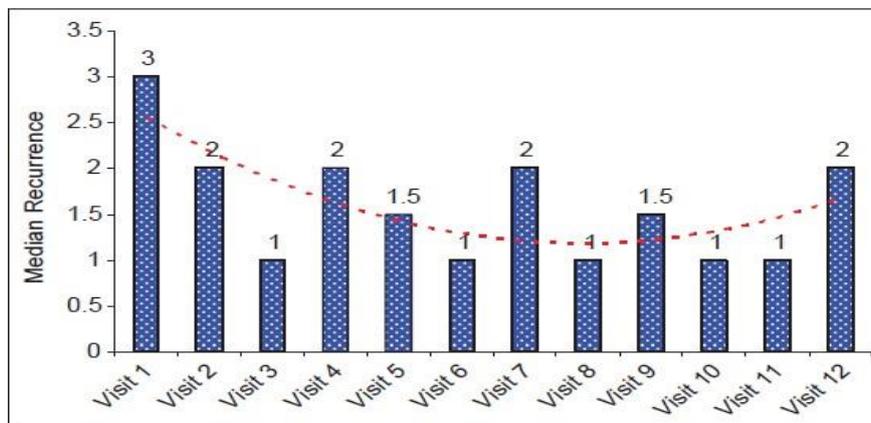


Figure 29 : Courbe de tendance de la récurrence des ulcères aphteux durant le traitement par amlexanox [Bhat et Sujatha, 2013]

Seuls 8 patients ont rapporté des effets indésirables mineurs au cours de l'étude d'ont des "picotements" transitoires au site d'application, un « goût métallique » peu après l'application de la pâte, et une sensation de « froid » au site d'application suivie d'une légère « gêne » pendant quelques minutes. [Bhat et Sujatha, 2013]

Des résultats similaires ont aussi été montrés dans l'étude de Liu et al (2006) utilisant des comprimés adhésifs à base d'amlexanox 2 mg, 4 fois par jour pendant 5 jours, chez 104 personnes atteintes de SAR mineure, sur la réduction de la taille et de la douleur aux jours 4 et 6. [Liu et al., 2006]

Cependant, sa place exacte dans le schéma thérapeutique des aphtoses reste encore à être déterminée.

Abbasi et al (2016) ont montré des résultats similaires ($P < 0.001$) sur la diminution de la douleur et de la taille des lésions avec un traitement local d'amlexanox comparé à un traitement par corticoïde topique (triamcinolone 0,1%) sur 7 jours. [Abbasi et al., 2016]

Kavita et al (2020) ont montré des résultats similaires dans la réduction de la taille des ulcères et du temps de cicatrisation, mais ils avaient obtenu des résultats significativement meilleurs ($P < 0,05$) avec le corticoïde topique (triamcinolone 0.1%) sur le score de douleurs en 5 jours de traitement. [Kavita et al., 2020]

Tandis que Shrivastava et al (2018) ont montré une réduction significative ($P \leq 0,05$) de la taille des ulcères et de la douleur en faveur du corticoïde topique (triamcinolone 0,1%), mais pas dans le temps de cicatrisation en comparaison à l'amlexanox. [Shrivastava et al., 2018]

Darshan et al (2014) ont comparé l'efficacité d'un traitement topique d'amlexanox, et d'un mélange de chlorure de benzalkonium, de salicylate de choline, et de lidocaïne 2%, dans la prise en charge de la SAR, et ont montré une différence significative ($P \leq 0,05$) en faveur de l'amlexanox dans la taille des ulcères et la prise en charge de la douleur, ainsi que dans la récurrence des ulcères avec 14 % de récurrence vs 28% au 60^{ème} jour. [Darshan et al., 2014]

3.6.4 L'optimisation de la forme galénique

Les connaissances actuelles sur le « caractère local » des mécanismes d'action impliqués dans l'apparition des lésions aphteuses, entraînent actuellement la recherche de formulation galénique locale optimisée, décrite dans la littérature scientifique.

Daněk et al (2017) ont montré l'effet thérapeutique supplémentaire que pouvait entraîner l'utilisation d'un « film inerte et souple muco-adhésif » appliqué par-dessus un gel médicamenteux en comparaison à l'application du gel seul (ici le salicylate de choline). Leur association a montré une réduction significativement meilleure de la douleur au 3^{ème} jour de traitement tandis que le gel seul ne s'est montré significatif qu'à partir du 5^{ème} jour de traitement. Leur association a aussi montré un meilleur temps de cicatrisation par rapport au gel seul. [Daněk et al., 2017]

Cette méthode pourrait représenter une solution prometteuse dans la prise en charge des lésions aphteuses qui, en plus de son « effet barrière » mécanique du

film vis-à-vis de la salive et autre agression extérieure, prolongerait la durée du contact entre l'agent thérapeutique et la lésion, permettant une réduction accrue de la perception de la douleur et du temps de cicatrisation comparativement à l'utilisation seule des formes gel traditionnellement indiquées dans le traitement local de la SAR. [Daněk et al., 2017]

Laffleur et Küppers (2019) ont montré *in vitro*, en vue d'une prise en charge de la SAR, la possible efficacité d'une « matrice mucoadhésive » à base de polymère d'alginate agissant sur le profil de libération du PA au sein de la muqueuse buccale et possédant une bonne stabilité et un profil de libération accru du PA à travers la muqueuse buccale. [Laffleur et Küppers, 2019]

Ossama et al (2020) proposent la formulation « d'éponges mucoadhésives » possédant des capacités de libération de quantité plus élevée de PA ainsi qu'une meilleure retenue locale du PA par rapport aux formes gels et semi-solides locaux. [Ossama et al., 2020]

Ahmed et Adinarayana (2019) ont cherché à formuler dans une étude *in vitro*, une forme galénique optimisée de filmogène oral à base hydrocortisone pour les patients atteints d'aphtose, qui posséderait l'avantage d'une biodisponibilité améliorée, d'un début d'action plus rapide, et d'une observance accrue du patient par rapport à la forme orale systémique. [Ahmed et Adinarayana, 2019]

L'étude *in vitro* de Carvalho et al 2020 propose la formulation de patches à base de nanocellulose chargés d'acide hyaluronique et de diclofénac dans la prise en charge de la SAR, mêlant produit cicatrisant et anti-inflammatoire pour une prise en charge locale optimale des crises ulcéreuses, aussi bien dans la réduction de la taille des ulcères que dans la douleur. [Carvalho et al., 2020]

En plus d'une application locale et optimisée des PA au niveau des ulcères, ces formes locales permettent de diminuer leur présence dans le sang en comparaison aux formes systémiques. Cette diminution des concentrations plasmatiques diminue les possibles effets indésirables systémiques, parfois

important tel qui sont connus avec certains PA comme les corticoïdes (hydrocortisone) ou les anti-inflammatoires (diclofénac). [Carvalho et al., 2020]

Arafa et al (2018) proposent l'utilisation de films mucoadhésifs à base de nanovésicules (ici composé de propolis). Les nanovésicules sont des particules sphériques solides, de taille submicronique, permettant l'encapsulation de PA hydrophiles ou hydrophobes, ils ont l'avantage de prolonger la libération du médicament et de concentrer l'action locale du PA en agissant comme des « réservoirs » sur leurs lieux de dépôt, et vont aussi agir comme agent facilitant l'absorption cutanée, augmentant ainsi considérablement la biodisponibilité du médicament. Son utilisation sur les aphtes de patients atteints de SAR a permis d'observer une réduction significative de la taille et du temps de cicatrisation des ulcères, ainsi qu'un temps de soulagement de la douleur augmenté par rapport au groupe témoins utilisant ce même film mais sans propolis. [Arafa et al., 2018]

Enfin, Alves et al (2020) proposent la formulation de film buccal mucoadhésif en « bicouche » permettant d'une part de faciliter l'utilisation de PA différents et d'autre part de créer plusieurs profils de libération cinétique, avec notamment montré dans cette étude, la délivrance rapide de PA à but antalgique/anesthésiant comme la lidocaïne et la délivrance contrôlée de PA permettant le traitement des ulcères buccaux au long terme comme la benzydamine (AINS) et la N-acétylcystéine. [Alves et al., 2020]

3.6.5 La N-acétylcystéine

La N-acétylcystéine (NAC) est un dérivé de la cystéine et précurseur du glutathion. Elle contient un groupement thiol capable de propriété antioxydante très puissante. La NAC posséderait également d'après certains auteurs des effets anti-inflammatoires, immunomodulateurs, antimicrobiens, et de supplément nutritionnel intéressant la prise en charge de la SAR. [Halboub et al., 2021]

L'utilisation unique d'un bain de bouche à base de NAC 200 mg comparé à un bain de bouche à la chlorhexidine 0,12 % chez des patients atteints de SAR, a montré au cours du 2^{ème} et 4^{ème} jour une réduction significative de la douleur par

rapport à la chlorhexidine comparativement au score de douleur avant traitement [47 % vs 31 % de réduction au 2^{ème} jour]. Cependant, ils ont tous deux présenté une réduction similaire de la taille des ulcères et du temps de cicatrisation. [Halboub et al., 2021]

Ainsi, une seule étude a fait l'usage de NAC dans le traitement des aphtoses. Elle semble aussi efficace que la chlorhexidine parfois même meilleure dans certains paramètres comme la prise en charge de la douleur, mais d'autres études sont nécessaires afin de confirmer son rôle dans cette pathologie.

3.6.6 Le triesters de glycérol oxydés

Ofluoglu et al (2017) ont réalisé une étude comparant l'utilisation d'un traitement à base de gel de triesters de glycérol oxydés (TGO) et de corticoïde topique (triamcinolone 0,1 %) contre placebo dans la prise en charge de la SAR. [Ofluoglu et al., 2017]

Le TGO est un agent topique qui a la propriété d'adhérer à la muqueuse buccale en formant un film lipidique permettant la protection contre les traumatismes mécaniques, de limiter la perte d'humidité et de réduire l'inflammation du tissu buccal. Leur étude précédente a aussi montré une action réductrice sur le nombre d'érythrocytes et de cellules inflammatoires, ainsi qu'une augmentation significative du nombre de cellules épithéliales superficielles de la muqueuse buccale suite à l'application de TGO. [Ofluoglu et al., 2017] ; [Pekiner et al., 2013]

L'utilisation du gel de TGO (Protefix®) 4 fois par jour pendant 7 jours sur 56 patients atteints de SAR a montré une réduction significative des scores de douleur par rapport aux groupes triamcinolone et placebo aux jours 2, 4 et 6. Il y avait au 2^{ème} jour de traitement, une amélioration de la douleur chez 10,7% des patients ayant utilisé le gel TGO vs 0% chez les patients prenant la triamcinolone et le groupe placebo, et 92,9% vs 71,7% vs 52,9% au 4^{ème} jour. [Ofluoglu et al., 2017]

Les résultats ont aussi montré une réduction significative de la taille des ulcères avec le TGO vs triamcinolone vs placebo au 4^{ème} jour [13,74mm vs

15,52mm vs 16,52mm] et au 6^{ème} jour de traitement [5,79mm vs 7,5mm vs 8,65mm]. [Ofluoglu et al., 2017]

3.6.7 Insuline topique

El-Wakeel et Dawoud (2019) ont présenté les vertus thérapeutiques d'une application topique d'insuline sous forme liposomale chez des personnes atteintes de SAR mineure. En effet, hormis son action bien connue sur la régulation de la glycémie dans la prise en charge des patients diabétiques, elle possède aussi des propriétés cicatrisantes en favorisant la réépithélialisation des plaies, l'angiogenèse, et la sécrétion de la matrice extracellulaire par les kératinocytes, par les cellules endothéliales, et par les fibroblastes. [El-Wakeel et Dawoud, 2019]

Dans certaines études, l'insuline topique a déjà été utilisée avec succès pour traiter les patients atteints d'ulcères diabétiques et de brûlures, et aucun effet indésirable ou changement dans les niveaux de glucose dans le sang ont été rapportés. L'utilisation sous une forme liposomale va permettre à l'insuline d'avoir une biodisponibilité efficace en application topique, avec une libération contrôlée et prolongée du composé actif, et une amélioration de la stabilité et de la pénétration cutanée. [El-Wakeel et Dawoud, 2019]

L'application une fois par jour pendant 6 jours d'un gel contenant de l'insuline liposomale a montré en moyenne, comparativement au groupe placebo, une diminution significative du score de la douleur dès le 1^{er} jour de traitement jusqu'au 6^{ème} jour [0 vs 6 sur l'EVA au 3^{ème} jour], de plus la durée de la cicatrisation était réduite à 4 jours pour l'insuline vs 8 jours dans le groupe placebo. [El-Wakeel et Dawoud, 2019]

3.6.8 Vaccin antitétanique et diphtérique

Des propositions de traitement plus surprenant ont montré des effets thérapeutiques inattendus dans la prise en charge de la SAR.

Habibzadeh et al (2021) ont observé chez des patients atteints de SAR mineure, l'efficacité d'une dose de rappel du vaccin antitétanique et diphtérique (Td) sur les différents paramètres des lésions aphteuses. [Habibzadeh et al., 2021]

Un premier groupe a été traité avec de la colchicine orale 1 mg/j pendant 5 jours avec une seule dose intramusculaire de vaccin Td, tandis qu'un deuxième groupe servant de témoins a suivi les mêmes modalités de prise de colchicine, mais reçu une injection de vitamine B6 au lieu de l'injection de vaccin Td (en cas de récurrence pour chaque groupe, le patient recevait de nouveau de la colchicine orale 1 mg/j pendant 5 jours). [Habibzadeh et al., 2021]

Lors du suivi 6 mois après l'injection, il y avait en moyenne des différences significatives dans le nombre [1,91 vs 2.58 ulcères] et la taille [2,55mm vs 3,5mm] des ulcères, ainsi que dans l'intervalle de temps entre la réapparition d'ulcère [59,12 vs 24,5 jours], le temps de guérison [5.58 vs 10.67 jours], et l'intensité de la douleur [5,0 vs 8,8 sur l'EVA]. D'après l'auteur, 81,8 % des sujets contre 39,4% du groupe placebo ont montré une récupération complète ou partiellement complète au 6^{ème} mois comparativement aux valeurs avant traitement. [Habibzadeh et al., 2021]

L'auteur émet l'hypothèse que le vaccin pourrait avoir exercé un effet protecteur vis-à-vis des lésions aphteuses par la stimulation de l'immunité croisée contre *Corynebacterium diphtheriae*, et notamment des *Corynebacteriaceae* présents dans la flore normale de la muqueuse buccale. Ainsi, l'activation du système immunitaire humoral par le vaccin et l'inhibition consécutive des antigènes bactériens pourraient empêcher la stimulation sévère de cellules de Langerhans dans la muqueuse buccale, réduisant l'augmentation subséquente des cellules T et inhibant ainsi le début de l'ulcération. [Habibzadeh et al., 2021]

3.6.9 Facteur de croissance des fibroblastes

Sun et al (2021) auraient montré dans leurs études l'impact positif de la pulvérisation de facteur de croissance des fibroblastes acides humains recombinés (rhaFGF) sur les aphtes. [Sun et al., 2021]

Le facteur de croissance des fibroblastes acides (aFGF) appelé aussi FGF-1, est une protéine faisant partie de la grande famille des FGF comportant au total 23 cytokines différentes. Il favorise la croissance du tissu de granulation des plaies

et induit l'angiogenèse capillaire favorisant la cicatrisation de diverses lésions cutanées. [Sun et al., 2021]

Associé à un bain de bouche à base d'un complexe de vitamines B, de gentamicine, et de lidocaïne 4 fois par jours pendant 7 jours, cela a permis chez 45 personnes atteintes d'aphtoses sévères une cicatrisation complète ou partielle avec disparition de la douleur chez 97,78% des patients dans les 5 ou 7 jours suivant l'application du médicament, et avec un temps de moyen de cicatrisation de 5,54 jour, contre 82.22% de cicatrisation complète ou partielle avec disparition de la douleur et un temps de cicatrisation de 6,40 jour pour le groupe témoin qui ont suivi le même schéma thérapeutique sans FGF. Ces résultats étaient statistiquement significatifs. [Sun et al., 2021]

Jiang et al (2013) ont présenté l'utilisation d'une pâte à base de diosmectite et d'un facteur de croissance basique des fibroblastes (bFGF) (appelé aussi FGF-2) sur des patients atteints de SAR mineure. [Jiang et al., 2013]

La diosmectite est une argile aluminosilicate naturelle constituée d'un double silicate d'aluminium et de magnésium. Grace à sa forte capacité d'adhésion, et notamment son interaction avec les glycoprotéines de mucus, elle permet la protection de la muqueuse digestive, et la fixation des toxines et bactéries pathogènes intestinaux. [VIDAL, consulté le 01 juillet 2022] ; [Jiang et al., 2013]

Dans des études in vitro, et, chez l'animal, elle aurait considérablement réduit l'infiltration et l'activation des neutrophiles et des monocytes. [Jiang et al., 2013]

En France, elle est essentiellement utilisée dans le traitement symptomatique des diarrhées et douleurs intestinales fonctionnelles par son pouvoir adsorbant de gaz et de restauration de la perméabilité normale de la muqueuse. Ses propriétés adhésives et protectrices se révèlent intéressantes en tant que vecteur de médicament en utilisation topique dans le traitement de l'aphtose buccale, et notamment en association avec un agent favorisant la cicatrisation tel que le bFGF. [VIDAL, consulté le 01 juillet 2022] ; [Jiang et al., 2013]

Leur association utilisée 4 fois par jour pendant 5 jours a montré une réduction significative de la douleur contre placebo au 3^{ème} jour de traitement [5 vs 6,7 sur l'EVA] jusqu'au 6^{ème} jour [2,4 vs 4,8 sur l'EVA], ainsi que de la taille des ulcères au 4^{ème} jour jusqu'au 6^{ème} jour avec une réduction de 84,73% vs 54,98% de la taille des lésions. De plus, leur association s'est révélée plus efficace que leur utilisation séparée dans la présente étude. [Jiang et al., 2013]

3.6.10 Protège-dents

Chez 20 patients atteints de SAR, il a été montré que l'utilisation d'un protège-dents habituellement utilisé dans le traitement du bruxisme et des troubles temporo-mandibulaires (ici plus souple et fin, moulé selon l'arcade dentaire des patients), placé durant leur sommeil sur 60 jours, une diminution importante et statistiquement significative de la période d'ulcère actif avec une moyenne de 31,5 jours sur 60 jours avant l'utilisation du protège-dents contre 5 jours sur 60 jours après son utilisation, ainsi qu'une diminution significative du nombre de lésions [5,5 vs 1 aphtes] et du temps de guérison [7,3 vs 5,6 jours]. [Tada et al., 2017]

Dans cette même étude, il a été montré une diminution de la sécrétion d'IL-6 salivaire durant la période d'utilisation du protège-dents chez 5 des 6 patients ayant subi le prélèvement salivaire. L'IL-6 salivaire (pro-inflammatoire) est secrétée lors de dommages de la muqueuse buccale par la gencive et le sillon gingival, et l'auteur suggère que l'efficacité du protège-dents provient de sa protection vis-à-vis des dommages mécaniques provoqués par les réflexes masticatoires durant notre sommeil, permettant donc l'inhibition de la sécrétion IL-6. [Tada et al., 2017]

4 Fiche de conseil officinale à destination des patients

La douleur est trop intense, quel traitement puis-je utiliser ?



Lorsque l'aphte est présent et douloureux, il existe plusieurs solutions de traitement disponible en vente libre en pharmacie:

- L'application directement sur l'aphte de gel ou de spray à base d'acide hyaluronique (Aphavea®, Bloxaphte®, Hyalugel®, etc.), permettant une meilleure efficacité que le bain de bouche lorsque l'aphte est complètement formé.
- L'application d'un gel contenant du zinc et un anesthésiant (Aftagel®), ou de spécialités antiseptiques et anti-inflammatoires (Pansoral® et Pyralvex®)

*Il existe aussi des traitements naturels tels que l'utilisation locale de propolis, miel, aloe vera, échinacée, myrrhe, myrte (et son HE**), réglisse, teinture de camomille sauvage et acide lactique, disponible en pharmacie sous forme de pastille à sucer, gel, spray, solution pour bain de bouche et parfois rassemblé dans certaines spécialités.*

Avant toute utilisation personnelle, il est nécessaire de demander avis à votre pharmacien.

Quand est-il nécessaire de consulter mon médecin ?

La consultation de votre médecin généraliste sera nécessaire si:

- L'éruption d'aphtes est accompagnée d'une forte fièvre ou de signes digestifs.
- L'éruption est accompagnée d'ulcères sur la muqueuse des organes génitaux ou anales.
- L'éruption fait suite à l'utilisation d'un médicament.
- La douleur est trop intense ou persistante sur plusieurs jours.
- Les aphtes sont de grande taille (plus d'un centimètre de diamètre) ou nombreux (plus de cinq).
- Les lésions saignent et ne guérissent pas spontanément.
- Le nombre de poussées d'aphtes est supérieur à quatre par an.

Les aphtes sont parfois difficiles à distinguer des autres types d'ulcères qui peuvent s'avérer plus graves et nécessitant une consultation médicale. Parfois, ils peuvent être le symptôme secondaire de maladie rare.

En cas de doute, il est conseillé de consulter votre pharmacie la plus proche.

Annexes:

*SLS =Laurylsulfate de Sodium

**HE=Huile Essentielle

Sources:

- Vidal.fr
- Bousard.J Aphte et conseils à l'officine. Th D pharma, Rouen, 2022



Comment en finir avec mes aphtes?

Comment se prémunir ? D'où viennent les aphtes ?

Les habitudes et hygiènes de vie

- Repérer et éviter les aliments qui sont à risque de vous provoquer spécifiquement des aphtes (en général les aliments acides comme l'orange, le citron, l'ananas, les aliments épicés, les produits laitiers, la tomate, etc.)
- Réaliser un brossage des dents régulier et éviter les dentifrices contenant du SLS*.
- L'éviction de toute habitude susceptible de blesser la muqueuse buccale comme la morsure des lèvres et des ongles, un brossage trop brut ou l'usage de brosse à dents trop rigide, etc.

Traitements préventifs

- Lors des premières sensations de douleurs, l'utilisation d'un bain de bouche à base d'acide hyaluronique permet de réduire la douleur et le temps de cicatrisation. En seconde intention, les bains de bouche antiseptiques à base de chlorhexidine peuvent être utilisés, cependant, leur utilisation ne devra pas excéder plus de 7 jours.
- La prise orale de vitamine B12, de vitamine C et de zinc permet de prévenir l'apparition des aphtes et de réduire leurs symptômes lorsqu'ils apparaissent.

L'aphte provient de l'inflammation excessive de la muqueuse sur une zone bien délimitée.

La plupart du temps, l'aphte est dit "idiopathique", c'est-à-dire que cette inflammation est d'origine inconnue. Cependant, de nombreuses études tendent à montrer que ces aphtes sont en fait provoqués par une multitude de causes telle que:

- La prédisposition génétique héréditaire ou acquise.
- Le dérèglement du système immunitaire et du système hormonal.
- La carence en vitamines B9, B12, fer et zinc.
- L'allergie et l'intolérance alimentaire ainsi que certaines habitudes de vie et d'hygiène.
- Le stress oxydatif.
- Les traumatismes mécaniques et le stress.
- La perturbation de la flore microbienne orale.

Lors de certaines situations, l'aphte peut aussi être un symptôme secondaire de maladies.

"Les crises ulcéreuses peuvent se rapprocher et venir se succéder continuellement ; les premiers aphtes cicatrisent pendant que les suivants apparaissent. C'est alors que la maladie devient insupportable"

Qu'est-ce qu'un aphte ?

- Un aphte est un type d'ulcères, caractérisé par la perte de substance de la muqueuse sous forme de plaie arrondie ou ovale, douloureuse, sans présence de saignement, et siégeant essentiellement dans la cavité buccale.
- La survenue de l'aphte est précédée d'une sensation de "cuisson ou de brûlure". Une tache rouge douloureuse apparaît et très rapidement une ulcération se forme. La plaie présente un fond jaunâtre ou grisâtre avec un pourtour bien net et rouge mesurant en général moins de 1 cm.
- Il peut apparaître un ou plusieurs aphtes simultanément qui disparaît généralement en une à deux semaines.



5 Conclusion

L'aphte, est la manifestation d'une réponse inflammatoire excessive et anarchique localisée en un point de la muqueuse et notamment celle de la muqueuse buccale, se traduisant sous la forme d'un ulcère de forme clinique bien spécifique, de taille et en nombre variable, dont l'origine est multiple, variée et complexe. L'aphte peut être secondaire à une pathologie et ne constituer qu'un symptôme, ou bien être dû à une perturbation exogène ou endogène, innée ou acquise. Sa récurrence d'apparition, sa prévalence dans la population générale et son impact sur la qualité de vie en fait une préoccupation qui devrait devenir plus importante dans la recherche médicale.

Le traitement des aphtes passe aussi bien par la prise en charge de la douleur et de la cicatrisation, que dans la prévention de leur apparition. Ces solutions de traitement sont multiples, elles passent par la correction d'habitude et hygiène de vie, l'utilisation de médecines alternatives, et par des traitements médicamenteux aussi bien dans les formes légères que dans les formes graves, par voie locale ou systémique, avec une balance bénéfice/risque variable et adaptée à la forme clinique de la maladie.

Le pharmacien possède un rôle important dans la prise en charge du traitement des aphtes. Par sa fréquence d'apparition, sa forme majoritairement bénigne, et son aspect parfois difficile à différencier des autres types d'ulcères, le pharmacien peut rediriger les patients vers une consultation médicale si nécessaire et délivrer des conseils préventifs et médicamenteux lorsque les patients se présentent au comptoir.

Enfin, il est important à retenir qu'aujourd'hui les recherches et solutions disponibles en lien avec les aphtes sont nombreuses mais toujours insuffisantes, aussi bien dans la connaissance des mécanismes impliqués dans l'apparition et l'étiologie des aphtes que dans son traitement. Par son caractère bénin et commun, il est souvent pensé à tort que l'aphte ne doit pas être pris en considération dans le domaine médical. Cependant, sa présence, sa récurrence et sa résistance au traitement chez les malades peuvent réellement impacter la qualité de vie des

patients, et c'est pour cela que de nouvelles études sont régulièrement réalisées afin de trouver un traitement le plus efficace et fiable. Elles sont cependant souvent entreprises sur des effectifs limités, et il serait nécessaire d'entreprendre des essais de plus grande ampleur afin de mieux identifier les traitements les plus efficaces.

6 Bibliographie

- Abbasi, F., Raoof, M., Khatami, R., Shadman, N., Borjian-Boroojeni, F. et Nazari, F. (2016). Effectiveness of Amlexanox and Adcortyl for the treatment of recurrent aphthous ulcers. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*, 8(4), e368-e372.
- Abreu, M. A. M. M. de, Hirata, C. H. W., Pimentel, D. R. N. et Weckx, L. L. M. (2009). Treatment of recurrent aphthous stomatitis with clofazimine. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontics*, 108(5), 714-721.
- Académie nationale de médecine. *Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine aphotose*. <https://www.academie-medecine.fr/le-dictionnaire/index.php?q=aphotose>, consulté le 17 mars 2022.
- Aggour, R. L., Mahmoud, S. H. et Abdelwhab, A. (2021). Evaluation of the effect of probiotic lozenges in the treatment of recurrent aphthous stomatitis: a randomized, controlled clinical trial. *Clinical Oral Investigations*, 25(4), 2151-2158.
- Ahmed, M. G. et Adinarayana, S. (2019). Formulation Design of Hydrocortisone Films for the Treatment of Aphthous Ulcers. *Turkish Journal of Pharmaceutical Sciences*, 16(3), 348-355.
- Akbari, N., Asadimehr, N. et Kiani, Z. (2020). The effects of licorice containing diphenhydramine solution on recurrent aphthous stomatitis: A double-blind, randomized clinical trial. *Complementary Therapies in Medicine*, 50, 102401.
- Albanidou-Farmaki, E., Markopoulos, A. K., Kalogerakou, F. et Antoniadis, D. Z. (2007). Detection, Enumeration and Characterization of T Helper Cells Secreting Type 1 and Type 2 Cytokines in Patients with Recurrent Aphthous Stomatitis. *The Tohoku Journal of Experimental Medicine*, 212(2), 101-105.
- AlDahash, F., AlShamali, D., AlBander, W., Bakhsh, R., AlMadhi, W. et AlSenani, S. (2020). Oral mucosal ulceration during orthodontic treatment: The perception of patients and knowledge and attitude of the orthodontic practitioners. *Journal of Family Medicine and Primary Care*, 9(11), 5537-5541.

- Alidaee, M. R., Taheri, A., Mansoori, P. et Ghodsi, S. Z. (2005). Silver nitrate cauterly in aphthous stomatitis: a randomized controlled trial. *The British Journal of Dermatology*, 153(3), 521-525.
- Alkhateeb, A., Karasneh, J., Abbadi, H., Hassan, A. et Thornhill, M. (2013). Association of cell adhesion molecule gene polymorphisms with recurrent aphthous stomatitis. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 42(10), 741-746.
- Alli, B. Y., Erinoso, O. A. et Olawuyi, A. B. (2019). Effect of sodium lauryl sulfate on recurrent aphthous stomatitis: A systematic review. *Journal of Oral Pathology & Medicine: Official Publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology*, 48(5), 358-364
- Al-Maweri, Sadeq A., Halboub, E., Al-Sharani, H. M., Shamala, A., Al-Kamel, A., Al-Wesabi, M., Albashari, A., Al-Sharani, A. et Abdulrab, S. (2021). Association between serum zinc levels and recurrent aphthous stomatitis: a meta-analysis with trial sequential analysis. *Clinical Oral Investigations*, 25(2), 407-415
- Al-Maweri, Sadeq Ali, Halboub, E., Al-Sufyani, G., Alqutaibi, A. Y., Shamala, A. et Alsahani, A. (2020). Is vitamin D deficiency a risk factor for recurrent aphthous stomatitis? A systematic review and meta-analysis. *Oral Diseases*, 26(6), 1116-1123.
- Al-Maweri, S. A., Alaizari, N., Alanazi, R. H., Ashraf, S., Alanazi, R. H., Al-Sharani, H. M. et Halboub, E. (2021). Efficacy of hyaluronic acid for recurrent aphthous stomatitis: a systematic review of clinical trials. *Clinical Oral Investigations*, 25(12), 6561-6570.
- Al-Maweri, S. A., Alaizari, N., Alharbi, A. A., Alotaibi, S. A., AlQahal, A., Almutairi, B. F., Alhuthaly, S. et Almutairi, A. M. (2020). Efficacy of curcumin for recurrent aphthous stomatitis: a systematic review. *Journal of Dermatological Treatment*, 0(0), 1-6.
- Al-Maweri, S. A., Halboub, E., Ashraf, S., Alqutaibi, A. Y., Qaid, N. M., Yahya, K. et Alhadjj, M. N. (2020). Single application of topical doxycycline in management of recurrent aphthous stomatitis: a systematic review and meta-analysis of the available evidence. *BMC Oral Health*, 20, 231.

- Almoznino, G., Zini, A., Mizrahi, Y. et Aframian, D. (2014). Elevated serum IgE in recurrent aphthous stomatitis and associations with disease characteristics. *Oral Diseases*, 20(4), 386-394.
- AL-Omiri, M. K., Karasneh, J., Alhijawi, M. M., Zwiri, A. M. A., Scully, C. et Lynch, E. (2015). Recurrent aphthous stomatitis (RAS): a preliminary within-subject study of quality of life, oral health impacts and personality profiles. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 44(4), 278-283.
- Alpsoy, E., Er, H., Durusoy, C. et Yilmaz, E. (1999). The Use of Sucralfate Suspension in the Treatment of Oral and Genital Ulceration of Behçet Disease: A Randomized, Placebo-Controlled, Double-blind Study. *Archives of Dermatology*, 135(5), 529-532.
- Al-Samadi, A., Drozd, A., Salem, A., Hietanen, J., Häyrynen-Immonen, R. et Kontinen, Y. T. (2015). Epithelial Cell Apoptosis in Recurrent Aphthous Ulcers. *Journal of Dental Research*, 94(7), 928-935.
- Altenburg, A., Abdel-Naser, M., Seeber, H., Abdallah, M. et Zouboulis, C. (2007). Practical aspects of management of recurrent aphthous stomatitis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 21(8), 1019-1026.
- Altenburg, Andreas, El-Haj, N., Micheli, C., Puttkammer, M., Abdel-Naser, M. B. et Zouboulis, C. C. (2014). The Treatment of Chronic Recurrent Oral Aphthous Ulcers. *Deutsches Ärzteblatt International*, 111(40), 665-673.
- Altwegg R, Peyrin-Biroulet L. (2016) Maladie de Crohn chez l'adulte. EMC - Gastro-entérologie;11(3):1-18 [Article 9-057-G-10].
- Alves, T. F. R., Rios, A. C., da Silva Pontes, K., Portella, D. L., Aranha, N., Severino, P., Souto, E. B., Gonsalves, J. K. M., de Souza Nunes, R. et Chaud, M. V. (2020). Bilayer Mucoadhesive Buccal Film for Mucosal Ulcers Treatment: Development, Characterization, and Single Study Case. *Pharmaceutics*, 12(7), 657.
- Amode, R., Leclerc-Mercier, S., Hadj-Rabia, S. et Bodemer, C. (2016). Ulcérations buccales du nourrisson : ne pas méconnaître les aphtes de Bednar. *Annales de Dermatologie et de Vénéréologie*, 143(12, Supplement), S293.

ANSM. Notice patient - AFTAGEL, gel buccal - Base de données publique des médicaments. <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?typedoc=N&specid=60007960>, consulté le 20 juin 2022.

ANSM. Notice patient - DYNEXANGIVAL 1 %, crème buccale - Base de données publique des médicaments. <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?typedoc=N&specid=69589818>, consulté le 20 juin 2022.

Arafa, M. G., Ghalwash, D., El-Kersh, D. M. et Elmazar, M. M. (2018). 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, 18056.

Arslan Taş, D., Yakar, T., Sakalli, H. et Serin, E. (2013). Impact of *Helicobacter pylori* on the clinical course of recurrent aphthous stomatitis. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 42(1), 89-94.

ASEF. Le triclosan : où en est-on – la synthèse de l'ASEF. <https://www.asef-asso.fr/production/le-triclosan-ou-en-est-on-la-synthese-de-lasef/>, consulté le 15 mai 2022.

Audrey Wilson1. Photo de stock Une zone dynamique de croissance de 797407342. Shutterstock. <https://www.shutterstock.com/fr/image-photo/vibrant-growing-patch-echinacea-purpurea-known-797407342>, consulté le 03 janvier 2023.

Auriol, M. et Le Charpentier, Y. (1998). Histologie de la muqueuse buccale et des maxillaires. *Encyclopédie médico-chirurgicale(Elsevier,Paris)*, (22-007-M-10), 9.

Authier, N. Cocaïne coupée au lévamisole : complications spécifiques. Addictauvergne. <http://www.addictauvergne.fr/cocaine-coupe-levamisole/>, consulté le 10 juin 2022.

- Babae, N., Mansourian, A., Momen-Heravi, F., Moghadamnia, A. et Momen-Beitollahi, J. (2010). The efficacy of a paste containing *Myrtus communis* (Myrtle) in the management of recurrent aphthous stomatitis: a randomized controlled trial. *Clinical Oral Investigations*, 14(1), 65-70.
- Babae, N., Zabihi, E., Mohseni, S. et Moghadamnia, A. A. (2012). Evaluation of the therapeutic effects of Aloe vera gel on minor recurrent aphthous stomatitis. *Dental Research Journal*, 9(4), 381-385.
- Baioumy, S. A., Fouad, S. H., Abdalgeleel, S. A., Baiomy, A. A., Sallam, D. E. et Taha, S. I. (2021). Mannose-binding lectin serum levels and (Gly54asp) gene polymorphism in recurrent aphthous stomatitis: A case-control study. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*, 35, 1–8.
- Bankvall, M., Sjöberg, F., Gale, G., Wold, A., Jontell, M. et Östman, S. (2014). The oral microbiota of patients with recurrent aphthous stomatitis. *Journal of Oral Microbiology*, 6, 25739.
- Bao, Z.-X., Yang, X.-W., Shi, J. et Liu, L.-X. (2016). Serum zinc levels in 368 patients with oral mucosal diseases: A preliminary study. *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal*, 21(3), e335-e340.
- Bardellini, E., Amadori, F., Conti, G. et Majorana, A. (2016). Clinical efficacy of a solution composed by sodium bicarbonate and alginate, aloe vera, propoli, chamomile, calendula and honey, in the treatment of minor recurrent aphthous stomatitis in children. *Minerva pediatrica*, 68, 507-509.
- Bartakova, J., Deissova, T., Slezakova, S., Bartova, J., Petanova, J., Kuklinek, P., Fassmann, A., Borilova Linhartova, P., Dušek, L. et Izakovicova Holla, L. (2022). Association of the angiotensin I converting enzyme (ACE) gene polymorphisms with recurrent aphthous stomatitis in the Czech population: case-control study. *BMC Oral Health*, 22, 80.
- Belenguer-Guallar, I., Jiménez-Soriano, Y. et Claramunt-Lozano, A. (2014). Treatment of recurrent aphthous stomatitis. A literature review. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*, 6(2), e168-e174.

- Besu, I., Jankovic, L., Konic-Ristic, A., Raskovic, S., Besu, V., Djuric, M., Cakic, S., Magdu, I. U. et Juranic, Z. (2013). The role of specific cow's milk proteins in the etiology of recurrent aphthous ulcers. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 42(1), 82-88.
- Bhat, S. et Sujatha, D. (2013). 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(5), 593.
- Borra, R. C., Andrade, P. M., Silva, I. D. C. G., Morgun, A., Weckx, L. L. M., Smirnova, A. S. et Franco, M. (2004). The Th1/Th2 immune-type response of the recurrent aphthous ulceration analyzed by cDNA microarray. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 33(3), 140-146.
- Brandini, D. A., Takamiya, A. S., Thakkar, P., Schaller, S., Rahat, R. et Naqvi, A. R. (2021). Covid-19 and oral diseases: Crosstalk, synergy or association? *Reviews in Medical Virology*, 31(6), e2226.
- Buño, I. J., Huff, J. C., Weston, W. L., Cook, D. T. et Brice, S. L. (1998). Elevated Levels of Interferon Gamma, Tumor Necrosis Factor α , Interleukins 2, 4, and 5, but Not Interleukin 10, Are Present in Recurrent Aphthous Stomatitis. *Archives of Dermatology*, 134(7), 827-831.
- Cabras, M., Carrozzo, M., Gambino, A., Broccoletti, R., Sciascia, S., Baldovino, S. et Arduino, P. G. (2020). Value of colchicine as treatment for recurrent oral ulcers: A systematic review. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 49(8), 731-740.
- C. Beauvillain de Montreuil, M.-H. Tessier et J. Billet. (2019). Pathologie bénigne de la muqueuse buccale, EMC - Oto-rhino-laryngologie, Volume 14(n°1), 23.
- Caio, G., Volta, U., Sapone, A., Leffler, D. A., De Giorgio, R., Catassi, C. et Fasano, A. (2019). Celiac disease: a comprehensive current review. *BMC Medicine*, 17(1), 142.
- Cardinault, N., Cayeux, M.-O. et Percie du Sert, P. (2012). La propolis: origine, composition et propriétés. *Phytothérapie*, 10(5), 298-304.

Carvalho, J. P. F., Silva, A. C. Q., Bastos, V., Oliveira, H., Pinto, R. J. B., Silvestre, A. J. D., Vilela, C. et Freire, C. S. R. (2020). Nanocellulose-Based Patches Loaded with Hyaluronic Acid and Diclofenac towards Aphthous Stomatitis Treatment. *Nanomaterials*, 10(4), 628.

Centre Hospitalier universitaire de Nice. Histologie de la muqueuse buccale – Dermatologie buccale. <http://dermatologiebuccale-nice.fr/anatomie-et-histologie-de-la-muqueuse-buccale/histologie-de-la-muqueuse-buccale/>, consulté le 07 juillet 2021.

Chainani-Wu, N. et Nayudu, A. (2017). Resolution of recurrent aphthous ulcers after discontinuation of cow's milk protein intake. *The Journal of the American Dental Association*, 148(8), 614-617.

Chandra Satish, Chandra Shaleen, Chandra Girish et Chandra Mithilesh. Oral Mucous Membrane. Dans Jaypee Brothers Medical Publishers, Textbook of Dental and Oral Histology with Embryology and Multiple Choice Questions, 2010.

Cheng, B., Zeng, X., Liu, S., Zou, J. et Wang, Y. (2020). The efficacy of probiotics in management of recurrent aphthous stomatitis: a systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports*, 10, 21181.

Chiang, C.-P., Yu-Fong Chang, J., Wang, Y.-P., Wu, Y.-H., Wu, Y.-C. et Sun, A. (2019). Recurrent aphthous stomatitis – Etiology, serum autoantibodies, anemia, hematinic deficiencies, and management. *Journal of the Formosan Medical Association*, 118(9), 1279-1289.

Cholo, M. C., Mothiba, M. T., Fourie, B. et Anderson, R. (2017). Mechanisms of action and therapeutic efficacies of the lipophilic antimycobacterial agents clofazimine and bedaquiline. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 72(2), 338-353.

Cicek, D., Dağlı, A. f., Aydın, S., Baskaya Dogan, F., Dertlioğlu, S. b., Uçak, H. et Demir, B. (2014). Does hepcidin play a role in the pathogenesis of aphthae in Behçet's disease and recurrent aphthous stomatitis? *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 28(11), 1500-1506.

Collège National de Pharmacologie Médicale. *Anesthésiques locaux : Les points essentiels. <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/42-2>, consulté le 20 juin 2022.

Collège National de Pharmacologie Médicale. Anticalcineurines. <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/anticalcineurines>, consulté le 23 juin 2022.

Collège National de Pharmacologie Médicale. *Antigoutteux : Les points essentiels. <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/antigoutteux-les-points-essentiels>, consulté le 22 juin 2022.

Collège National de Pharmacologie Médicale. Corticoïdes locaux. [pharmacomedicale.org. https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/corticoïdes-locaux](https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/corticoïdes-locaux), consulté le 20 juin 2022.

Collège national des enseignants de chirurgie maxillo-faciale et chirurgie orale. Examen de la face et de la cavité buccale, Dans Elsevier Masson, Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie 5e édition, 2021. 26-59.

Collier, P. m., Neill, S. m. et Copeman, P. w. m. (1992). Topical 5-aminosalicylic acid: a treatment for aphthous ulcers. *British Journal of Dermatology*, 126(2), 185-188.

Compilato, D., Carroccio, A., Calvino, F., Di Fede, G. et Campisi, G. (2010). Haematological deficiencies in patients with recurrent aphthosis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 24(6), 667-673.

Coudert, A. E., Ostertag, A., Baaroun, V., Artaud, C., Ifi-Naulin, C., Druo, J.-P., Princ, G. et Descroix, V. (2014). Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of topical 2 % lidocaine for the prevention and treatment of oral mucosal pain in children. *Clinical Oral Investigations*, 18(4), 1189-1194.

Cui, R. Z., Bruce, A. J. et Rogers, R. S. (2016). Recurrent aphthous stomatitis. *Clinics in Dermatology*, 34(4), 475-481.

Czerwiec L, Begon E. (2019). Sulfones. EMC – Dermatologie ;14(2):1-9 [Article 98-911-A-10].

Dalessandri, D., Zotti, F., Laffranchi, L., Migliorati, M., Isola, G., Bonetti, S. et Visconti, L. (2019). Treatment of recurrent aphthous stomatitis (RAS; aphthae; canker sores) with a barrier forming mouth rinse or topical gel formulation containing hyaluronic acid: a retrospective clinical study. BMC Oral Health, 19, 153.

Daněk, Z., Gajdziok, J., Doležel, P., Landová, H., Vetchý, D. et Štembírek, J. (2017). Buccal films as a dressing for the treatment of aphthous lesions. Journal of Oral Pathology & Medicine, 46(4), 301-306.

Darshan, D. D., Kumar, C. N. V., Kumar, A. D. M., Manikantan, N. S., Balakrishnan, D. et Uthkal, M. P. (2014). Clinical study to know the efficacy of Amlexanox 5% with other topical Antiseptic, Analgesic and Anesthetic agents in treating minor RAS. Journal of International Oral Health : JIOH, 6(1), 5-11.

Deng, Y., Wei, W., Wang, Y., Pan, L., Du, G., Yao, H. et Tang, G. (2022). A Randomized controlled clinical trial on dose optimization of thalidomide in maintenance treatment for recurrent aphthous stomatitis. Journal of Oral Pathology & Medicine: Official Publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology, 51(1), 106-112.

De Perosanz-Lobo, D., Latour, I., Ortega-Quijano, D., Fernández-Guarino, M. et Torrelo, A. (2019). Severe recurrent aphthous stomatitis treated with adalimumab: A case report in a teenage patient. Pediatric Dermatology, 36(6), 986-987.

Dr Collier Thierry. Anesthésie et maîtrise de la douleur orale.

<https://www.idweblogs.com/anesthesie/lanesthesie-palatine-nest-obligatoirement-douloureuse/fig3-histologie-muqueuse-orale/>, consulté le 10 juillet 2021.

Dr K.Chabil. La gencive. <https://fmedecine.univ-setif.dz/Cours/Gencive.pdf>, consulté le 11 juillet 2021.

- Du, Q., Ni, S., Fu, Y. et Liu, S. (2018). Analysis of Dietary Related Factors of Recurrent Aphthous Stomatitis among College Students. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine : eCAM*, 2018, 2907812.
- Dugourd, P.-M., Martin, H., Fontas, E., Velin, M., Montaudié, H., Lacour, J. p. et Passeron, T. (2020). Probiotics for recurrent idiopathic aphthous stomatitis in adults: a placebo-controlled randomized trial. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 34(5), e239-e240.
- E. Sharquie, K., A. Al Mashhadani, S., A. Noaimi, A., K. Al-Hayani, R. et A. Shubber, S. (2012). Lactic Acid 5% Mouthwash is an Effective Therapeutic and Prophylactic Agent in Treatment of Recurrent Aphthous Ulcer (Single blind placebo controlled therapeutic study. *Iraqi Postgraduate Medical Journal*, 11(3), 363-369.
- Edgar, N. R., Saleh, D. et Miller, R. A. (2017). Recurrent Aphthous Stomatitis: A Review. *The Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology*, 10(3), 26-36.
- Ejeil, A.-L., Delattre, M.-H. et Moreau, N. *La muqueuse buccale et ses altérations physiopathologiques*. <https://www.information-dentaire.fr/formations/la-muqueuse-buccale-et-ses-alterations-physiopathologiques/>, consulté le 01 mars 2022.
- Elad, S., Epstein, J. B., von Bültzingslöwen, I., Drucker, S., Tzach, R. et Yarom, N. (2011). Topical immunomodulators for management of oral mucosal conditions, a systematic review; Part II: miscellaneous agents. *Expert Opinion on Emerging Drugs*, 16(1), 183-202.
- El-Haddad, S. A., Asiri, F. Y., Al-Qahtani, H. H. et Al-Ghmlas, A. S. (2014). Efficacy of honey in comparison to topical corticosteroid for treatment of recurrent minor aphthous ulceration: a randomized, blind, controlled, parallel, double-center clinical trial. *Quintessence International* (Berlin, Germany: 1985), 45(8), 691-701.
- El-Wakeel, N. M. et Dawoud, M. H. S. (2019). Topical insulin-liposomal formulation in management of recurrent aphthous ulcers: A randomized placebo-controlled trial. *Journal of Investigative and Clinical Dentistry*, 10(4), e12437.

- Farhad-Mollashahi, L., Honarmand, M., Nakhaee, A., Kamalzadeh, S. et Amini, S. (2020). Salivary levels of IgE and ECP in patients with recurrent aphthous stomatitis. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*, 12(1), e9-e12.
- Femiano, F., Buonaiuto, C., Gombos, F., Lanza, A. et Cirillo, N. (2010). 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 Endodontics*, 109(3), 402-407.
- Feuerstein, J. D., Moss, A. C. et Farraye, F. A. (2019). Ulcerative Colitis. *Mayo Clinic Proceedings*, 94(7), 1357-1373.
- Fitri Yani Hasibuan. Photo de stock Turmeric (Curcuma longa): rhizome et poudre 2183409445. Shutterstock. <https://www.shutterstock.com/fr/image-photo/turmeric-curcuma-longa-fresh-rhizome-powder-2183409445>, consulté le 03 janvier 2023.
- Fontes, V., Machet, L., Huttenberger, B., Lorette, G. et Vaillant, L. (2004). Aphtose buccale récidivante : traitement par colchicine Étude ouverte de 54 cas. *Revue de Stomatologie et de Chirurgie Maxillo-faciale*, 105(4), 239-243.
- Fourmond, S., Gutierrez, B., Gourin, M. P., Delaumenie, S. et Ly, K. H. (2022). Intérêt de l'Aprémilast dans les stomatites aphteuses récurrentes idiopathiques : étude de deux cas cliniques. *La Revue de Médecine Interne*.
- frank60. Photo de stock Mouth Ulcer Canker Sore Aphthous Stomatitis 788258875. Shutterstock. <https://www.shutterstock.com/fr/image-photo/mouth-ulcer-canker-sore-aphthous-stomatitis-788258875>, consulté le 03 janvier 2023.
- Gao, Y., Gupta, N. et Abdalla, M. (2021). Recurrent Aphthous Stomatitis Improved after Eradication Therapy for Helicobacter pylori. *Case Reports in Gastrointestinal Medicine*, 2021, 5543838.
- Gasparini, G., Saponaro, G., Gasparini, D., Foresta, E., Azzuni, C., Adduci, A., Boniello, R., Moro, A., De Angelis, P., Di Nardo, F., Damato, G., Doneddu, P., Todaro, M., Garagiola, U. et Pelo, S. (2018). The Use of Ropivacaine in

Therapeutic Treatment of Oral Aphthosis. *BioMed Research International*, 2018, 1868254.

- Ghorbani, A., Akbari, J., Boorboor, M., Nekoukar, Z. et Eslami, G. (2020). Evaluation of zinc sulfate mucoadhesive formulation on recurrent aphthous stomatitis: a randomized double-blind, placebo-controlled clinical trial. *BMC Oral Health*, 20, 212.
- Glock, N. et Fricain, J.-C. (2013). Aphtose de Bednar : une étiologie incertaine. *Médecine Buccale Chirurgie Buccale*, 19(3), 205-206.
- Goldberg, M. (2015). Histologie de la muqueuse buccale, EMC - Chirurgie orale et maxillo-faciale *Volume 10*(n°2), 1-20.
- Gomes, C.-C., Gomez, R.-S., Zina, L.-G. et Amaral, F.-R. (2016). Recurrent aphthous stomatitis and *Helicobacter pylori*. *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal*, 21(2), e187-e191.
- Gorsky, M., Epstein, J. B., Rabenstein, S., Elishoov, H. et Yarom, N. (2007). Topical minocycline and tetracycline rinses in treatment of recurrent aphthous stomatitis: a randomized cross-over study. *Dermatology Online Journal*, 13(2).
- Grimaux, X., Leducq, S., Goupille, P., Aubourg, A., Miquelestorena-Standley, E. et Samimi, M. (2018). Ulcérations buccales aphtoïdes inaugurales d'une maladie inflammatoire chronique de l'intestin induite par le sécukinumab. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*, 145(11), 676-682.
- Gülseren, D., Hapa, A., Ersoy-Evans, S., Elçin, G. et Karaduman, A. (2017). Is there a role of food additives in recurrent aphthous stomatitis? A prospective study with patch testing. *International Journal of Dermatology*, 56(3), 302-306.
- Gupta, S., Ajith, C., Malhotra, S. et Kumar, B. (2004). Bipolar aphthosis presenting as mutilating genital ulcers in women. *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology*, 70(6), 357-360.

- Gyldenløve, M., Meteran, H., Zachariae, C. et Egeberg, A. (2022). Rapid improvement of idiopathic aphthous ulcers with oral roflumilast therapy. *British Journal of Dermatology*, 187(2), 258-259.
- Habibzadeh, S., Sheikh Rahimi, M., Edalatkhah, H., Piri, H. et Maleki, N. (2021). Effectiveness of booster dose of tetanus and diphtheria toxoids (Td) vaccine in management of recurrent aphthous stomatitis: a prospective, randomized, triple-blind and placebo-controlled clinical trial. *Journal of Dermatological Treatment*, 32(3), 361-366.
- Halboub, E., Alkadasi, B., Alakhali, M., AlKhairat, A., Mdabesh, H., Alkhsah, S. et Abdulrab, S. (2021). N-acetylcysteine versus chlorhexidine in treatment of aphthous ulcers: a preliminary clinical trial. *Journal of Dermatological Treatment*, 32(6), 649-653.
- Halboub, E., Al-Maweri, S. A., Parveen, S., Al-Wesabi, M., Al-Sharani, H. M., Al-Sharani, A., Al-Kamel, A., Albashari, A. et Shamala, A. (2021). Zinc supplementation for prevention and management of recurrent aphthous stomatitis: a systematic review. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 68, 126811.
- Han, M., Fang, H., Li, Q.-L., Cao, Y., Xia, R. et Zhang, Z.-H. (2016). Effectiveness of Laser Therapy in the Management of Recurrent Aphthous Stomatitis: A Systematic Review. *Scientifica*, 2016, 9062430.
- Hariyani, N., Bramantoro, T., Nair, R., Singh, A. et Sengupta, K. (2020). Depression symptoms and recurrent aphthous stomatitis-Evidence from a population-based study in Indonesia. *Oral Diseases*, 26(5), 948-954.
- Hatemi, G., Mahr, A., Ishigatsubo, Y., Song, Y.-W., Takeno, M., Kim, D., Melikoğlu, M., Cheng, S., McCue, S., Paris, M., Chen, M. et Yazici, Y. (2019). Trial of Apremilast for Oral Ulcers in Behçet's Syndrome. *New England Journal of Medicine*, 381(20), 1918-1928.
- Hello, M., Barbarot, S., Bastuji-Garin, S., Revuz, J. et Chosidow, O. (2010). Use of Thalidomide for Severe Recurrent Aphthous Stomatitis: A Multicenter Cohort Analysis. *Medicine*, 89(3), 176-182.

- Hernández-Olivos, R., Muñoz, M., Núñez, E., Camargo-Ayala, P. A., Garcia-Huidobro, J., Pereira, A., Nachtigall, F. M., Santos, L. S. et Rivera, C. (2021). Salivary proteome of aphthous stomatitis reveals the participation of vitamin metabolism, nutrients, and bacteria. *Scientific Reports*, *11*, 15646.
- Hijazi, K., Lowe, T., Meharg, C., Berry, S. H., Foley, J. et Hold, G. L. (2015). Mucosal Microbiome in Patients with Recurrent Aphthous Stomatitis. *Journal of Dental Research*, *94*(3 Suppl), 87S-94S.
- Hrin, M. L., Bowers, N. L., Jorizzo, J. L., Feldman, S. R. et Huang, W. W. (2022). Tacrolimus “swish and spit” for complex aphthosis: Outcomes in 21 patients. *Journal of the American Academy of Dermatology*.
- Huaykwang. Photo de stock Blooming Turmeric Curcuma Ginger Flower Field 1154276356. Shutterstock. <https://www.shutterstock.com/fr/image-photo/blooming-turmeric-curcuma-ginger-flower-field-1154276356>, consulté le 03 mars 2023.
- Huling, L. B., Baccaglioni, L., Choquette, L., Feinn, R. S. et Lalla, R. V. (2012). Effect of Stressful Life Events on the Onset and Duration of Recurrent Aphthous Stomatitis. *Journal of oral pathology & medicine: official publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology*, *41*(2), 149-152.
- Hunter, I. P., Ferguson, M. M., Scully, C., Galloway, A. R., Main, A. N. et Russell, R. I. (1993). Effects of dietary gluten elimination in patients with recurrent minor aphthous stomatitis and no detectable gluten enteropathy. *Oral Surgery, Oral Medicine, and Oral Pathology*, *75*(5), 595-598.
- Huo, X., Han, N. et Liu, L. (2021). Effect of different treatments on recurrent aphthous stomatitis: laser versus medication. *Lasers in Medical Science*, *36*(5), 1095-1100.
- Ibrahim, S. A., Elkot, R. A. et Soliman, H. E. (2020). Lactic acid 5% mouth wash vs Kenalog in Orabase 0.1% for treatment and prophylaxis of recurrent aphthous ulcer. *Journal of Cosmetic Dermatology*, *19*(4), 964-969.

Inserm. *Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI)*.

<https://www.inserm.fr/dossier/maladies-inflammatoires-chroniques-intestin-mici/>, consulté le 24 mars 2022.

Jiang, X.-W., Zhang, Y., Zhang, H., Lu, K., Yang, S.-K. et Sun, G.-L. (2013). 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(5), 570-575.

Kalampokis, I. et Rabinovich, C. E. (2014). Successful Management of Refractory Pediatric-Onset Complex Aphthosis With Lenalidomide. *JCR: Journal of Clinical Rheumatology*, 20(4), 221-223.

Karasneh, J. A., Baszrafshani, R., Thornhill, M. et Ollier, W. E. R. (2009). Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms are not associated with recurrent aphthous stomatitis. *Archives of Oral Biology*, 54(6), 583-587.

Katz, J. et Yue, S. (2021). Increased odds ratio for COVID-19 in patients with recurrent aphthous stomatitis. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 50(1), 114-117.

Kavita, K., Singh, R., Singh, R., Gonuguntla, S., Luke, A. M. et Jois, H. S. (2020). Assessment of Efficacy of 5% Topical Amlexanox and 0.1% Topical Triamcinolone Acetonide in Management of Recurrent Aphthous Stomatitis. *Journal of Pharmacy & Bioallied Sciences*, 12(Suppl 1), S444-S447.

Kazakov Maksim. Photo de stock Plante de rhubarbe chinoise florissante (Rheum officinal) 2163937747. Shutterstock. <https://www.shutterstock.com/fr/image-photo/flowering-chinese-rhubarb-rheum-officinale-plant-2163937747>, consulté le 03 janvier 2023.

Kerr, A., Drexel, C. et Spielman, A. (2003). 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(6), 685-694.

- Khademi, H., Iranmanesh, P., Moeini, A. et Tavangar, A. (2014). Evaluation of the Effectiveness of the Iralvex Gel on the Recurrent Aphthous Stomatitis Management. *International Scholarly Research Notices*, 2014, 175378.
- Khozeimeh, F., Saberi, Z., Tavangar, A. et Badi, F. F. (2018). Effect of Herbal Echinacea on Recurrent Minor Oral Aphthous Ulcer. *The Open Dentistry Journal*, 12, 567-571.
- Kim, Y., Choi, Y. S., Baek, K. J., Yoon, S.-H., Park, H. K. et Choi, Y. (2016). Mucosal and salivary microbiota associated with recurrent aphthous stomatitis. *BMC Microbiology*, 16, 57.
- KOHLER, C. *L'appareil digestif*. <http://campus.cerimes.fr/histologie-et-embryologie-medicales/enseignement/histologie13/site/html/3.html>, consulté le 4 mars 2022.
- Kolios, A. G. A., Yawalkar, N., Feusi, A., Kündig, T., Boyman, O. et Nilsson, J. (2019). Apremilast in Treatment-Refractory Recurrent Aphthous Stomatitis. *New England Journal of Medicine*, 381(20), 1975-1977.
- Kutcher, M. J., Ludlow, J. B., Samuelson, A. D., Campbell, T. et Pusek, S. N. (2001). Evaluation of a bioadhesive device for the management of aphthous ulcers. *The Journal of the American Dental Association*, 132(3), 368-376.
- Laffleur, F. et Küppers, P. (2019). Adhesive alginate for buccal delivery in aphthous stomatitis. *Carbohydrate Research*, 477, 51-57.
- Lalla, R. V., Choquette, L. E., Feinn, R. S., Zawistowski, H., Latortue, M. C., Kelly, E. T. et Baccaglini, L. (2012). Multivitamin therapy for recurrent aphthous stomatitis: a randomized, double-masked, placebo-controlled trial. *Journal of the American Dental Association* (1939), 143(4), 370-376.
- Larsen, L. et Röpke, C. (2002). Suppressors of cytokine signalling: SOCS. *APMIS*, 110(12), 833-844.
- Lavaee, F., Ranjbar, Z., Jalalian, M. et Amiri, M. A. (2021). Comparison of the sex hormones' serum level in women with recurrent aphthous stomatitis and healthy population: a cross-sectional study. *BMC Oral Health*, 21, 551.

- Lewkowicz, N., Kur, B., Kurnatowska, A., Tchorzewski, H. et Lewkowicz, P. (2011). Expression of Th1/Th2/Th3/Th17-Related Genes in Recurrent Aphthous Ulcers. *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis*, 59(5), 399.
- Lewkowicz, N., Lewkowicz, P., Banasik, M., Kurnatowska, A. et Tchórzewski, H. (2005). Predominance of Type 1 cytokines and decreased number of CD4+CD25+high T regulatory cells in peripheral blood of patients with recurrent aphthous ulcerations. *Immunology Letters*, 99(1), 57-62.
- Lewkowicz, N., Lewkowicz, P., Dzitko, K., Kur, B., Tarkowski, M., Kurnatowska, A. et Tchórzewski, H. (2008). Dysfunction of CD4+CD25high T regulatory cells in patients with recurrent aphthous stomatitis. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 37(8), 454-461.
- LianeM. Photo de stock la plante herbacée Licorice ou Glycyrrhiza 625074281. Shutterstock. <https://www.shutterstock.com/fr/image-photo/herbal-plant-liquorice-glycyrrhiza-glabra-625074281>, consulté le 03 janvier 2023.
- Liu, C., Zhou, Z., Liu, G., Wang, Q., Chen, J., Wang, L., Zhou, Y., Dong, G., Xu, X., Wang, Y., Guo, Y., Lin, M., Wu, L., Du, G., Wei, C., Zeng, X., Wang, X., Wu, J., Li, B., ... Zhou, H. (2012). Efficacy and Safety of Dexamethasone Ointment on Recurrent Aphthous Ulceration. *The American Journal of Medicine*, 125(3), 292-301.
- Liu, H.-L. et Chiu, S.-C. (2015). The Effectiveness of Vitamin B12 for Relieving Pain in Aphthous Ulcers: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial. *Pain Management Nursing: Official Journal of the American Society of Pain Management Nurses*, 16(3), 182-187.
- Liu, J., Zeng, X., Chen, Q., Cai, Y., Chen, F., Wang, Y., Zhou, H., Lin, M., Shi, J., Wang, Z. et Zhang, Y. (2006). An evaluation on the efficacy and safety of amlexanox oral adhesive tablets in the treatment of recurrent minor aphthous ulceration in a Chinese cohort: a randomized, double-blind, vehicle-controlled, unparallel multicenter clinical trial. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontics*, 102(4), 475-481.

- Lynde, C. B., Bruce, A. J. et Rogers, R. S., III. (2009). Successful Treatment of Complex Aphthosis With Colchicine and Dapsone. *Archives of Dermatology*, 145(3), 273-276.
- M K, P. D., D N S V, R., Koppal, S., Byatnal, A. R., Rukmangada, T. et Byatnal, A. A. (2014). Efficacy of Rebamipide and Levamisole in the Treatment of Patients with Recurrent Aphthous Ulcer - A Comparative Study. *Journal of Clinical and Diagnostic Research : JCDR*, 8(11), ZC119-ZC122.
- Ma, R., Chen, H., Zhou, T., Chen, X., Wang, C., Chen, Y., Rao, S., Ge, L. et Lin, M. (2015). Effect of bedtime on recurrent aphthous stomatitis in college students. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 119(2), 196-201.e2.
- Madrid, C., Jaques, B., Bouferrache, K. et Broome, M. (2010). Aphtes récidivants : comment faire face ? *Revue Médicale Suisse*, (265), 1871-1877.
- Mahboubi, M. (2016). Myrtus communis L. and its application in treatment of Recurrent Aphthous Stomatitis. *Journal of Ethnopharmacology*, 193, 481-489.
- Maheswaran, T., Yamunadevi, A., Ilayaraja, V., Dineshshankar, J., Yoithapprabhunath, T. et Ganapathy, N. (2015). Correlation between the menstrual cycle and the onset of recurrent aphthous stomatitis. *Journal of Indian Academy of Dental Specialist Researchers*, 2(1), 25.
- Manfredini, M., Guida, S., Giovani, M., Lippolis, N., Spinass, E., Farnetani, F., Dattola, A., Di Matteo, E., Pellacani, G. et Giannetti, L. (2021). Recurrent Aphthous Stomatitis: Treatment and Management. *Dermatology Practical & Conceptual*, 11(4), e2021099.
- Mansour, G., Ouda, S., Shaker, A. et Abdallah, H. M. (2014). Clinical efficacy of new aloe vera- and myrrh-based oral mucoadhesive gels in the management of minor recurrent aphthous stomatitis: a randomized, double-blind, vehicle-controlled study. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 43(6), 405-409.
- McGuckin, M. A., Thornton, D. J. et Whitsett, J. A. Chapter 14 - Mucins and Mucus. Dans J. Mestecky, W. Strober, M. W. Russell, B. L. Kelsall, H. Cheroutre et B.

N. Lambrecht, *Mucosal Immunology (Fourth Edition)*, 2015, (p. 231-250). Academic Press.

Menard, M., Rodriguez, J., Hoffmann, C., Hans, S., Villeneuve, A. et Halimi, P. (2018). Cancers de la cavité orale, Volume 13(4), 1-24 [Article 20-627-A-10].

Mimura, M. A. M., Hirota, S. K., Sugaya, N. N., Sanches, J. A. et Migliari, D. A. (2009). Systemic Treatment in Severe Cases of Recurrent Aphthous Stomatitis: An Open Trial. *Clinics (Sao Paulo, Brazil)*, 64(3), 193-198.

Mirzaei, M., Zarabadipour, M. et Mirzadeh, M. (2021). Evaluation the relationship between psychological profile and salivary cortisol in patients with recurrent aphthous stomatitis. *Dental Research Journal*, 18, 50.

Miyamoto Jr, N. T., Borra, R. C., Abreu, M., Weckx, L. L. M. et Franco, M. (2008). Immune-expression of HSP27 and IL-10 in recurrent aphthous ulceration. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 37(8), 462-467.

Moghadam, E. T. et Tafazoli, A. (2019). Azithromycin-induced Aphthous Stomatitis: A Case Series. *Current Clinical Pharmacology*, 14(3), 242-2460.

Moghadamnia, A. A., Motallebnejad, M. et Khanian, M. (2009). The efficacy of the bioadhesive patches containing licorice extract in the management of recurrent aphthous stomatitis. *Phytotherapy Research: PTR*, 23(2), 246-250.

Moritz, A. Photo de stock Fleurs de grenade sur branche 78646789. Shutterstock. <https://www.shutterstock.com/fr/image-photo/pomegranate-flowers-on-branch-78646789>, consulté le 03 janvier 2023.

Moschouri, E., Hessler, R., Pittet, V., Velin, D., Conrad, C., Hahnloser, D., Gié, O., Michetti, P., Schoepfer, A. M. et Maillard, M. H. (2017). Mise au point sur la rectocolite ulcéro-hémorragique en 2017. *Revue Médicale Suisse*, 13(572), 1480-1486.

Motamedi, M. R. K. et Golestannejad, Z. (2015). Use of pure nicotine for the treatment of aphthous ulcers. *Dental Research Journal*, 12(2), 197-198.

Nadendla, L. K., Meduri, V., Paramkusam, G. et Pachava, K. R. (2015). Relationship of salivary cortisol and anxiety in recurrent aphthous stomatitis. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 19(1), 56-59.

Naito, M., Suzukamo, Y., Wakai, K., Azechi, M., Kaneko, F., Nakayama, T., Hamajima, N. et Fukuhara, S. (2014). One-Year Period Prevalence of Oral Aphthous Ulcers and Oral Health-Related Quality of Life in Patients with Behçet's Disease. *Genetics Research International*, 2014, 930348.

Najafi, S., Mohammadzadeh, M., Zahedi, A., Heidari, M. et Rezaei, N. (2018). Association of Serotonin Transporter Gene Polymorphism with Recurrent Aphthous Stomatitis. *Avicenna Journal of Medical Biotechnology*, 10(1), 56-60.

Nirmala, M., Smitha, S. G. et Kamath, G. J. (2019). A Study to Assess The Efficacy of Local Application of Oral Probiotic in Treating Recurrent Aphthous Ulcer and Oral Candidiasis. *Indian Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery*, 71(Suppl 1), 113-117.

Ofluoglu, D., Ergun, S., Warnakulasuriya, S., Namdar-Pekiner, F. et Tanyeri, H. (2017). 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(2), e159-e166.

Oh, J., Lee, J.-W., Chung, K. B., Bang, D. et Kim, D.-Y. (2022). Safety, Efficacy, and Drug Survival of Colchicine in Recurrent Aphthous Stomatitis in a Real-World Setting. *Annals of Dermatology*, 34(1), 22-27.

Olive, D., Thi, S. le, Xerri, L., Hirsch, I. et Nunès, J. A. (2011). Rôle de CTLA-4 dans la cosignalisation négative du système immunitaire. *médecine/sciences*, 27(10), 842-849.

OMEDIT Normandie. FICHE CONSEIL Professionnel Levamisole.

<https://www.omedit-normandie.fr/media-files/17154/elmisol-fiche-conseil-professionnel.pdf>, consulté le 10 juin 2022.

- Ossama, M., Lamie, C., Tarek, M., Wagdy, H. A., Attia, D. A. et Elmazar, M. M. (2020). Management of recurrent aphthous ulcers exploiting polymer-based Muco-adhesive sponges: in-vitro and in-vivo evaluation. *Drug Delivery*, 28(1), 87-99.
- Ossorio-García, L., Jiménez-Gallo, D., de la Varga-Martínez, R. et Linares-Barrios, M. (2018). Lenalidomide for treatment of recurrent oral aphthae in Adamantiades-Behçet's disease. *JDDG: Journal Der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*, 16(8), 1029-1031.
- Owlia, M. B., Mirzadeh, M. et Mehrpoor, G. (2020). Penicillin in oral aphthosis, new insight for an old drug: A randomized, double-blind, controlled clinical trial. *Journal of Research in Medical Sciences: The Official Journal of Isfahan University of Medical Sciences*, 25, 95.
- Özler, G. S. (2014). Zinc deficiency in patients with recurrent aphthous stomatitis: a pilot study. *The Journal of Laryngology & Otology*, 128(6), 531-533.
- Padhan, P. et Maikap, D. (2022). Recalcitrant, recurrent aphthous stomatitis treated successfully with tofacitinib. *Clinical and Experimental Dermatology*, 47(2), 447-448.
- Pandharipande, R., Chandak, R., Sathawane, R., Lanjekar, A., Gaikwad, R., Khandelwal, V. et Kurawar, K. (2019). To Evaluate Efficiency of Curcumin and Honey in Patients with Recurrent Aphthous Stomatitis: A Randomized Clinical Controlled Trial, (12), 8.
- Pedersen, A. M. L., Bukkehave, K. H., Bennett, E. P. et Twetman, S. (2020). Effect of Lozenges Containing *Lactobacillus reuteri* on the Severity of Recurrent Aphthous Ulcers: a Pilot Study. *Probiotics and Antimicrobial Proteins*, 12(3), 819-823.
- Pekiner, F. N., Alatli, C., Özbayrak, S. et Sinanoğlu, A. (2013). Triester glycerol oxide in the treatment of recurrent aphthous stomatitis: A cytological investigation. *The Pain Clinic*.
- Prajapat, J., Prajapat, R., Khanagar, S. B., Vishwanathaiah, S., Naik, S., Jhugroo, C. et Devang Divakar, D. (2021). Combination of Levamisole with Prednisone in

Treating Recurrent Major Aphthous Ulcer in a Young Boy: A Case Report. *Clinics and Practice*, 11(2), 250-256.

Preshaw, P. M., Grainger, P., Bradshaw, M. H., Mohammad, A. R., Powala, C. V. et Nolan, A. (2007). Subantimicrobial dose doxycycline in the treatment of recurrent oral aphthous ulceration: a pilot study. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 36(4), 236-240.

Rabineau, D., Dupont, J.-M. et Plateaux, P. Développement des organes des sens. http://campus.cerimes.fr/histologie-et-embryologie-medicales/enseignement/embryo_16/site/html/2.html, consulté le 5 mars 2022.

Raeesi, V., arbabi-kalati, F., Akbari, N. et Hamishehkar, H. (2015). Comparison effectiveness of the bioadhesive paste containing licorice 5% with bioadhesive paste without drug in the management of recurrent aphthous stomatitis. *Acta Medica Mediterranea*, 31, 1331-1335.

Rahmani, F., Moghadamnia, A. A., Kazemi, S., Shirzad, A. et Motalebnejad, M. (2018). Effect of 0.5% Chitosan mouthwash on recurrent aphthous stomatitis: a randomized double-blind crossover clinical trial. *Electronic Physician*, 10(6), 6912-6919.

Ranganath, S. P. et Pai, A. (2016). Is Optimal Management of Recurrent Aphthous Stomatitis Possible? A Reality Check. *Journal of Clinical and Diagnostic Research: JCDR*, 10(10), ZE08-ZE13.

Revuz, J., Guillaume, J.-C., Janier, M., Hans, P., Marchand, C., Souteyrand, P., Bonnetblanc, J.-M., Claudy, A., Dallac, S., Klene, C., Crickx, B., Sancho-Garnier, H. et Chaumeil, J. C. (1990). Crossover Study of Thalidomide vs Placebo in Severe Recurrent Aphthous Stomatitis. *Archives of Dermatology*, 126(7), 923-927.

Rezaei, F., Aminian, M. et Raygani, A. V. (2017). Evaluation of Salivary Cortisol Changes and Psychological Profiles in Patients with Recurrent Aphthous Stomatitis. *Contemporary Clinical Dentistry*, 8(2), 259-263.

- Riad, A., Kassem, I., Stanek, J., Badrah, M., Klugarova, J. et Klugar, M. (2021). Aphthous stomatitis in COVID-19 patients: Case-series and literature review. *Dermatologic Therapy*, 34(1), e14735.
- Robinson, N. D. et Guitart, J. (2003). Recalcitrant, Recurrent Aphthous Stomatitis Treated With Etanercept. *Archives of Dermatology*, 139(10), 1259-1262.
- Rodríguez-Archilla, A. et Raissouni, T. (2017). Randomized clinical trial of the effectiveness of complementary therapies for recurrent aphthous stomatitis. *Medicina Clínica (English Edition)*, 149(2), 55-60.
- Rzepecki, V., Reynes, J., Le Moing, V., Braquet, P., Faucherre, V., Lohan, L., Morquin, D. et Makinson, A. (2019). Severe HIV-associated aphthous stomatitis treated with etanercept. *Médecine et Maladies Infectieuses*, 49(3), 219-220.
- Saadoun, D. (2019). La maladie de Behçet. *EMC - Traité de Médecine Akos*, 14(2), 1-5.
- Sahin, T., Brygo, A., Delaporte, E. et Ferri, J. (2017). Les manifestations orales de la maladie de Crohn A propos de neuf cas. *SWISS DENTAL JOURNAL*, 127, 643-648.
- Samet, N., Laurent, C., Susarla, S. M. et Samet-Rubinsteen, N. (2007). The effect of bee propolis on recurrent aphthous stomatitis: a pilot study. *Clinical Oral Investigations*, 11(2), 143-147.
- Samson, M., Aubry, F. et Parmentier, M. (1999). Que sont les chimiokines ? *médecine/sciences*, 15(8-9), 966.
- Savage, N. W., Seymour, G. J. et Kruger, B. J. (1986). Expression of Class I and Class II major histocompatibility complex antigens on epithelial cells in recurrent aphthous stomatitis. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 15(4), 191-195.
- Saxen, M. A., Ambrosius, W. T., Rehemtula, A.-K. F., Russell, A. L. et Eckert, G. J. (1997). Sustained relief of oral aphthous ulcer pain from topical diclofenac in hyaluronan: A randomized, double-blind clinical trial. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 84(4), 356-361.

- Seoudi, N., Bergmeier, L. A., Drobniowski, F., Paster, B. et Fortune, F. (2015). The oral mucosal and salivary microbial community of Behçet's syndrome and recurrent aphthous stomatitis. *Journal of Oral Microbiology*, 7, 10.3402/jom.v7.27150.
- Seyyedi, S.-A., Sanatkhani, M., Pakfetrat, A. et Olyaei, P. (2014). The therapeutic effects of chamomilla tincture mouthwash on oral aphthae: A Randomized Clinical Trial. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*, 6(5), e535-e538.
- Shao, Y. et Zhou, H. (2020). 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(7), 739-743.
- Sharda, N., Shashikanth, M. c., Kant, P. et Jain, M. (2014). Levamisole and low-dose prednisolone in the treatment of recurrent aphthous stomatitis. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 43(4), 309-316.
- Sharma, S., Ali, F. M., Saraf, K. et Mudhol, A. (2014). Anti-helminthic drugs in recurrent aphthous stomatitis: A short review. *Journal of Pharmacy & Bioallied Sciences*, 6(2), 65-68.
- Sharma, D., Sharma, A. et Garg, R. (2018). Design, Development and In vitro/Ex vivo Evaluation of Mucoadhesive Buccal Film of Benzydamine Hydrochloride for the Effective Treatment of Aphthous Stomatitis. *Recent Patents on Drug Delivery & Formulation*, 12(4), 277-294.
- Sharquie, K. E., Helmi, R. M. A., Noiami, A. A., Al-Hayani, R. K. et Kadhom, M. A. A. (2013). The therapeutic role of isotretinoin in the management of Behçet's disease: a single-blinded, controlled therapeutic study. *Journal of Drugs in Dermatology: JDD*, 12(4), e68-73.
- Sharquie, K. E., Helmi, R. M., Noaimi, A. A., Kadhom, M. A. A. et Al-Hayani, R. K. (2015). Therapeutic Role of Isotretinoin in the Management of Recurrent Aphthous Stomatitis (Single-Blind Controlled Therapeutic Study). *Journal of Cosmetics, Dermatological Sciences and Applications*, 05(01), 15-21.

Sharquie, K. E., Najim, R. A. et Abu-Raghif, A. R. (2002). Dapsone in Behçet's Disease: A Double-Blind, Placebo-Controlled, Cross-Over Study. *The Journal of Dermatology*, 29(5), 267-279.

Sharquie, K. E., Najim, R. A., Al-Hayani, R. K., Al-Nuaimy, A. A. et Maroof, D. M. (2008). The therapeutic and prophylactic role of oral zinc sulfate in management of recurrent aphthous stomatitis (ras) in comparison with dapsone. *Saudi Medical Journal*, 29(5), 734-738.

Sheila Phillips. 1 Oral embryology, histology and anatomy. <https://pocketdentistry.com/1-oral-embryology-histology-and-anatomy/>, consulté le 16 aout 2021.

Shim, Y., Choi, J.-H., Ahn, H.-J. et Kwon, J.-S. (2012). Effect of sodium lauryl sulfate on recurrent aphthous stomatitis: a randomized controlled clinical trial. *Oral Diseases*, 18(7), 655-660.

Shrivastava, K., Naidu, G., Deshpande, A., Handa, H., Raghuvanshi, V. et Gupta, M. (2018). Comparative evaluation of the efficacy of topical amlexanox 5% oral paste and triamcinolone acetonide 0.1% oral paste in the treatment of Recurrent Aphthous Stomatitis (RAS). *J Indian Acad Oral Med Radiol*, 30, 235-240.

Skaare, A. B., Herlofson, B. B. et Barkvoll, P. (1996). Mouthrinses containing triclosan reduce the incidence of recurrent aphthous ulcers (RAU). *Journal of Clinical Periodontology*, 23(8), 778-781.

Skulason, S., Holbrook, W. P. et Kristmundsdottir, T. (2009). Clinical assessment of the effect of a matrix metalloproteinase inhibitor on aphthous ulcers. *Acta Odontologica Scandinavica*, 67(1), 25-29.

Ślebioda, Z., Szponar, E. et Kowalska, A. (2014). Etiopathogenesis of Recurrent Aphthous Stomatitis and the Role of Immunologic Aspects: Literature Review. *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis*, 62(3), 205-215.

Ślebioda, Z. et Dorocka-Bobkowska, B. (2020). Low-level laser therapy in the treatment of recurrent aphthous stomatitis and oral lichen planus: a literature review. *Advances in Dermatology and Allergology/Postępy Dermatologii i Alergologii*, 37(4), 475-481.

- Slezakova, S., Borilova Linhartova, P., Masopustova, L., Bartova, J., Petanova, J., Kuklinek, P., Fassmann, A., Dusek, L. et Izakovicova Holla, L. (2018). Association of the NOD-like receptor 3 (NLRP3) gene variability with recurrent aphthous stomatitis in the Czech population. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 47(4), 434-439.
- Soltani, R., Saberi, Z., Ghanadian, S. M., Taheri, A. et Entezarhojjat, A. (2022). The effectiveness of olibanum orally disintegrating tablet in the treatment of oral aphthous ulcers: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Journal of Research in Medical Sciences: The Official Journal of Isfahan University of Medical Sciences*, 27, 8.
- Soylu Özler, G. (2014). Silver nitrate cauterization: A treatment option for aphthous stomatitis. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*, 42(5), e281-e283.
- Soylu Özler, G., Okuyucu, Ş. et Akoğlu, E. (2014). The Efficacy of Sucralfate and Chlorhexidine as an Oral Rinse in Patients with Recurrent Aphthous Stomatitis. *Advances in Medicine*, 2014, 986203.
- Squier, C. A. et Kremer, M. J. (2001). Biology of Oral Mucosa and Esophagus. *JNCI Monographs*, 2001(29), 7-15.
- Staines, K. et Greenwood, M. (2015). Aphthous ulcers (recurrent). *BMJ Clinical Evidence*, 2015, 1303.
- Sun, A., Chen, H.-M., Cheng, S.-J., Wang, Y.-P., Chang, J. Y.-F., Wu, Y.-C. et Chiang, C.-P. (2015). 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(4), 300-305.
- Sun, H., Gao, J., Li, D. et Li, B. (2021). Observations on the clinical efficacy of rhaFGF combined with Vitamin B complex for patients with Severe Recurrent Aphthous Ulcer. *Pakistan Journal of Medical Sciences*, 37(7), 2004-2007.
- Tada, H., Fujiwara, N., Tsunematsu, T., Tada, Y., Arakaki, R., Tamaki, N., Ishimaru, N. et Kudo, Y. (2017). Preventive effects of mouthguard use while sleeping on

recurrent aphthous stomatitis: Preliminary interventional study. *Clinical and Experimental Dental Research*, 3(5), 198-203.

Tavangar, A., Aslani, A. et Nikbakht, N. (2019). Comparative Study of Punica granatum Gel and Triadent Oral Paste Effect on Recurrent Aphthous Stomatitis, a Double Blind Clinical Trial. *Journal of Dentistry*, 20(3), 184-189.

Taylor, J., Glenny, A., Walsh, T., Brocklehurst, P., Riley, P., Gorodkin, R. et Pemberton, M. N. (2014). Interventions for managing oral ulcers in Behçet's disease. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2014(9), CD011018.

Tecco, S., Sciara, S., Pantaleo, G., Nota, A., Visone, A., Germani, S., Polizzi, E. et Gherlone, E. F. (2018). The association between minor recurrent aphthous stomatitis (RAS), children's poor oral condition, and underlying negative psychosocial habits and attitudes towards oral hygiene. *BMC Pediatrics*, 18, 136.

Thornhill, M. H., Baccaglioni, L., Theaker, E. et Pemberton, M. N. (2007). A Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled Trial of Pentoxifylline for the Treatment of Recurrent Aphthous Stomatitis. *Archives of Dermatology*, 143(4), 463-470.

Toader, M. P., Esanu, I. M., Taranu, T., Mocanu, M. et Toader, S. (2021). Colchicine in the treatment of refractory aphthous ulcerations: Review of the literature and two case reports. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 21(3), 281.

Tohidinik, H. R., Rodríguez, A., Regueira-Méndez, C. et Takkouche, B. (2021). Sleep quality and risk of recurrent aphthous ulcers: A Spanish cohort study. *Oral Diseases*.

Trinchieri, V., Di Carlo, S., Bossu', M. et Polimeni, A. (2011). Use of Lozenges Containing *Lactobacillus brevis* CD2 in Recurrent Aphthous Stomatitis: A Double-Blind Placebo-Controlled Trial. *Ulcers*, 2011, 1-6.

UNF3S. *Histologie et anatomie de la muqueuse buccale*.

<http://campus.cerimes.fr/media/campus/uvp5/dermatologie/pathologies-de-la-muqueuse-buccale/histoanatomie/histoanatframes.asp>, consulté le 9 juillet 2021.

- Vaillant, L et Samimi, M. (2021). Aphtes et aphtoses, EMC-Chirurgie orale et maxillo-faciale, *Volume 34(22-045-B-10)*, 34(2):1-13.
- Vaillant, Loïc et Samimi, M. (2016). Aphtes et ulcérations buccales. *La Presse Médicale*, 45(2), 215-226.
- Vavricka, S. R., Gubler, M., Gantenbein, C., Spoerri, M., Froehlich, F., Seibold, F., Protic, M., Michetti, P., Straumann, A., Fournier, N., Juillerat, P., Biedermann, L., Zeitz, J., Misselwitz, B., Scharl, M., Heinrich, H., Manser, C. N., Safroneeva, E., Raja Ali, R. A., ... Swiss IBD Cohort Study Group. (2017). Anti-TNF Treatment for Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease in the Swiss IBD Cohort Study. *Inflammatory Bowel Diseases*, 23(7), 1174-1181.
- Victoria, J. M. N., Correia-Silva, J. de F., Pimenta, F. J., Kalapothakis, E. et Gomez, R. S. (2005). Serotonin transporter gene polymorphism (5-HTTLPR) in patients with recurrent aphthous stomatitis. *Journal of Oral Pathology & Medicine: Official Publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology*, 34(8), 494-497.
- VidaHawaii. Photo de stock Aloe Vera plante. 1378875740. Shutterstock.
<https://www.shutterstock.com/fr/image-photo/aloe-vera-planting-1378875740>, consulté le 03 janvier 2023.
- VIDAL. Choline salicylate : substance active à effet thérapeutique.
<https://www.vidal.fr/medicaments/substances/choline-salicylate-958.html>, consulté le 15 juin 2022.
- VIDAL. CURACNE 20 mg caps molle. <https://www.vidal.fr/medicaments/curacne-20-mg-caps-molle-19184.html>
- VIDAL. Diosmectite : substance active à effet thérapeutique.
<https://www.vidal.fr/medicaments/substances/diosmectite-1280.html>, consulté le 01 juillet 2022.
- VIDAL. ELUDRILPERIO 0,20 % sol p bain bouch.
<https://www.vidal.fr/medicaments/eludrilperio-0-20-sol-p-bain-bouch-119688.html>, consulté le 20 juin 2022.

VIDAL. FIVASA 1600 mg cp gastrorésis. <https://www.vidal.fr/medicaments/fivasa-1600-mg-cp-gastroresis-211794.html>, consulté le 20 juin 2022.

VIDAL. IMUREL 50 mg cp pellic. <https://www.vidal.fr/medicaments/imurel-50-mg-cp-pellic-65182.html>, consulté le 08 juin 2022.

VIDAL. LAMPRENE 100 mg caps. <https://www.vidal.fr/medicaments/lamprene-100-mg-caps-9878.html>, consulté le 24 juin 2022.

VIDAL. Pentoxifylline : substance active à effet thérapeutique. <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/pentoxifylline-2700.html>, consulté le 24 juin 2022.

VIDAL. SINGULAIR 10 mg cp pellic. <https://www.vidal.fr/medicaments/singulair-10-mg-cp-pellic-15068.html>, consulté le 23 juin 2022.

VIDAL. SMECTA 3 g pdre p susp buv en sachet orange vanille. <https://www.vidal.fr/medicaments/smecta-3-g-pdre-p-susp-buv-en-sachet-orange-vanille-157282.html>, consulté le 01 juillet 2022.

VIDAL. THALIDOMIDE BMS 50 mg gé. <https://www.vidal.fr/medicaments/thalidomide-bms-50-mg-gel-232185.html>, consulté le 22 juin 2022.

Volkov, I., Rudoy, I., Freud, T., Sardal, G., Naimer, S., Peleg, R. et Press, Y. (2009). Effectiveness of Vitamin B12 in Treating Recurrent Aphthous Stomatitis: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *The Journal of the American Board of Family Medicine*, 22(1), 9-16.

Weber, P. et Pascal, F. (2017). Aphtes et aphtoses. *Traité de médecine AKOS*, 12(3) (Article 1-0270], 1-7.

Weckx, L. L. M., Hirata, C. H. W., Abreu, M. A. M. M. de, Fillizolla, V. C. et Silva, O. M. P. da. (2009). Levamisol não previne lesões de estomatite aftosa

recorrente: um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo. *Revista da Associação Médica Brasileira*, 55, 132-138.

- Wickett, R. R. et Visscher, M. O. (2006). Structure and function of the epidermal barrier. *American Journal of Infection Control*, 34(10, Supplement), S98-S110.
- Wray, D., Graykowski, E. A. et Notkins, A. L. (1981). Role of mucosal injury in initiating recurrent aphthous stomatitis. *British Medical Journal (Clinical research ed.)*, 283(6306), 1569-1570.
- Wróblewska, K. B., Plewa, S., Dereziński, P. et Muszalska-Kolos, I. (2019). Choline Salicylate Analysis: Chemical Stability and Degradation Product Identification. *Molecules*, 25(1), 51.
- Wu, J., Chen, Z.-P., Shang, A.-Q., Wang, W.-W., Chen, Z.-N., Tao, Y.-J., Zhou, Y. et Wang, W.-X. (2017). Systemic bioinformatics analysis of recurrent aphthous stomatitis gene expression profiles. *Oncotarget*, 8(67), 111064-111072.
- Wu, Y.-C., Wu, Y.-H., Wang, Y.-P., Chang, J. Y.-F., Chen, H.-M. et Sun, A. (2017). Antigastric parietal cell and antithyroid autoantibodies in patients with recurrent aphthous stomatitis. *Journal of the Formosan Medical Association*, 116(1), 4-9.
- Xiang, H., Cheng, D., Guo, H., Wang, Y., Jia, Z. et Gao, Q. (2020). Relationships of interleukin-17 polymorphisms with recurrent aphthous ulcer risk in a Han Chinese population. *The Journal of International Medical Research*, 48(12), 0300060520976833.
- Xu, K., Zhou, C., Huang, F., Duan, N., Wang, Y., Zheng, L., Wang, X. et Wang, W. (2021). Relationship between dietary factors and recurrent aphthous stomatitis in China: a cross-sectional study. *The Journal of International Medical Research*, 49(5), 03000605211017724.
- Yang, Z., Cui, Q., An, R., Wang, J., Song, X., Shen, Y., Wang, M. et Xu, H. (2020). Comparison of microbiomes in ulcerative and normal mucosa of recurrent aphthous stomatitis (RAS)-affected patients. *BMC Oral Health*, 20, 128.

Yarom, N., Zelig, K., Epstein, J. B. et Gorsky, M. (2017). 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(6), 675-679.

Yarrbush. Photo de stock Fleurs de myrte ou de Myrtus 1797582652. Shutterstock. <https://www.shutterstock.com/fr/image-photo/flowers-myrtle-myrtus-communis-close-on-1797582652>, consulté le 03 janvier 2023.

Yasui, K., Kurata, T., Yashiro, M., Tsuge, M., Ohtsuki, S. et Morishima, T. (2010). The effect of ascorbate on minor recurrent aphthous stomatitis. *Acta Paediatrica* (Oslo, Norway: 1992), 99(3), 442-445.

Yavuz, C., Kurku, H. et Neşelioğlu, S. (2020). The evaluation of thiol/disulphide homeostasis in recurrent aphthous stomatitis. *Dermatologic Therapy*, 33(6), e14381.

Yousefi, H., Gholami, M., Zoughi, M., Rezaei, N., Chuppani, A., Nikfar, S. et Amoli, M. M. (2022). Role of genetic polymorphisms in recurrent aphthous stomatitis: A systematic review and meta-analysis. *Cytokine*, 153, 155864.

Yuan, H., Qiu, J., Zhang, T., Wu, X., Zhou, J. et Park, S. (2021). Quantitative changes of Veillonella, Streptococcus, and Neisseria in the oral cavity of patients with recurrent aphthous stomatitis: A systematic review and meta-analysis. *Archives of Oral Biology*, 129, 105198.

Zad, M., Flowers, S. A., Bankvall, M., Jontell, M. et Karlsson, N. G. (2015). Salivary mucin MUC7 oligosaccharides in patients with recurrent aphthous stomatitis. *Clinical Oral Investigations*, 19(8), 2147-2152.

Zeljko Radojko. Photo de stock Fleurs de chamomille de Matricaria sur 284489117. Shutterstock. <https://www.shutterstock.com/fr/image-photo/matricaria-chamomilla-flowers-on-meadow-selective-284489117>, consulté le 03 janvier 2023.

Zeng, Q., Shi, X., Yang, J., Yang, M., Zhao, W., Zhao, X., Shi, J. et Zhou, H. (2020). 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(4), 357-364.

Zhang, Z., Zhang, Q., Xue, Y., Chen, G., Wu, Z. et Fang, H. (2019). Serum levels of total antioxidant status, nitric oxide and nitric oxide synthase in minor recurrent aphthous stomatitis patients. *Medicine*, 98(3), e14039.

Zhou, Y., Chen, Q., Meng, W., Jiang, L., Wang, Z., Liu, J., Lin, M., Zhou, H., Chen, X., Zhao, M. et Zeng, X. (2010). 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 Endodontics*, 109(4), 561-566.

Zhu, Z., He, Z., Xie, G., Fan, Y. et Shao, T. (2021). Altered oral microbiota composition associated with recurrent aphthous stomatitis in young females. *Medicine*, 100(10), e24742.

7 Serment de Galien

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

D'exercer dans l'intérêt de la Santé publique ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur mais aussi les règles de l'Honneur, de la Probité et du Désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma Profession.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois méprisé de mes Confrères si je manque à mes engagements.

BAUSSARD julien

Aphte et conseils à l'officine

These Docteur en Pharmacie, Rouen, 2023, 206 pages

RESUME

L'aphte, considéré comme étant une ulcération bénigne de la muqueuse buccale est une pathologie qui se retrouve fréquemment dans la population générale.

Et bien que ce phénomène soit assez commun, il est néanmoins très mal connu par la science médicale du fait de son mécanisme d'action non clairement élucidé, et de son étiologie difficile à discerner.

Souvent bénin, l'aphte peut parfois prendre des proportions importantes selon sa forme, et peut atteindre à la fois l'intégrité physique de la personne due au phénomène d'ulcération, ainsi que son intégrité mentale du fait des douleurs persistantes lorsque celui-ci est récurrent, il est décrit alors sous le nom « d'aphtose » ou de « stomatite aphteuse récurrente ».

L'aphte peut aussi être un symptôme secondaire de certaines pathologies rares et graves et servir de critère diagnostique dans celles-ci.

Une multitude de traitements médicamenteux et non-médicamenteux sont utilisables dans la prévention des récurrences d'aphte ou dans la guérison des lésions actives. En pratique, la stratégie thérapeutique se retrouve différente selon la gravité des ulcères et va posséder une efficacité et tolérance variables selon les cas.

De nombreuses études sont actuellement en cours, afin de caractériser le mécanisme d'action et l'étiologie des aphtes ainsi que pour trouver un traitement sûr et efficace.

Cette thèse a pour but de faire un état des lieux sur les connaissances et les traitements actuels concernant cette pathologie, et d'apporter les connaissances utiles au pharmacien pour la délivrance de conseil préventif et thérapeutique au comptoir.

MOTS CLES : Aphte – ulcère – stomatite aphteuse récurrente – traitement – muqueuse buccale

JURY

Président : M^{me} DUBUS Isabelle, Enseignant-chercheur universitaire

Membres : Mr DAOUPHARS Mikaël, Enseignant-chercheur PAU-PH
M^{me} MALO Delphine, Pharmacien titulaire d'officine

DATE DE SOUTENANCE : 25 janvier 2023