

ANNEE 1998

THESE N° 28 / 1

**ENQUETE CAS-TEMOIN
SUR L'IMPUTABILITE DES MEDICAMENTS
DANS L'APPARITION DES APHTES**



THESE

POUR LE

DIPLOME D'ETAT

DE DOCTEUR EN MEDECINE

présentée et soutenue publiquement le 26 Juin 1998

SCD UNIV.LIMOGES



D 035 100759 6

par

Sandrine REIX

née le 2 août 1971 à Brive-la-Gaillarde (Corrèze)

EXAMINATEURS de la THESE

Monsieur le Professeur BONNETBLANC	PRESIDENT
Monsieur le Professeur BERTIN	JUGE
Monsieur le Professeur SAUVAGE	JUGE
Monsieur le Professeur TREVES	JUGE
Monsieur le Docteur BEDANE	MEMBRE INVITE

UNIVERSITE de LIMOGES
Faculté de Médecine

ANNEE 1998

THESE N° 28

**ENQUETE CAS-TEMOIN
SUR L'IMPUTABILITE DES MEDICAMENTS
DANS L'APPARITION DES APHTES**

THESE

POUR LE

**DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE**

présentée et soutenue publiquement le 26 Juin 1998

par

Sandrine REIX

née le 2 août 1971 à Brive-la-Gaillarde (Corrèze)

EXAMINATEURS de la THESE

Monsieur le Professeur BONNETBLANC	PRESIDENT
Monsieur le Professeur BERTIN	JUGE
Monsieur le Professeur SAUVAGE	JUGE
Monsieur le Professeur TREVES	JUGE
Monsieur le Docteur BEDANE	MEMBRE INVITE

**UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE MEDECINE**

DOYEN DE LA FACULTE: Monsieur le Professeur PIVA Claude

ASSESEURS: Monsieur le Professeur VANDROUX Jean-Claude
Monsieur le Professeur DENIS François

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS:

* C.S = Chef de Service

ADENIS Jean-Paul * (C.S)	OPHTALMOLOGIE
ALAIN Jean-Luc (C.S)	CHIRURGIE INFANTILE
ALDIGIER Jean-Claude	NEPHROLOGIE
ARCHAMBEAUD Françoise (C.S)	MEDECINE INTERNE
ARNAUD Jean-Paul (C.S)	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
BARTHE Dominique	HISTOLOGIE EMBRYOLOGIE CYTOGENETIQUE
BAUDET Jean (C.S)	CLINIQUE OBSTETRICALE ET GYNECOLOGIE
BENSAID Julien (C.S)	CLINIQUE MEDICALE CARDIOLOGIQUE
BERTIN Philippe	THERAPEUTIQUE
BESSEDE Jean-Pierre	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
BONNAUD François (C.S)	PNEUMOLOGIE
BONNETBLANC Jean-Marie (C.S)	DERMATOLOGIE
BORDESSOULE Dominique (C.S)	HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
BOULESTEIX Jean (C.S)	PEDIATRIE
BOUTROS-TONI Fernand	BIostatistique et Informatique Médicale
BRETON Jean-Christian	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
CATANZANO Gilbert	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE
CLAVERE Pierre	RADIOTHERAPIE
CHRISTIDES Constantin	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
COGNE Michel	IMMUNOLOGIE
COLOMBEAU Pierre (C.S)	UROLOGIE
CUBERTAFOND Pierre (C.S)	CLINIQUE DE CHIRURGIE DIGESTIVE
DARDE Marie-Laure (C.S)	PARASITOLOGIE
DE LUMLEY WOODYEAR Lionel (C.S)	PEDIATRIE
DENIS François (C.S)	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
DESCOTTES Bernard (C.S)	ANATOMIE
DUDOGNON Pierre (C.S)	REEDUCATION FONCTIONNELLE
DUMAS Jean-Philippe	UROLOGIE
DUMAS Michel (C.S)	NEUROLOGIE
DUMONT Daniel	MEDECINE DU TRAVAIL
DUPUY Jean-Paul (C.S)	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
FEISS Pierre (C.S)	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
GAINANT Alain	CHIRURGIE DIGESTIVE
GAROUX Roger (C.S)	PEDOPSYCHIATRIE
GASTINNE Hervé (C.S)	REANIMATION MEDICALE
GAY Roger	REANIMATION MEDICALE
HUGON Jacques (C.S)	HISTOLOGIE-EMBRYOLOGIE-CYTOGENETIQUE
LABROUSSE Claude	REEDUCATION FONCTIONNELLE
LABROUSSE François (C.S)	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE
LASKAR Marc (C.S)	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
LAUBIE Bernard (C.S)	ENDOCRINOLOGIE ET MALADIES METABOLIQUES
LEGER Jean-Marie (C.S)	PSYCHIATRIE D'ADULTES
LEROUX-ROBERT Claude (C.S)	NEPHROLOGIE
MABIT Christian	ANATOMIE-CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
MELLONI Boris,	PNEUMOLOGIE
MENIER Robert (C.S)	PHYSIOLOGIE

MERLE Louis
MOREAU Jean-Jacques (C.S)
MOULIES Dominique
NATHAN-DENIZOT Nathalie
PECOUT Claude (C.S)
PERDRISOT Rémy
PILLEGAND Bernard (C.S)
PIVA Claude (C.S)
PRALORAN Vincent (C.S)
RAVON Robert (C.S)
RIGAUD Michel (C.S)
ROUSSEAU Jacques (C.S)
SALLE Jean-Yves
SAUTEREAU Denis
SAUVAGE Jean-Pierre (C.S)
TABASTE Jean-Louis
TREVES Richard
TUBIANA-MATHIEU Nicole (C.S)
VALLAT Jean-Michel
VALLEIX Denis
VANDROUX Jean-Claude (C.S)
VERGNENEGRE Alain
VIDAL Elisabeth (C.S)
VIGNON Philippe
WEINBRECK Pierre (C.S)

PHARMACOLOGIE
NEUROCHIRURGIE
CHIRURGIE INFANTILE
ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE
BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
MEDECINE LEGALE
HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
NEUROCHIRURGIE
BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
MEDECINE PHYSIQUE ET READAPTATION
HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
RHUMATOLOGIE
CANCEROLOGIE
NEUROLOGIE
ANATOMIE
BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
EPIDEMIOLOGIE-ECONOMIE DE LA SANTE-PREVENTION
MEDECINE INTERNE
REANIMATION MEDICALE
MALADIES INFECTIEUSES

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS

BUCHON Daniel

3ème CYCLE DE MEDECINE GENERALE

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE-CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

POMMARET Maryse

A notre Président de Thèse,

Monsieur le Professeur BONNETBLANC Jean-Marie,

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE DERMATOLOGIE
MEDECIN DES HOPITAUX
CHEF DE SERVICE

Vous nous avez fait l'honneur de diriger ce travail et d'accepter la présidence de notre jury. Vous avez veillé à la qualité de notre formation. Soyez remercié pour vos conseils attentifs et judicieux ainsi que pour la disponibilité dont vous avez toujours su faire preuve.

A nos Juges,

Monsieur le Professeur BERTIN Philippe,

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE THERAPEUTIQUE
DOCTEUR EN MEDECINE
DOCTEUR ES SCIENCES
RHUMATOLOGUE DES HOPITAUX

Vous nous avez guidé et instruit lors de nos passages dans le service de rhumatologie. Nous vous remercions d'avoir accepté de juger cette thèse. Veuillez trouver ici l'assurance de notre sincère gratitude.

Monsieur le Professeur SAUVAGE Jean-Pierre,

PROFESSEUR DES UNIVERSITES D'OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
OTO-RHINO-LARYNGOLOGISTE DES HOPITAUX
CHEF DE SERVICE

Vous nous avez fait l'honneur de bien vouloir juger cette thèse. Nous avons pu bénéficier au cours de nos études de la qualité de votre enseignement. Soyez assuré de notre gratitude et notre profond respect.

Monsieur le Professeur TREVES Richard,

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE RHUMATOLOGIE
MEDECIN DES HOPITAUX
CHEF DE SERVICE

Vous nous avez chaleureusement accueilli lors de nos stages dans votre service. Nous vous remercions d' avoir accepté d'être membre de ce jury ainsi que de l'intérêt que vous manifestez à ce travail.

Monsieur le Docteur BEDANE Christophe,

SERVICE DE DERMATOLOGIE
PRATICIEN HOSPITALIER

Sois remercié pour ta présence à cette soutenance. Tu as eu la gentillesse d'apporter ton aide à cette enquête et tu as toujours su être disponible lors de mon passage dans le service de dermatologie.

A Monsieur le Professeur BERNARD Philippe,

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE DERMATOLOGIE
MEDECIN DES HOPITAUX

Nous le remercions pour ses conseils
pertinents lors de l'élaboration du questionnaire.

A Monsieur le Docteur Serge BOULINGUEZ,

Tu es l'initiateur de cette étude. Je te
remercie pour l'aide précieuse que tu m'as
apportée ainsi que pour l'enthousiasme que tu as
manifesté tout au long de ce travail.

Sois assuré de toute ma gratitude.

A Mademoiselle Caroline DEBROCK,

Merci pour la gentillesse avec laquelle tu
m'as apporté tes connaissances pour toute la
partie épidémiologique de cette thèse. En
souvenir de 6 mois mémorables passés à Brive.

Avec toute mon amitié

Je remercie :

-les Docteurs CHAMPION-GAUTHIER R., DELROUS J.L., FAYOL J., GACHOT I., dermatologues à Limoges.

-Le Docteur BONNAFOUX-CLAVERE A., dermatologue à Saint-Yrieix La Perche.

-Le Docteur COMBEAU A., dermatologue à Tulle.

-Les Docteurs CHANTALA A., DUFOUR P., LEGROS C., stomatologues à Limoges.

-Le Docteur LAVERGNE P., stomatologue à Brive-La-Gaillarde.

-Le Docteur PANSIER P. oto-rhino-laryngologiste à Limoges.

Qui nous ont permis d'inclure des cas ainsi que **les internes et médecins du service de dermatologie** du CHRU Dupuytren.

Je remercie également

le personnel et les médecins du service des urgences et du service d'orthopédie-traumatologie du centre hospitalier de Brive-La-Gaillarde pour leur accueil et leur aide dans le cadre de la recherche des témoins.

A mon père,

Mes pensées vont surtout à lui en ce jour
particulier, pour tout ce qu'il m'a apporté.

Cette thèse lui est dédiée.

A ma mère,

Pour son soutien et ses encouragements au
cours de toutes ces années, pour sa patience et sa
compréhension.

Avec tout mon amour.

**A toute ma famille, à mes amis et mes
camarades d'internat,**

Avec toute mon affection.

PLAN

INTRODUCTION

1-RAPPEL SUR LES APHTES BUCCAUX

I-HISTORIQUE

II-EPIDEMIOLOGIE

III-DEFINITION ET DESCRIPTION CLINIQUE

A-DIAGNOSTIC

B-MODE EVOLUTIF

C-CLASSIFICATION ET FORMES CLINIQUES

1-INTRODUCTION

2-LES APHTES VULGAIRES OU MINEURS

3-LES APHTES GEANTS OU MAJEURS

4-LES APHTES MILIAIRES OU HERPETIFORMES

5-LA MALADIE DE BEHCET

IV-HISTOPATHOLOGIE

A-INTRODUCTION

B-RAPPELS HISTOLOGIQUES

C-HISTOPATHOLOGIE DE L'APHTE VULGAIRE

D-HISTOPATHOLOGIE DE L'APHTE GEANT

E-HISTOPATHOLOGIE DE L'APHTE MILIAIRE

F-HISTOPATHOLOGIE DE LA MALADIE DE BEHCET

V-DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

A-DE L'APHTE VULGAIRE

1-LES ULCERATIONS TRAUMATIQUES

2-LES DESORDRES HEMATOLOGIQUES

3-LES MALADIES DU TISSU CONJONCTIF

B-DE L'APHTE GEANT

1-L'EPITHELIOMA SPINO-CELLULAIRE ET AUTRES
TUMEURS MALIGNES DE LA CAVITE BUCCALE

2-LES MALADIES CUTANÉES

3-LES LÉSIONS BUCCALES DE LA SYPHILIS

a-LE CHANCRE SYPHILITIQUE

b-LES PLAQUES MUQUEUSES DE LA SYPHILIS SECONDAIRE

4-LES LÉSIONS BUCCALES ISCHÉMIQUES

C-DE L'APHTÉ MILIAIRE

1-LA PRIMO-INFECTION HERPÉTIQUE

2-L'HERPANGINE

3-LE SYNDROME MAINS-PIEDS-BOUCHE

4-AUTRES MALADIES INFECTIEUSES

VI-FACTEURS ÉTIOLOGIQUES

A-INTRODUCTION

B-FACTEURS GÉNÉTIQUES

C-FACTEURS HORMONAUX

D-FACTEURS PSYCHOLOGIQUES ET STRESS

E-ROLE DES ALIMENTS-THEORIE ALLERGIQUE

F-AGENTS INFECTIEUX

1-BACTERIENS

2-VIRAUX

G-THEORIE IMMUNITAIRE

1-IMMUNITE HUMORALE

2-IMMUNITE CELLULAIRE

H-ASSOCIATION AUX NEUTROPENIES

I-CARENCE NUTRITIONNELLES

J-ROLE DU TABAC

K-FACTEURS TRAUMATIQUES

L-ROLE DES TOXIQUES

M-ROLE DES MEDICAMENTS

1-RAPPELS SUR LES REACTIONS MEDICAMENTEUSES

BUCCALES

2-LES APHTES INDUITS PAR LES MEDICAMENTS : REVUE
DE LA LITTERATURE

a-MEDICAMENTS UTILISES COMME ANTI-
INFLAMMATOIRES EN RHUMATOLOGIE

b-MEDICAMENTS UTILISES EN PATHOLOGIE
CARDIOVASCULAIRE

c-MEDICAMENTS UTILISES COMME ANTI-INFECTIEUX

d-MEDICAMENTS UTILISES EN NEUROPSYCHIATRIE

e-MEDICAMENTS ANTI-NEOPLASIQUES

VII-TRAITEMENT

A-INTRODUCTION

B-REGLES HYGIENO-DIETETIQUES

C-TRAITEMENT DES FACTEURS FAVORISANTS

D-TRAITEMENTS LOCAUX

1-L'ACIDE ACETYLSALICYLIQUE

2-LES ANESTHESIQUES LOCAUX

3-LES ANTIBIOTIQUES LOCAUX

4-LES ANTISEPTIQUES LOCAUX

5-LES CAUSTIQUES LOCAUX

6-LES CORTICOÏDES LOCAUX

7-LE PYRALVEX[®]

8-LE SOLUTE ALCOOLIQUE DE BOROSTYROL

9-LE SUCRALFATE (ULCAR[®])

D-TRAITEMENTS SYSTEMIQUES

1-LES ANTIPALUDEENS DE SYNTHESE

2-LA COLCHICINE

3-LA CORTICOTHERAPIE GENERALE

4-LA DISULONE[®]

5-LES GAMMAGLOBULINES

6-L'IMUDON[®]

7-L'ISOPRINOSINE

8-LE LEVAMISOLE (SOLASKIL[®])

9-LE THALIDOMIDE

10-LA VITAMINE C

2-ENQUETE CAS-TEMOIN APPARIEE

I-DEFINITION DES BUTS

II-PATIENTS ET METHODES

A-NOMBRE DE SUJETS NECESSAIRES

B-CHOIX DES CAS

1-CRITERES D'INCLUSION

2-SOURCES D'INCLUSION

C-CHOIX DES TEMOINS

1-CRITERES D'INCLUSION ET CRITERE D'EXCLUSION

2-SOURCES D'INCLUSION

D-PRESENTATION DU QUESTIONNAIRE

E-DESCRIPTION DES METHODES D'ANALYSE
STATISTIQUE

III-RESULTATS

A-INTRODUCTION

B-PRESENTATION DE LA POPULATION DES MALADES

1-EN FONCTION DU SEXE

2-REPARTITION DES MALADES PAR AGE ET PAR SEXE

3-PRESENTATION DES CAS

a-FORMES CLINIQUES

b-FORMES EVOLUTIVES

c-RETENTISSEMENT

4-PRESENTATION DES TEMOINS

C-ETUDE DE L'INFLUENCE DES MEDICAMENTS SUR
L'APPARITION DES APHTES

1-COMPARAISON DU NOMBRE DE MEDICAMENTS PRIS
PAR LES CAS ET LES TEMOINS

2-ETUDE DE L'INFLUENCE DES MEDICAMENTS
PRECEDEMMENT IMPLIQUES DANS L'APPARITION DES APHTES

Anti-inflammatoires non stéroïdiens

Anticoagulants toutes classes confondues

Acide acétylsalicylique

Antifongiques

Inhibiteurs de l'enzyme de conversion

Antidépresseurs

Alpha bloquants

Bêta bloquants

Autres

3-ETUDE DE L'INFLUENCE DE MEDICAMENTS NON
IMPLIQUES PRECEDEMMENT MAIS FREQUEMMENT PRESCRITS

Antalgiques toutes classes confondues

Paracétamol

Dextropropoxyphène

Antibiotiques

Antiépileptiques

Antidiabétiques oraux

Antispasmodiques

Benzodiazépines

Corticoïdes

Diurétiques

Fluidifiants bronchiques

Hypolipémiants

Inhibiteurs calciques

Neuroleptiques

Dérivés nitrés

Veinotoniques

Oestro-progestatifs

D-COMPARAISON DU NIVEAU D'ETUDE DES CAS ET
DES TEMOINS

E-COMPARAISON DU TABAGISME DES CAS ET DES
TEMOINS

F-COMPARAISON DE LA CONSOMMATION D'ALCOOL
DES CAS ET DES TEMOINS

G-COMPARAISON DE LA CONSOMMATION DE
BONBONS DES CAS ET DES TEMOINS

H-COMPARAISON DU NIVEAU DE STRESS DES CAS ET
DES TEMOINS

I-ETUDE DE L'ASSOCIATION AVEC CERTAINS
ANTECEDENTS

1-ANTECEDENTS DE MALADIE DIGESTIVE CHRONIQUE

2-ETUDE DE L'INFLUENCE DE LA MENOPAUSE

IV-DISCUSSION

CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION

L'aphtose buccale est une pathologie dont les mécanismes étiologiques sont encore mal connus. L'imputabilité des médicaments dans leur apparition est une entité assez mal connue semble-t-il. Dans la plupart des revues consacrées aux facteurs favorisant des aphtes, les médicaments n'apparaissent pas. Pourtant comme nous le verrons ultérieurement, plusieurs cas d'aphtes directement induits par des médicaments ont été rapportés.

S'inspirant d'une enquête cas-témoin publiée en 1996 sur les médicaments associés à la pemphigoïde bulleuse, nous avons décidé de réaliser une enquête cas-témoin pour étudier l'association aphtes-médicaments, ce qui n'avait jamais été réalisé jusqu'ici à notre connaissance (1).

Après un rappel sur les aphtes buccaux, nous aborderons l'étude portant sur 55 cas. Au-delà de ces premiers résultats, des malades continuent actuellement à être inclus afin d'augmenter la taille de l'échantillon et la puissance des tests.

Ce travail a fait l'objet d'une présentation orale au 3rd International Congress on Cutaneous Adverse Drug Reactions (ADR) à Bamberg, le 5 mai 1998 (REIX S., BOULINGUEZ S., DEBROCK C., BEDANE C., BONNETBLANC J.M.- Drug-induced recurrent aphthous mouth ulcers).

1-RAPPELS SUR LES APHTES BUCCAUX

I-HISTORIQUE

L'aphte tire son nom de l'impression subjective de brûlure qu'il entraîne, en effet le terme dérive du mot grec "απτειν" qui signifie brûler. Il fut utilisé pour la première fois par Hippocrate dans le chapitre 7 du livre III de l'*Epidémion* où il signalait des "ulcérations aphteuses de la bouche présentes au cours des fièvres". Il semblerait également que Shakespeare ait évoqué cette affection dans *The Winter's Tale* et *Romeo and Juliet*. Mais c'est seulement en 1888 que Mikulicz et Kümmel firent la première description clinique.

C'est Neumann qui le premier, en 1895, décrivit l'association d'aphtes buccaux et génitaux. De nombreux auteurs anglo-saxons tels que Jacobi en 1894 et Sibley en 1899 insistèrent sur l'association fréquente de troubles nerveux ou mentaux avec les aphtes. Puis de nombreuses publications rapportèrent des affections diverses dont le lien ne fut découvert qu'ultérieurement: iritis récidivant associé à des ulcérations buccales, génitales et cutanées en 1931, aphtes bucco-génitaux récidivants avec des thromboses veineuses superficielles et rétiniennes en 1934, un iritis à hypopion associé à des ulcérations bucco-génitales, une phlébite et une hydarthrose des genoux en 1937...etc. C'est un dermatologue turc du nom de Behçet en 1937, puis Touraine en 1941 qui firent le lien entre ces différentes manifestations relevant d'une même affection fondée sur une triade associant aphtes buccaux, aphtes génitaux et manifestations oculaires et qui sera appelée plus tard maladie de Behçet (35).

II-EPIDEMIOLOGIE

Les auteurs s'accordent pour dire que les aphtes constituent une pathologie des plus habituelles. Pourtant dans les différentes références qui existent à ce sujet il apparaît difficile d'évaluer avec précision leur fréquence. Pour les aphtoses récurrentes, on rapporte des chiffres atteignant 20 % de la population générale avec des incidences encore plus importantes dans certaines classes socioprofessionnelles élevées, chez les écoliers et les étudiants ou encore chez le personnel militaire (5, 17, 20, 32). Dans une revue dentaire en 1988, on considérait que 55 % des personnes entre 20 et 30 ans présentaient épisodiquement une telle lésion (15). La maladie de Behçet, elle, reste rare.

En ce qui concerne le sex ratio, il semblerait qu'il existe une très légère prédominance féminine qui serait plus marquée pour une forme clinique en particulier: l'aphtose miliaire avec un ratio de 2,6:1 (20, 35). La maladie de Behçet, au contraire, est 4 fois plus fréquente chez l'homme.

Parfois on peut noter pour certains malades une prédisposition familiale (15).

III-DEFINITION ET DESCRIPTION CLINIQUE

A-DIAGNOSTIC

Le diagnostic d'aphte est avant tout clinique. Classiquement, il s'agit d'une ulcération douloureuse arrondie à bordure régulière (à "l'emporte-pièce"), érythémateuse et à fond jaune fibrineux prenant

l'aspect typique dit "de beurre frais", la muqueuse autour est oedématisée mais non indurée. On ne retrouve pas d'adénopathie satellite, l'état général du patient n'est pas altéré à son début et il n'est pas fébrile. L'ulcération est le plus souvent précédée d'une période pendant laquelle le patient ressent des picotements ou une brûlure, puis apparaît une macule érythémateuse qui secondairement se creuse.

Les localisations sont variables puisqu'un aphte peut toucher n'importe quelle partie de la muqueuse buccale, on peut citer par ordre de fréquence: la muqueuse labiale, la muqueuse jugale, les bords et la face inférieure de la langue, le fond des culs de sac vestibulaires, les gencives, le plancher buccal, le palais dur, le voile et les piliers amygdaliens (5).

B-MODE EVOLUTIF

L'évolution se fait vers la disparition de l'ulcération en une à deux semaines voire trois semaines pour les éléments de plus grande taille et le plus souvent sans séquelle, la muqueuse buccale retrouvant son intégrité antérieure. L'aphtose commune se caractérise par des poussées plus ou moins espacées, les aphtes sont de petite taille et il n'existe pas de retentissement sur l'état général du patient. Cependant, quand les poussées sont beaucoup plus rapprochées, voire subintrantes, on ne parle plus d'aphte commun mais d'aphtose récidivante.

C-CLASSIFICATION ET FORMES CLINIQUES

1-INTRODUCTION

On classe généralement les aphtoses en trois formes cliniques que l'on différencie par leur aspect clinique mais aussi évolutif et pronostique. Nous aborderons tour à tour les aphtes vulgaires ou mineurs, les aphtes géants ou majeurs et les aphtes miliaires ou herpétiformes. Enfin, nous traiterons la maladie de Behçet qui constitue une entité particulière.

2-LES APHTES VULGAIRES OU MINEURS

Ils constituent la forme clinique de loin la plus fréquente puisqu'elle concerne 80 % des patients souffrant d'aphtose récidivante (35).

Les aphtes vulgaires mesurent de 2 à 10 mm de diamètre, ils ont une forme ronde ou ovale et ne confluent pas. On retrouve généralement 1 à 10 éléments le plus souvent sur la muqueuse labiale, jugale ou le plancher de la bouche; plus rarement sur le dos de la langue, les gencives ou le palais. La guérison s'effectue en 1 à 3 semaines sans cicatrice (32).

3-LES APHTES GEANTS OU MAJEURS

Environ 10 % des patients porteurs d'aphtose récidivante manifestent une forme beaucoup plus sévère encore appelée maladie de Sutton (35). Comme les aphtes vulgaires, ils débutent souvent durant l'enfance ou l'adolescence et durent parfois toute la vie.



Aphte mineur
de la muqueuse labiale



Aphte mineur
du bord latéral de la langue

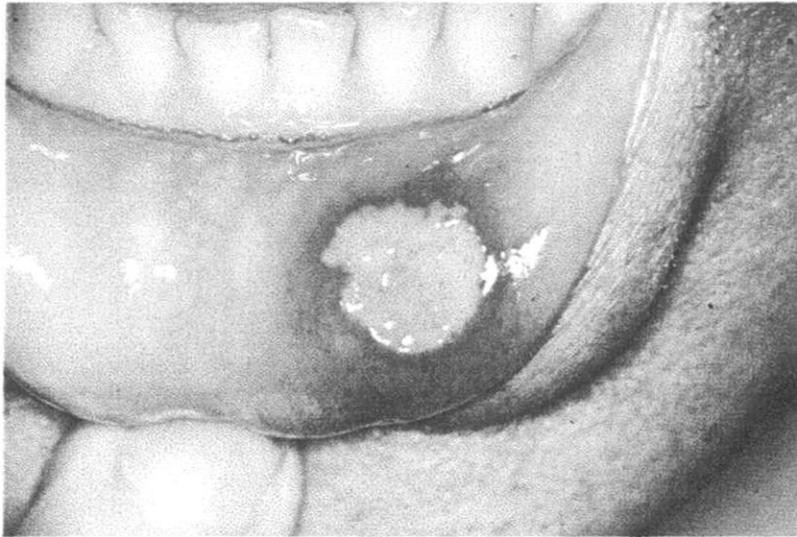
Les ulcérations qui sont fréquemment irrégulières, jamais confluentes mesurent plus de 10 mm et quelquefois jusqu'à 50 mm de diamètre. Ils sont le plus souvent solitaires mais on peut dénombrer parfois jusqu'à 6 lésions en même temps, ils siègent sur n'importe quel point des muqueuses bucco-laryngo-pharyngées. Les aphtes majeurs sont volontiers plus creusants, les bords à pic sont surélevés par l'infiltration et l'œdème généralement très important pouvant parfois prendre une allure néoplasique. Les douleurs décrites sont très importantes et il arrive que le patient se plaigne d'une dysphagie sévère entravant l'alimentation (35).

L'évolution est plus longue que dans les aphtes mineurs, les lésions peuvent persister de plusieurs semaines à plusieurs mois avant de guérir en laissant des cicatrices fibreuses qui deviennent parfois rétractiles et mutilantes (plages fibreuses et dépapillées sur le dos de la langue, synéchies des commissures labiales pouvant entraîner une microstomie avec limitation de l'ouverture de la bouche, encoche ou perforation du voile, amputation de la lchette, etc....) (5, 35).

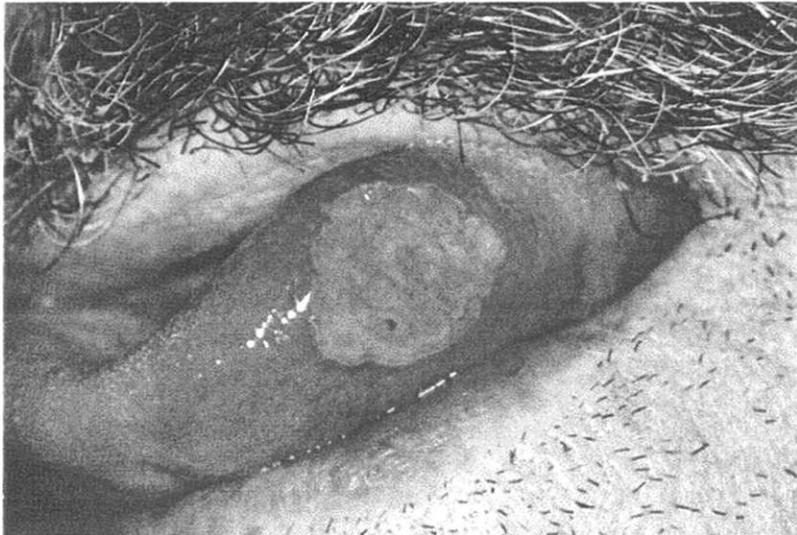
4-LES APHTES HERPETIFORMES OU MILIAIRES

Comme les aphtes géants, ils représentent seulement 10 % des patients porteurs d'aphtose récidivante et apparaissent légèrement plus tard que les autres formes au cours de la troisième décennie avec également une prédominance féminine plus marquée.(32, 35).

Les lésions sont initialement de petite taille, allant d'une tête d'épingle à 2 mm de diamètre, plus planes, non creusantes, non



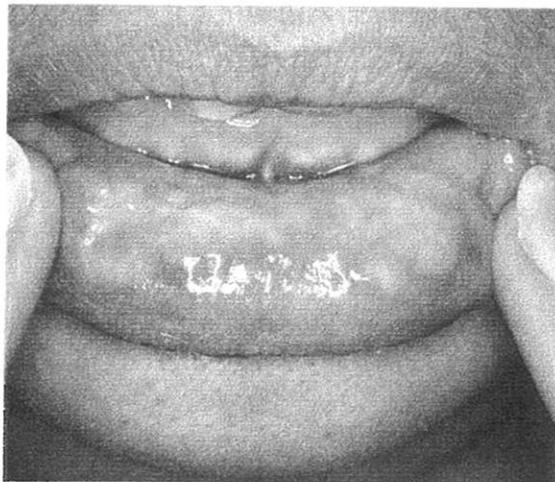
Aphte géant de la lèvre inférieure



Aphte géant de la langue



Aphte géant en voie de cicatrisation



Aphtes géants ayant laissés des cicatrices
au niveau de la lèvre inférieure

infiltrées mais très douloureuses. Les ulcérations qui peuvent être très nombreuses, jusqu'à 100 éléments, sont souvent groupées et ont tendance à confluer pour former des plages érosives sur base érythémateuse à contour polycyclique ou irrégulier. Les aphtes miliaires peuvent apparaître sur n'importe quelle partie de la muqueuse buccale mais il semblerait que la face ventrale de la langue constitue une localisation préférentielle.

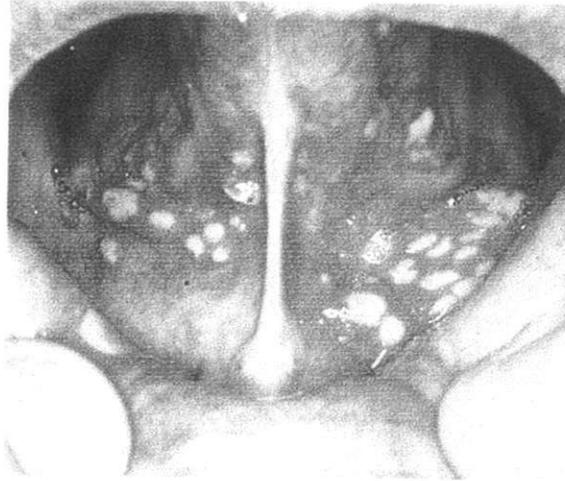
La guérison se fait en 7 à 30 jours et le plus souvent sans séquelle (32).

5-LA MALADIE DE BEHCET (5, 35, 36)

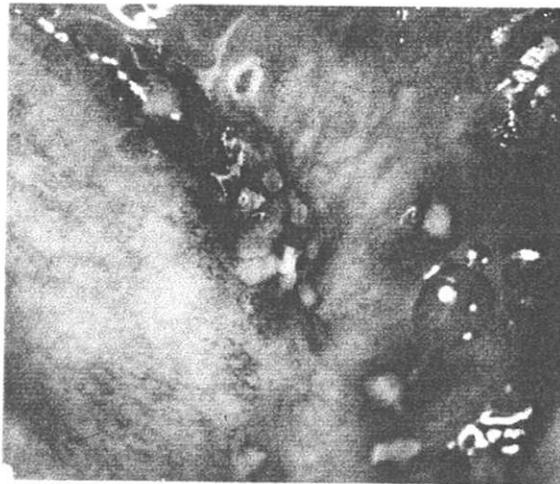
Il s'agit d'une maladie multisystémique complexe de l'adulte jeune (elle débute le plus souvent au cours de la troisième décennie). Il existe un facteur génétique important puisqu'on retrouve la présence d'un groupe HLA B5 dans 50 à 60 % des cas. On note également une prévalence plus élevée chez les patients provenant du pourtour méditerranéen, du Moyen Orient, de la Chine ou encore du Japon.

Le diagnostic de maladie de Behçet est posé sur la présence d'aphtes buccaux récurrents plus de trois fois sur une période de 12 mois (pouvant apparaître sous n'importe laquelle des formes cliniques décrites dans les chapitres précédents) et deux des manifestations suivantes:

-des aphtes génitaux récurrents qui sont inauguraux dans 8 % des cas et se rencontrent plus volontiers chez la femme. Ils sont moins nombreux que les aphtes bucco-pharyngés et



Aphtes herpétiformes
de la face ventrale de la langue



Aphtes herpétiformes:
d'abord punctiformes, ils confluent pour constituer des ulcérations
irrégulières comme ici

souvent encore plus douloureux, ils guérissent moins vite mais les poussées sont généralement moins fréquentes.

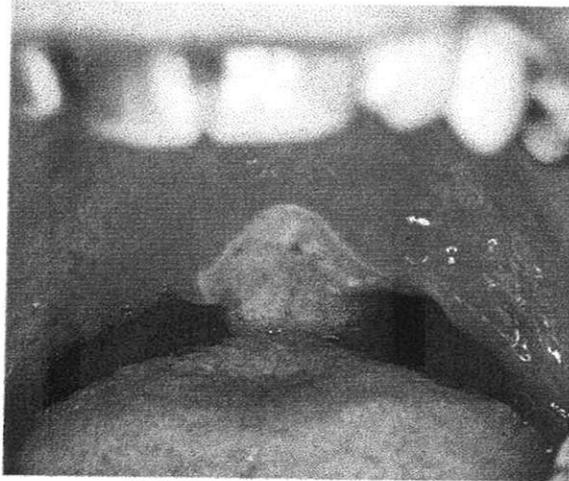
-d'autres lésions cutané-muqueuses : lésions de pseudo-folliculite pouvant s'ulcérer au niveau des régions génitales et péri-anales et pouvant laisser des cicatrices comme les aphtes génitaux, des lésions nodulaires ou papulo-nodulaires, des plages érythémateuses plus ou moins infiltrées siégeant souvent au niveau des extrémités.

-une hyperréactivité cutané-muqueuse constitue également un signe pathognomonique de la maladie de Behçet. Elle est diagnostiquée en mettant en évidence une vasculite après biopsie d'une intra-dermo réaction à l'eau distillée.

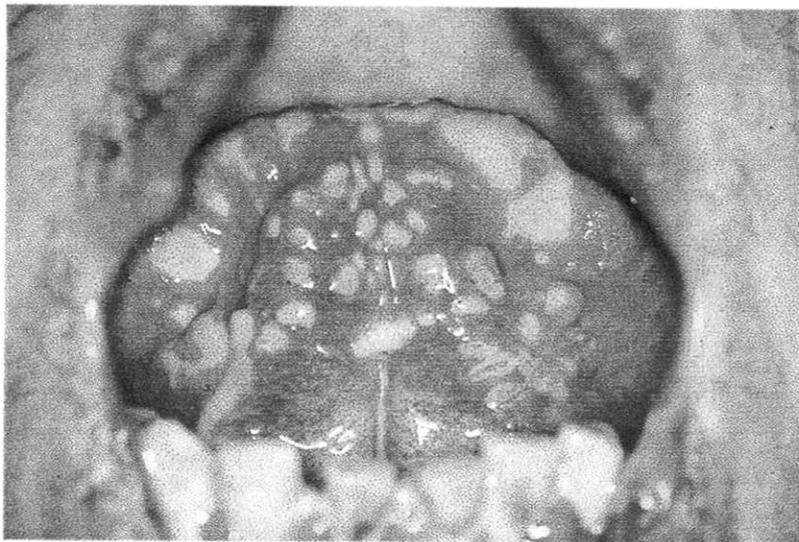
-des lésions oculaires qui sont rarement inaugurales, plus fréquentes et plus sévères chez l'homme. Elles peuvent se manifester par des uvéites antérieures et/ou postérieures avec ou sans hypopion éventuellement associées à une choroïdite, un oedème papillaire ou encore une atrophie optique. On rencontre également des vasculites rétiniennes surtout veineuses, l'atteinte artérielle étant plus rare. Le nerf optique peut être atteint sous la forme d'une papillite antérieure, d'une neuropathie optique rétrobulbaire, d'une ischémie papillaire aiguë ou d'un oedème papillaire bilatéral par hypertension intracrânienne.

D'autres organes peuvent être atteints à des stades plus ou moins avancés de la maladie, ainsi on peut constater des manifestations :

-articulaires qui constitueraient dans 20 % des cas le premier symptôme extramuqueux de la maladie à type d'arthralgies et/ou d'arthrites touchant essentiellement les grosses articulations sous



Aphte géant de la luette
dans le cadre d'une maladie de Behçet



Aphtes multiples de la face ventrale de la langue
de différentes tailles
dans le cadre d'une maladie de Behçet



Aphtes génitaux
dans le cadre de maladies de Behçet



la majorité des cas mais récidivent en intéressant souvent de nouvelles articulations.

-neuro-psychiatriques de mauvais pronostic avec la classique méningo-myélo-encéphalite pouvant revêtir des formes cliniques très diverses, mais aussi des syndromes dépressifs, des syndromes confusionnels pouvant évoluer vers une démence.

-cardio-vasculaires peu fréquentes : thrombophlébites superficielles ou profondes surtout, l'atteinte artérielle étant beaucoup plus rare.

-digestives spécialement chez la femme et le plus souvent mineures : nausées, vomissements, douleurs abdominales, troubles du transit essentiellement à type de diarrhée.

-autres qui restent rares : rénales (une protéinurie, une hématurie ou un syndrome néphrotique) et urogénitales (orchi-épididymites), pulmonaires (infiltrats pulmonaires parfois réticulo-nodulaires avec ou sans pleurésie)...etc.

IV-HISTOPATHOLOGIE

A-INTRODUCTION

Le diagnostic étant avant tout clinique, en pratique l'examen histopathologique n'est fait que très rarement dans les formes atypiques lorsque le clinicien ne peut porter avec certitude le diagnostic d'aphte.

B-RAPPELS HISTOLOGIQUES

Le tube digestif constitue un tube musculaire tapissé à l'intérieur d'un épithélium dont la structure varie à divers niveaux selon sa spécialisation fonctionnelle ; sauf pour quelques variations locales, la structure musculaire est partout identique.

Ainsi, la muqueuse buccale est constituée d'un épithélium de type pavimenteux stratifié non kératinisant. Il en est de même pour la langue à l'exception de sa face dorsale qui souvent en contact avec la voûte palatine est recouverte d'un épithélium stratifié épais kératinisant avec de nombreuses excroissances : les papilles. Ceci dénote une forte spécialisation.

La sous-muqueuse est formée d'un tissu conjonctif dense et contient une quantité variable de glandes salivaires (43).

C-HISTOPATHOLOGIE DE L'APHTE VULGAIRE

Il existe peu de modifications de l'épithélium à la phase prémonitoire. A ce stade, elle montre une spongiose ballonnisante au niveau de certaines cellules supra-basales, ainsi qu'un oedème du chorion sous-jacent infiltré par des cellules lympho-plasmocytaires à disposition péri-capillaire (5).

A la phase d'état :

-les berges de l'aphte sont constituées par un épithélium malpighien, siège d'une spongiose. Il existe parfois une légère infiltration par des cellules inflammatoires, en particulier des

polynucléaires dont l'aspect rappelle celui d'une vasculite leucocytoclasique.

-au centre de la lésion il existe une ischémie responsable de la nécrose : les cellules malpighiennes nécrosées s'éliminent en laissant place à une ulcération dont le fond est recouvert d'un dépôt fibrino-leucocytaire. En effet l'endothélium des vaisseaux capillaires est turgescent allant souvent jusqu'à obstruer la lumière, les parois de ceux-ci sont envahis par l'infiltrat et sont parfois le foyer de plages de nécrose fibrinoïde.

-l'infiltrat est moins dense en périphérie de la lésion, il est riche en cellules lymphocytaires; associé à un oedème et des vaisseaux dilatés, il prend une disposition périvasculaire avec également par endroits un aspect de vasculite (5, 35).

D-HISTOPATHOLOGIE DE L'APHTE GEANT

L'aspect histopathologique de l'aphte géant est analogue à celui de l'aphte vulgaire, l'infiltrat inflammatoire s'étend cependant plus en profondeur.

Sur le plan évolutif, il diffère par le fait qu'il est associé à une fibrose cicatricielle qui devient de plus en plus dense au fur et à mesure que les poussées se succèdent. Elle est ainsi responsable de cicatrices mutilantes en enserrant les fibres musculaires et les glandes salivaires (35).

E-HISTOPATHOLOGIE DE L'APHTE MILIAIRE

De nombreuses ulcérations superficielles inflammatoires parfois très proches les unes des autres interrompent l'épithélium et l'infiltrat tend à former une bande sous-épithéliale continue (35).

F-HISTOPATHOLOGIE DANS LA MALADIE DE BEHCET

Nous rappellerons ici que l'aspect clinique et histopathologique des aphtes de la maladie de Behçet s'apparente à l'une ou l'autre des formes cliniques décrites ci-dessus. Il existe parfois cependant des variations mineures qui ont été décrites, celles-ci seraient seulement liées au degré d'inflammation (35).

V-DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

A-DE L'APHTE VULGAIRE

Pour la plupart des auteurs, il n'existe pas de diagnostic différentiel dans cette forme clinique typique (5). Pour d'autres au contraire, on peut les confondre avec :

1-LES ULCERATIONS TRAUMATIQUES (32, 35, 37)

L'ulcération traumatique survient le plus souvent dans des conditions précises : prothèse mal adaptée ou dents délabrées. Elle guérit rapidement après la suppression de l'agression. Il faut également

parler des brûlures chimiques, électriques ou encore par radiation qui surviennent dans des contextes très particuliers.

2-LES DESORDRES HEMATOLOGIQUES (35, 37)

Les neutropénies favorisent l'apparition d'ulcérations nécrotiques gingivales ou buccales, d'origine bactériennes avec des phénomènes inflammatoires peu marqués ou absents.

3-LES MALADIES DU TISSU CONJONCTIF (35, 37)

Le lupus érythémateux aigu disséminé et le syndrome de Reiter peuvent se traduire par des ulcérations buccales mais leur caractère clinique, les signes d'accompagnement, les lésions cutanéomuqueuses associées et quelques examens complémentaires adaptés permettent d'orienter généralement le diagnostic.

B-DE L'APHTE GEANT

1-L'EPITHELIOMA SPINO-CELLULAIRE ET AUTRES TUMEURS MALIGNES DE LA CAVITE BUCCALE

Compte tenu de sa taille, de son caractère persistant et de l'importance de l'oedème péri-lésionnel, l'aphte géant, surtout s'il est isolé, peut être confondu avec un carcinome épidermoïde.

Compte tenu de sa taille, de son caractère persistant et de l'importance de l'oedème péri-lésionnel, l'aphte géant, surtout s'il est isolé, peut être confondu avec un carcinome épidermoïde.

Au moindre doute, il faut pratiquer une biopsie à la recherche de signes de malignité surtout s'il existe une induration à la palpation, si le fond a un aspect bourgeonnant ou si la lésion a un caractère indolent. D'une façon générale, toutes les tumeurs malignes ulcérautes de la cavité buccale peuvent constituer un diagnostic différentiel d'aphte. (5, 20, 35).



Forme précoce d'un carcinome spino-cellulaire ulcéraute
du bord latéral de la langue

2-LES MALADIES CUTANÉES

Les dermatoses bulleuses étant souvent vues après le stade de bulle intra-buccale, les érosions peuvent être confondues avec

des aphtes. Elles peuvent être témoin d'un érythème polymorphe, d'un pemphigus, d'une toxidermie bulleuse, d'une épidermolyse bulleuse ou encore d'une pemphigoïde cicatricielle. Un examen histologique avec étude immunologique permettra de faire le diagnostic.

Toujours parmi les maladies cutanées, on peut encore citer la maladie à Ig A linéaires, le lichen plan érosif qui peuvent se manifester sous forme d'érosions buccales pouvant passer pour des aphtes (15, 35, 37).



Pemphigus vulgaire : phase post-bulleuse

La bulle initiale laisse la place à une ulcération superficielle irrégulière recouverte d'un exsudat fibrineux

3-LES LÉSIONS BUCCALES DE LA SYPHILIS

a-LE CHANCRE SYPHILITIQUE

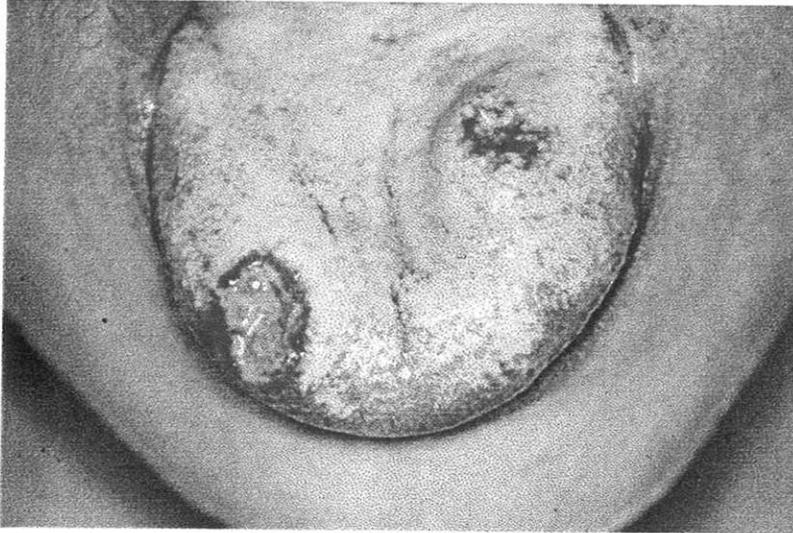
Il s'agit de la lésion primaire de la syphilis acquise, il peut avoir dans 10 % des cas une localisation extra-génitale. Dans sa forme classique, il se présente sous la forme d'une ulcération généralement solitaire, mais des lésions multiples peuvent apparaître simultanément ou se succéder. Cette ulcération, contrairement à l'aphte est indolente, se présente sur un base indurée avec des bords légèrement surélevés et s'accompagne d'une adénopathie satellite. Les localisations préférentielles sont par ordre de fréquence la muqueuse labiale puis la langue, le palais et les régions amygdaliennes. (14, 21)

b-LES PLAQUES MUQUEUSES DE LA SYPHILIS SECONDAIRE

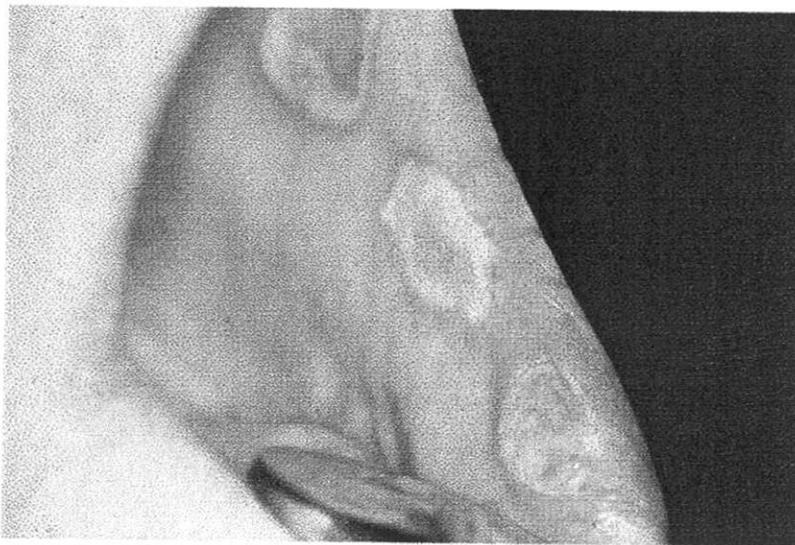
Ce sont les manifestations buccales les plus fréquentes de la syphilis secondaire. Leur aspect est polymorphe, elles peuvent se présenter sous la forme d'ulcérations superficielles indolores recouvertes d'un enduit membraneux blanc-grisâtre et entourées d'un halo rouge. Elles sont en général multiples, siègent habituellement sur la langue, le palais, les amygdales, le versant muqueux des lèvres, les commissures, la muqueuse gingivale et le larynx. La sérologie, alors fortement positive, permet de faire le diagnostic. (14, 21)

4-LES LÉSIONS BUCCALES ISCHEMIQUES

Les lésions linguales de décubitus sont rencontrées chez le sujet âgé et/ou en mauvais état général. Il s'agit d'équivalent d'escarre par ischémie de compression. On peut en rapprocher les lésions



Chancres syphilitiques de la langue



Plaques muqueuses de la syphilis secondaire
de la muqueuse jugale et de la lèvre

secondaires à une nécrose ischémique ou à une morsure pendant une anesthésie locale ou générale. On peut évoquer également les ulcérations buccales secondaires aux nécroses ischémiques dans le cadre des artérites à cellules géantes (35, 37).

C-DE L'APHTE MILIAIRE

1-LA PRIMO-INFECTIION HERPETIQUE

Comme dans le cas des dermatoses bulleuses, le stade érythémato-vésiculeux initial de l'éruption est éphémère et c'est fréquemment au stade suivant que le malade est vu: il présente des érosions arrondies, aux contours micro-polycycliques et recouvertes d'un enduit carminé. Contrairement à l'aphtose miliaire, le patient développe un syndrome général douloureux et fébrile marqué.

Sur le plan topographique, l'herpès se situe plus volontiers sur la muqueuse labiale et rétro-commissurale des lèvres pouvant déborder sur le versant cutané; point important, les gencives, elles, sont toujours respectées.

Au moindre doute, on réalisera un cytodiagnostics qui permettra de faire le diagnostic (5, 15, 20).

2-L'HERPANGINE

Il s'agit là aussi comme l'herpès d'une stomatite virale, due au virus coxsackie du groupe A, qui affecte à la fois les enfants

enfants et les adultes épisodiquement en petites épidémies printanières et automnales. Les douleurs oropharyngées initiales accompagnées de douleurs abdominales, nausées, vomissements sont suivies de l'apparition de petites vésicules situées seulement sur la partie postérieure de la muqueuse buccale (palais mou et piliers amygdaliens) et de l'oropharynx. La guérison de fait en 7 jours (5, 15, 20).

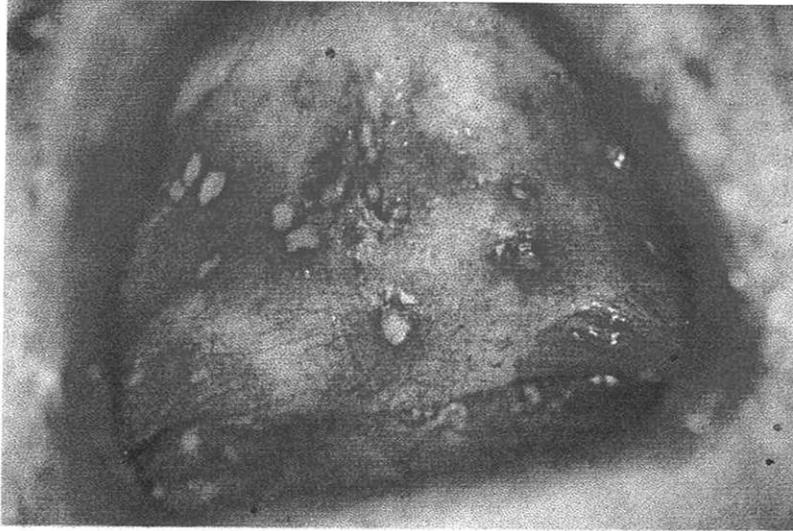
3-LE SYNDROME MAINS-PIEDS-BOUCHE

Comme l'herpangine, il s'agit d'une stomatite causée par un virus coxsackie du groupe A. Mais les lésions buccales sont moins irrégulièrement localisées, elles précèdent parfois les lésions palmaires et plantaires de 24 heures ce qui peut faire la difficulté du diagnostic. La résolution se fait aussi en 7 jours (5, 20, 35).

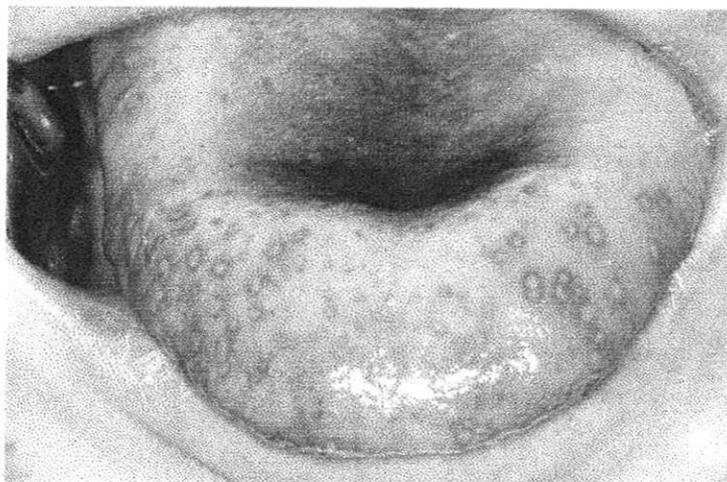


Primo-infection herpétique

Les vésicules dispersées dans la bouche s'effondrent rapidement pour se transformer en petites érosions qui confluent pour former des plages irrégulières et douloureuses, ici au niveau du palais



Nombreuses érosions superficielles du palais
dans le cadre d'une herpangine



Syndrome main-pied-bouche
petites érosions superficielles mais douloureuses de la langue entourées
d'un halo érythémateux inflammatoire

4-AUTRES MALADIES INFECTIEUSES

La varicelle, le zona, la mononucléose infectieuse ou encore l'infection HIV peuvent également constituer un diagnostic différentiel d'aphtose en se manifestant sous forme d'érosions buccales (37).

VI-FACTEURS ETIOLOGIQUES

A-INTRODUCTION

L'étiologie de l'aphte demeure encore aujourd'hui mal définie et obscure mais apparaît être multifactorielle. Il existerait un nombre varié de facteurs prédisposants qui semblent jouer un rôle plus ou moins important suivant les sujets interrogés.

En dépit du large éventail des possibilités étiologiques évoquées au cours des nombreuses études épidémiologiques, aucune théorie convaincante n'a pu être avancée jusqu'ici. Beaucoup d'hypothèses formulées par le passé ont aujourd'hui été abandonnées et la cause véritable demeure toujours inconnue (5, 20, 24).

B-FACTEURS GENETIQUES

On retrouve des antécédents familiaux dans environ un cas sur trois. Ship lors d'une de ses nombreuses études sur le sujet a noté une augmentation importante de l'incidence, de 20 % dans la population

générale à 90 % chez les enfants dont les deux parents sont affectés (20). Les patients ayant des antécédents familiaux importants développeraient des aphtes plus tôt et de façon beaucoup plus sévère. De plus il y aurait une corrélation entre jumeaux homozygotes non retrouvée chez les jumeaux hétérozygotes (32).

Beaucoup de travaux ont montré des associations avec certaines populations HLA mais celles-ci portaient sur un trop faible nombre de patients et étaient le plus souvent non significatives. De plus, les résultats n'ont pas été confirmés par la suite. Lehner et coll. montraient par exemple en 1982 une association plus marquée avec les groupes d'histocompatibilité A2, B12, et DR2 (5). Une étude israélienne en 1992 mettait en évidence une incidence d'aphtose supérieure pour les groupes HLA B51 et Cn7; le groupe HLA B51 était également retrouvé en plus forte proportion chez les malades porteurs de la maladie de Behçet (32, 44).

C-FACTEURS HORMONAUX

La majorité des études montrent une augmentation de la prévalence chez la femme avec pour certains auteurs un sex ratio de 2,6:1 (en particulier dans l'aphtose miliaire), ce qui fait raisonnablement suspecter une influence hormonale.

Certaines femmes ont rapporté une relation entre l'apparition d'aphtes et leur cycle menstruel, en particulier à la phase lutéale (20). En 1984, Ferguson et coll. trouvaient que les aphtes étaient plus fréquents chez les femmes ayant des cycles menstruels irréguliers (16). D'autres ont remarqué une diminution de l'incidence des aphtes au cours de la

grossesse, évoquant là aussi une relation avec le taux de progestérone (32).

Les hormones sexuelles sont connues pour influencer les réponses immunitaires humorales et à médiation cellulaire, elles pourraient ainsi directement affecter la muqueuse buccale. Cependant jamais des récepteurs hormonaux n'ont été identifiés au niveau de cette muqueuse, aussi l'éventuelle pathogénie des hormones sexuelles dans l'apparition des aphtes demeure inconnue (20).

D-FACTEURS PSYCHOLOGIQUES ET STRESS

Le stress semblerait précipiter les poussées. Ship et coll. ont montré une augmentation de l'incidence dans un groupe d'étudiants travaillant leurs examens et une diminution de celle-ci durant les vacances scolaires chez les mêmes étudiants, évoquant ainsi le rôle du stress dans l'apparition des aphtes. Ship décrit également en 1972 des traits de personnalité prédisposants incluant l'anxiété, la rigidité, l'inflexibilité...etc. Cooke de même en 1961, présente les patients souffrant d'aphtose récurrente comme des anxieux et des hypochondriaques (20, 40, 41).

Le stress est connu pour induire des anomalies du système immunitaire, en particulier une baisse du taux de lymphocytes NK ce qui permettrait d'expliquer son influence dans l'apparition de l'aphte (32).

E-ROLE DES ALIMENTS-THEORIE ALLERGIQUE

Une théorie allergique a été évoquée. Des malades relient l'apparition d'aphtes à la prise de certains aliments parmi lesquels on peut citer: noix, noisettes, fraises, framboises, tomates, gruyère, ananas, figues, citron, vinaigre, chocolat, céréales...etc....(5).

Cependant aucune étude contrôlée n'a permis de prouver avec certitude leur rôle étiologique et la revue de la littérature reste une fois de plus très controversée à ce sujet. En 1982, une étude par Eversole et coll. n'a pu démontrer une association entre l'ingestion d'aliments suspectés et l'incidence des aphtes récurrents dans une population d'étudiants d'une école professionnelle (20).

Quelques études ont montré une incidence accrue d'atopiques chez les patients sujets aux aphtes ce qui n'a pas toujours été corroboré par la suite (32). Pour certains, il existerait au niveau de la muqueuse buccale la même hyperréactivité non spécifique qu'au niveau de la peau et les aliments connus pour favoriser l'apparition des aphtes pourraient agir comme histaminogènes, allergènes ou par l'intermédiaire des substances irritantes qu'ils contiendraient. Au cours d'une étude, le pouvoir histaminolibérateur de certains allergènes alimentaires et environnementaux a été testé sur les leucocytes de 60 patients présentant fréquemment des aphtes: chez 38 % des patients, les leucocytes ont libéré de l'histamine en réponse aux allergènes alimentaires mais chez seulement 30 % d'entre eux l'élimination de ces aliments a entraîné une diminution de l'incidence des aphtes. Les exclusions alimentaires n'ont jamais complètement éliminé les symptômes chez aucun des patients (20, 35, 47).

F-AGENTS INFECTIEUX

Il a toujours été tentant d'incriminer un agent microbien comme facteur étiologique de l'aphte. Celui-ci aurait une action pathogène directe ou indirecte par le biais d'un stimulus antigénique entraînant des réactions croisées avec les déterminants antigéniques kératinocytaires.

1-BACTERIENS

Ainsi, les infections bactériennes ont souvent été suspectées. Récemment, il a été mis en évidence une augmentation rapide du taux sérique d'anticorps du *Streptococcus sanguis* de type 2A, suivant la poussée, par rapport à des patients témoins. L'hypothèse émise serait que les antigènes du *Streptococcus sanguis* pourraient avoir une réaction croisée avec la muqueuse buccale, provoquant une réponse lymphoproliférative avec production d'anticorps de type IgM. Les antigènes de germes bactériens pourraient avoir une structure proche de celle de la muqueuse buccale du malade, aussi les lymphocytes T s'attaqueraient en même temps aux deux, de même que les auto-anticorps. Dans un second temps, le même type de constatation a été faite avec le *Streptocoque mitis* (20).

Malheureusement, ces hypothèses n'ont pas été démontrées de façon irréfutable et les résultats de plusieurs études ultérieures sont contradictoires. D'autres pensent que le *Streptocoque sanguis* serait présent au niveau des lésions du fait d'une surinfection bactérienne

secondaire (5, 32, 35). Pour beaucoup, cette hypothèse bactérienne a aujourd'hui été abandonnée.

2-VIRAUX

L' *Herpès simplex virus (HSV)* ainsi que l' *Adénovirus* de type I ont été mis en cause par certains auteurs dans l'apparition des aphtes: par hybridation in situ de l'ARN complémentaire, des fragments de ces virus ont été trouvés de façon anormalement élevée dans les cellules mononuclées circulantes des sujets atteints d'aphtose bucco-pharyngée, surtout lors des poussées. Ceci pourrait expliquer les résultats parfois favorables du traitement par acyclovir, mais il faut rappeler que ceux-ci sont également très inconstants (34).

Pedersen a montré une association significative entre des taux élevés d'anticorps IgM sériques du *virus varicelle zona (VZV)*, du *cytomégalovirus (CMV)* et les épisodes d'aphtose récurrente. Mais ceci pourrait simplement être en rapport avec une stimulation non spécifique du système immunitaire. Ainsi une autre étude réalisée en 1990 par Ogawa et coll. a seulement révélé chez 2 patients sur 30 la présence d'antigènes viraux *HSV 1* et *VZV*; aucun de ces patients n'était positif pour *HSV 2* ou *CMV* (28, 32, 35).

Au cours des infections *HIV*, des aphtes peuvent se développer chez des patients auparavant indemnes de cette affection mais rien ne permet de la relier plus au virus qu'aux anomalies immunitaires qu'il induit.

Dans la maladie de Behçet, des particules "virus-like" ont été également mises en évidence au niveau de plusieurs tissus mais pas de la muqueuse buccale (38).

Une fois de plus, rien n'a permis jusqu'à ce jour de faire la preuve d'une implication virale dans la pathogénie de l'aphte.

G-THEORIE IMMUNITAIRE

1-IMMUNITE HUMORALE

Dans l'aphtose bucco-pharyngée comme dans la maladie de Behçet on constate souvent une augmentation des immunoglobulines (Ig) et des complexes immuns circulants composés d'IgG, IgM, C1q qui semblent secondaires à une discrète augmentation de lymphocytes B et surtout à leur activation polyclonale en rapport avec la diminution de l'activité des lymphocytes T suppresseurs.

Des anticorps dirigés contre la muqueuse buccale sont assez souvent présents composés d'IgM quelque fois d'IgG, leur taux augmente lors des poussées. Comme nous l'avons vu dans le chapitre précédent, il n'a pas été prouvé que ces anticorps soient dirigés contre des antigènes bactériens. En dehors des poussées, les lymphocytes B ne retrouveraient pas une activité tout à fait normale.

Des facteurs humoraux non encore identifiés joueraient un rôle prépondérant dans le phénomène de cytolysse dû à la cytotoxicité cellulaire dépendant des anticorps et du complément (35).

2-IMMUNITE CELLULAIRE

Toutes les études s'accordent pour montrer l'existence d'anomalies des lymphocytes circulants qui évoluent parallèlement à la lésion. Ces anomalies font suspecter le rôle prédominant des lymphocytes dans l'aphtose (32, 35).

Au stade initial, l'infiltrat est composé uniquement de lymphocytes. Ceux-ci subissent une modification dans leur activité et dans leurs rapports entre différentes sous-populations qui évoluent parallèlement à la lésion. Le plus souvent, on note une diminution du nombre des lymphocytes T4 et une légère augmentation des lymphocytes T8 avec un rapport T4/T8 diminué, parfois inférieur à 1. Ces anomalies présentes lors des poussées ne disparaissent pas totalement pendant les rémissions. On observe une intensification de l'activité cytotoxique des lymphocytes T, parfois même en dehors des poussées mais pas toujours de façon significative et celle-ci n'est pas uniquement dirigée contre la muqueuse buccale comme on l'a longtemps supposé. Une étude récente a corroboré ce phénomène *in vitro*, la cytotoxicité pour les cibles kératinocytaires buccales est significativement plus élevée parmi les patients porteurs d'aphtose en poussée que parmi des sujets témoins sains ou ayant des ulcérations buccales post traumatiques. Pendant les accès, l'activité "natural killer" (NK) est réduite car si le nombre des lymphocytes NK est accru, ceux qui sont activés sont peu nombreux (32, 35).

En résumé, on peut dire qu'il existerait une altération de la régulation locale du système immunitaire à médiation cellulaire secondaire à une baisse des lymphocytes T4 qui ont une activité suppressive et qui favoriserait temporairement l'activation et

l'accumulation de certains éléments et plus particulièrement des cellules T cytotoxiques. Il en résulterait une altération localisée de la muqueuse. En faveur de cette théorie dysimmunitaire, il existe également des arguments d'ordre thérapeutique avec l'efficacité de la colchicine et du thalidomide.

H-ASSOCIATION AUX NEUTROPENIES

L'agranulocytose, chez les patients sous chimiothérapie, peut s'accompagner d'aphtes. On peut les rencontrer également au cours des neutropénies cycliques ou des leucémies aiguës (5). Comme pour les lésions buccales associées aux carences nutritionnelles que nous aborderons ensuite, les auteurs sont controversés en ce qui concerne les ulcérations liées aux neutropénies : pour un certain nombre d'entre eux l'absence de polynucléaires neutrophiles dans l'infiltrat qui les accompagne ne permettrait pas de les assimiler à des aphtes (35).

I-CARENES NUTRITIONNELLES

Les références concernant la prévalence des déficits nutritionnels dans l'aphtose récurrente sont controversées, parfois des chiffres allant jusqu'à 20 % sont avancés (32). Certains comme Wray et coll. ont rapporté une incidence plus marquée d'aphtes parmi les patients ayant des carences en fer, vitamine B12 ou folates: sur 102 patients qui présentaient une aphtose récurrente et en dehors des poussées, il a recherché des carences. Vingt-trois patients présentaient un déficit en fer, aucun en vitamine B12, 22 en folates et 5 à la fois en fer et en folates. Un

traitement substitutif a apporté une amélioration clinique et une rémission chez 75 % des patients qui ont été suivis pendant une période de 6 ans. Au terme de son enquête, l'auteur recommande de pratiquer un bilan sanguin comprenant numération formule sanguine, dosages sériques du fer, de la vitamine B12 et de l'acide folique devant toute aphtose récurrente (44).

Quelques uns de ces patients apparaissent même polycarencés, on rapporte parfois des déficits en vitamine B1, B2, et B6 ou encore en zinc. Quelques unes de ces carences sont reliées à des problèmes de malabsorption intestinale telles que la maladie coeliaque, la maladie de Crohn, la rectocolite hémorragique ou encore en rapport avec un alcoolisme, une anorexie mentale ou des besoins nutritionnels accrus comme pendant la grossesse ou chez les malades porteurs d'un cancer (5, 21). Une intolérance au gluten aurait ainsi été retrouvée chez 3 % des patients d'une étude suivis initialement pour une aphtose récurrente. (9)

D'autres auteurs comme Olson n'ont au contraire pas retrouvé de différence significative au terme de leurs travaux, de même une large étude menée aux Etats-Unis n'a pas confirmé ces hypothèses en montrant une association très faible entre les deux (32).

Pour quelques auteurs, les lésions buccales secondaires aux déficits nutritionnels et à la malabsorption intestinale sont même différentes cliniquement des aphtes et abusivement assimilées à ceux-ci (35).

J-ROLE DU TABAC

De nombreux travaux ont décrit une association négative entre le tabac et les aphtes. Ainsi dans une large étude suédoise, Axell et

Henricsson rapportent que les fumeurs font moins l'expérience des aphtes que les non fumeurs et les "gros" fumeurs encore moins que les "petits" fumeurs introduisant une notion de dose-dépendance. De plus, certains patients rapportent l'apparition d'aphtes après l'arrêt du tabac et à nouveau le contrôle de l'aphtose lors de la reprise de celui-ci même à un nombre réduit de cigarettes par jour, ce qui conforte l'idée que le tabac puisse jouer un rôle protecteur (1).

Le mécanisme invoqué le plus souvent est que le tabac en entraînant une augmentation de la kératinisation de la muqueuse buccale préviendrait la pénétration des microbes à travers l'épithélium buccal, ce qui s'opposerait également à une réaction immunologique (20).

Bittoun en 1991 a prescrit des tablettes de chewing-gum à la nicotine chez 3 patients non fumeurs qui présentaient des aphtes. Il rend compte d'une guérison rapide pour tous les patients et l'absence d'apparition de nouvelles lésions pendant la période d' 1 mois qu'a duré le traitement par nicotine. Après le sevrage des tablettes, 2 des 3 patients ont récidivé. Cette étude ne portant que sur 3 patients est trop limitée pour être significative, cependant elle suggère qu'un mécanisme autre que l'accroissement de la kératinisation pourrait être impliqué et que la nicotine pourrait exercer un rôle bénéfique. Pourtant cela ne justifie nullement de recommander l'utilisation du tabac ou de la nicotine pour contrôler les aphtes (4, 32).

K-FACTEURS TRAUMATIQUES

Le traumatisme serait un facteur précipitant dans certains cas d'aphtose buccale récurrente. Dans une étude, 38 % d'un groupe de 105

patients associaient un traumatisme mineur au développement des aphtes. Parmi ces traumatismes on peut citer: les manipulations dentaires, les injections, le brossage des dents excessif, les aliments "tranchants", les morsures accidentelles, les appareils dentaires mal adaptés.

En 1981, Wray et coll. ont induit mécaniquement des traumatismes chez 30 patients sujets aux aphtes récurrents et chez 15 patients "sains" (en appliquant un point de suture au niveau de la muqueuse retiré au bout de 24 heures ou une blessure par aiguille hypodermique). Vingt-six lésions muqueuses cliniquement identiques aux aphtes se sont développées chez 13 des patients du 1^{er} groupe. Ces lésions étaient généralement de petite taille et ont guéri très rapidement. Aucune lésion n'est apparue chez les patients du 2^{ème} groupe.

Les auteurs concluent que les traumatismes mécaniques de la muqueuse buccale peuvent provoquer une poussée chez les personnes prédisposées. Mais bien que les traumatismes semblent être un facteur précipitant, la plupart des patients n'ont pu les associer directement à l'apparition de leurs aphtes (5, 20, 32, 45).

L-ROLE DES TOXIQUES

Des agents toxiques tels que le cuivre, les produits organo-chlorés et organo-phosphorés provoquent chez le porc des manifestations évoquant une aphtose et ont été incriminés chez l'humain. Ainsi des taux anormalement élevés de cuivre, de chlore et de phosphore ont parfois été détectés dans les polynucléaires, les cellules endothéliales et les follicules pileux dans la maladie de Behçet (35).

M-ROLE DES MEDICAMENTS

1-RAPPELS SUR LES REACTIONS MEDICAMENTEUSES BUCCALES

Les réactions orales aux médicaments sont légions et ont intéressé de nombreux auteurs. On peut ainsi citer plusieurs manifestations qui peuvent être induites par des médicaments: la stomatite, le lichen plan, l'hypertrophie gingivale, l'érythème polymorphe, la pigmentation gingivale, le pemphigus....etc.

Parmi les médicaments mis en cause on retrouve fréquemment les antibiotiques, les sels d'or, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les salicylés, la D pénicillamine, certains médicaments à visée cardio-vasculaire, les antidépresseurs, les anticonvulsivants, les chimiothérapies anticancéreuses...etc....

Les mécanismes impliqués demeurent le plus souvent inconnus, on évoque parfois l'allergie de contact, une réaction d'irritation, un mécanisme d'hypersensibilité ou encore un mécanisme immunologique.(49)

2-LES APHTES INDUITS PAR LES MEDICAMENTS : REVUE DE LA LITTERATURE

En 1992, Zürcher et Krebs exposent une liste de thérapeutiques susceptibles d'induire des aphtes. Pour chaque grande classe, nous allons faire une revue de la littérature.(50)

a-MEDICAMENTS UTILISES COMME ANTI-INFLAMMATOIRES EN

RHUMATOLOGIE

Au cours d'une étude portant sur 74 patients présentant une polyarthrite rhumatoïde et traités par **sels d'or**, les auteurs rapportent chez 20 patients des effets secondaires à type de réaction cutanéomuqueuse, en particulier des aphtes buccaux qui sont apparus lors de l'initiation du traitement et ont disparu après l'arrêt de celui-ci. De plus, ils trouvent une association entre les réactions cutanéomuqueuses aux sels d'or chez les polyarthritiques et les groupes d'histocompatibilité DR1 et surtout HLA B35. Certaines expressions génomiques favoriseraient donc des effets secondaires cutanéomuqueux aux sels d'or. Cette association ne serait pas retrouvée pour les autres types d'effets secondaires à l'aurothérapie (44). En 1976, dans une revue de stomatologie, Küffer et coll. rapportaient 2 toxidermies buccales sous sels d'or qu'ils dénomment "toxidermies buccales aphtoïdes". Selon les auteurs, il semble impossible cliniquement de différencier les lésions constatées avec des aphtes, si ce n'est l'existence d'un érythème diffus dans le 2^{ème} cas. Or, comme nous l'avons expliqué précédemment, le diagnostic d'aphte est avant tout clinique, il est donc légitime de penser qu'il s'agit bien d'aphtes. De plus, dans les 2 cas, des biopsies des lésions ont été réalisées et l'anatomie pathologique était compatible avec celle de l'aphte. Les sels d'or étaient dans les 2 cas injectés par voie intramusculaire tous les 5 jours. Les lésions buccales sont apparues au bout de la 8^{ème} ou de la 9^{ème} injection et la guérison a été très rapide, en moins d'une semaine sans récurrence à l'arrêt complet et définitif du traitement (21).

Healy en 1995 rapportait un cas d'aphtose bipolaire ne répondant pas aux traitements conventionnels. La patiente consommait des **anti-inflammatoires non stéroïdiens** prescrit pour une polyarthrite. A l'arrêt de ce traitement les aphtes buccaux et génitaux ont guéris et il n'y a pas eu de récurrence (19). Un cas d'aphtose buccale induite par l'acide niflumique a été relaté par Küffer et coll.: la patiente présentait depuis 6 mois une aphtose buccale résistante à tous les traitements et ayant entraîné un amaigrissement de 20 kg dû à une gêne importante à l'alimentation. Elle était traitée depuis 1 an par l'acide niflumique pour une coxarthrose. A l'arrêt de ce seul médicament, une amélioration rapide a été obtenue avec guérison stable par la suite (21). Dans la revue des médicaments de la classe des anti-inflammatoires non stéroïdiens susceptibles d'induire des aphtes, Zürcher et Krebs citent le diclofénac et le naproxène (50).

Un autre produit a beaucoup été utilisé par les rhumatologues et a déjà été impliqué plusieurs fois dans des aphtoses, il s'agit de **la D pénicillamine** qui semble moins largement utilisée aujourd'hui. En 1989, un auteur belge mentionnait l'apparition de "lésions aphtoïdes" buccales mais également oesophagiennes chez une patiente de 52 ans traitée par D pénicillamine depuis 2 ans mais aussi par anti-inflammatoires non stéroïdiens et dextropropoxyphène. L'auteur n'apportait pas de description clinique des lésions dans son exposé. La D pénicillamine était le seul traitement à être stoppé et au bout de 5 semaines, les symptômes ainsi que les lésions avaient totalement disparus (29). Une étude portant sur 259 patients traités par D pénicillamine pour une maladie de Wilson ou une polyarthrite faisait part de l'apparition dans les 6 premiers mois du traitement de 28 cas d'aphtose buccale nécessitant pour certains l'arrêt définitif de la D pénicillamine (22).

Une autre étude plus récente, réalisée sur les complications orales des médicaments utilisés en rhumatologie dans le traitement des arthrites inflammatoires chroniques (sels d'or, D pénicillamine, salazopyrine...) signalait 2 % d'effets secondaires buccaux parmi lesquels de nombreux cas d'ulcérations buccales ayant l'apparence clinique des aphtes. L'incidence la plus élevée concernait le **méthotrexate**. Ces patients étaient comparés à un groupe témoin prenant les mêmes traitements mais ne présentant pas ces effets secondaires et il semblerait qu'un patient était plus susceptible de développer une aphtose médicamenteuse s'il avait déjà des antécédents importants d'aphtes (8).

b-MEDICAMENTS UTILISES EN PATHOLOGIE

CARDIOVASCULAIRE

Parmi les médicaments utilisés en cardiologie, le **captopril**, anti-hypertenseur de la classe des inhibiteurs de l'enzyme de conversion a plusieurs fois été impliqué dans des cas d'aphtose buccale. En 1981, une équipe parisienne citait un cas d'ulcérations buccales dont l'aspect clinique était celui de l'aphte, apparues 4 mois après l'introduction d'un traitement par captopril à la dose de 100 mg par jour et résistantes au traitement habituel des aphtes. Après l'arrêt du captopril une nette amélioration a été noté au bout d'une semaine mais des lésions cicatricielles ont persisté par la suite. D'autres auteurs ont rapporté un cas d'aphtose bipolaire sous captopril chez un homme de 72 ans. Celui-ci a présenté une première poussée d'aphtes buccaux 3 mois après l'introduction du captopril à la dose de 100 mg par jour. Le traitement a alors été stoppé et les lésions ont guéri en 2 semaines. Mais, en raison

d'une détérioration cardiaque, le captopril a dû être rapidement repris à une dose de 450 mg par jour: une importante aphtose bipolaire s'est manifestée au bout de 3 semaines, le traitement a été supprimé et les lésions ont guéri totalement. On peut remarquer que lors de la réintroduction du médicament, le délai d'apparition des aphtes était beaucoup plus court et les lésions plus importantes que lors de la première poussée, ceci pouvait être dû au fait que la posologie était plus forte incluant la notion de dose-dépendance ou que le malade ait été sensibilisé une première fois (11, 26).

Un autre anti-hypertenseur, le **labétolol** de la classe des alpha-bêta bloquants a également été impliqué dans un cas de "stomatite aphtoïde" (28).

Küffer rapporte un cas secondaire à la prise d'un anti-vitamine K, la **phénindione** dérivé de l'indanedione, 2 semaines après le début du traitement. Le patient concerné était déjà sujet aux aphtes mais n'avait jamais eu une éruption aussi étendue et durable (21). Toujours dans la classe des anticoagulants et plus particulièrement des antiagrégants plaquettaires, Zürcher et Krebs mentionnent l'**acide acétylsalicylique** (50).

Plus récemment, plusieurs cas d'aphtoses buccales géantes induites par le **nicorandil** ont été constatés. Il s'agit d'un nouveau traitement de l'angine de poitrine, activateur des canaux potassiques utilisé pour ses propriétés vasodilatatrices. Dans la majorité des cas, les aphtes sont apparus dans un délai de 2 à 6 semaines après l'administration de nicorandil à une posologie importante de 30 à 40 mg par jour. Les lésions étaient de grande taille, évoluaient par poussées et étaient très invalidantes pour le patient, elles entraînaient anorexie et amaigrissement allant jusqu'à 7 kg pour un des sujets. A l'arrêt du

traitement, une amélioration a été ressentie au bout de 15 jours et la guérison s'est faite dans un délai de 1 à 2 mois sans récurrence, le médicament n'a pas été réintroduit. Dans plusieurs cas, d'autres médicaments ont été stoppés en même temps que le nicorandil. Réintroduits par la suite, ils n'ont pas entraîné la réapparition des aphtes. Pour un malade, les aphtes sont apparus après une augmentation de la posologie de 20 mg lors de l'introduction du traitement à 40 mg par jour. Dans ce cas le médicament n'a pu être stoppé en raison d'une grave coronaropathie, la posologie a alors été à nouveau abaissée à 20 mg par jour ce qui a permis la guérison des lésions sans récurrence malgré la poursuite du traitement. Ceci évoque donc la notion de dose-dépendance et de dose seuil puisque les aphtes au nicorandil semblent se développer pour une posologie élevée du médicament et guérissent lorsque cette posologie est abaissée. (6, 12, 33)

C-MEDICAMENTS UTILISES COMME ANTI-INFECTIEUX

Parmi les drogues anti-infectieuses incriminées par Zürcher et Krebs, il faut noter **la griséofulvine**, **l'isoniazide** utilisé surtout comme anti-tuberculeux et **la didéoxycytidine** ou **ddc** antiviral prescrit dans le cadre du SIDA. Une étude portant sur 20 patients traités par ddc constatait pour 2 patients qui présentaient des aphtes lors de l'initiation du traitement, l'augmentation de l'étendue des lésions et pour 5 patients qui étaient indemnes, l'apparition de nouveaux éléments (48). On rapporte aussi des aphtes sous **interféron** utilisé comme antiviral.

d-MEDICAMENTS UTILISES EN NEUROPSYCHIATRIE

Les barbituriques ainsi qu'un antidépresseur largement prescrit, inhibiteur de la recapture de la sérotonine, **la fluoxétine** ont également été cités (50).

e-MEDICAMENTS ANTI-NEOPLASIQUES

Les chimiothérapies anticancéreuses associées ou non à des leucopénies ou agranulocytoses entraînent fréquemment des aphtes. Une étude sur le traitement de patients porteurs de polyglobulie rapportait 3 cas d'aphtoses buccales sur 52 malades traités par hydroxyurée et 1 cas sur 44 malades traités par pipobroman (26, 50).

VII-TRAITEMENT

A-INTRODUCTION

Avant d'envisager un traitement, il faut écarter des lésions systémiques de la maladie de Behçet ou un facteur prédisposant qu'on essaiera d'exclure si possible. Dans 70 % des cas aucun facteur prédisposant sous-jacent n'est retrouvé, on parle alors d'aphtose idiopathique. Un recueil de données d'un centre de stomatologie suggère que la plupart des patients porteurs d'aphtes mineurs ou herpétiformes devraient être traités de façon empirique avant de mettre en route des

examens complémentaires longs et coûteux pour identifier un facteur systémique sous-jacent.

On interrogera également le patient sur les traitements antérieurs qui lui ont été prescrits et leur efficacité respective (20).

B-REGLES HYGIENO-DIETETIQUES

On conseillera au patient une bonne hygiène bucco-dentaire avec un détartrage régulier et la suppression d'éventuelles épines irritatives telles que les caries, les prothèses dentaires mal adaptées et traumatisantes. On fera une inspection des amygdales et du pharynx à la recherche d'un possible foyer infectieux.

Il faut aussi conseiller au malade de supprimer les aliments qui sont susceptibles d'accentuer la douleur: les mets acides, les épices...etc... (5).

C-TRAITEMENT DES FACTEURS FAVORISANTS

Pour les patients dont les aphtes semblent induits par certains aliments, il paraît évident de supprimer ceux-ci.

Les femmes qui présentent des aphtes cataméniaux répondent fréquemment à un traitement contraceptif oral, à climat oestrogénique prédominant pour certaines. Une période de 3 à 6 mois est souvent nécessaire pour apprécier l'efficacité (20).

Bien que les études explorant une relation entre les anticorps viraux et les aphtes aient été non concluantes, Pedersen a récemment

rapporté une diminution de l'incidence des aphtes récurrents dans un groupe de patients recevant de hautes doses d'acyclovir (800 mg) tous les jours pendant un an. D'autres auteurs ont rendu compte de rémissions en utilisant l'interféron alpha, immunomodulateur qui peut avoir des effets sur l'activité virale (32).

Si un déficit vitaminique, ferrique ou en zinc est détecté, il convient de mener une enquête étiologique et de mettre en place une thérapeutique substitutive.

Chez les patients présentant une intolérance au gluten, une amélioration est fréquemment observée sous un régime d'exclusion.

D'autres auteurs ont décrit une baisse de l'incidence et de la sévérité des poussées d'aphtes à la suite de thérapies de réduction du stress (32).

Dans le cadre des aphtoses médicamenteuses, le plus souvent seul l'arrêt du médicament incriminé permettra la guérison complète et définitive si celui-ci n'est pas réintroduit. Cependant, comme nous l'avons vu précédemment pour le nicorandil, il suffit parfois d'une simple diminution de la posologie pour que les aphtes guérissent tout en poursuivant le médicament. Certains traitements peuvent difficilement être interrompus en particulier dans le cadre des chimiothérapies anticancéreuses, d'autant plus si l'aphtose reste modérée. Les traitements préconisés dans l'aphtose "idiopathique" peuvent alors être utiles, surtout les traitements locaux. Enfin certains médecins rapportent l'efficacité possible de l'acide folique dans les aphtoses sous méthotrexate (nous rappelons que ce médicament est par définition un anti-folate), même s'il n'a pas été mis en évidence de carence folique sérique. (5, 20)

D-TRAITEMENTS LOCAUX (5, 38)

1-L'ACIDE ACETYLSALICYLIQUE

L'aspirine peut être utilisée en bains de bouche avant chaque repas à la dose de 250 à 500 mg dissous dans un demi verre d'eau. Elle accorde une anesthésie de contact qui permet généralement au patient de s'alimenter.

2-LES ANESTHESIQUES LOCAUX

La Xylocaïne[®] ou encore la Marcaïne[®] permettent également une bonne anesthésie de contact avant les repas. Cependant leur efficacité est généralement de courte durée.

3-LES ANTIBIOTIQUES LOCAUX

On utilise essentiellement les tétracyclines en bains de bouche. Leur efficacité à long terme n'a pu être prouvée, ils pourraient simplement raccourcir les poussées en évitant les surinfections bactériennes alors qu'une hygiène buccale est difficile à obtenir.

4-LES ANTISEPTIQUES LOCAUX

Comme les antibiotiques locaux, ils visent surtout à raccourcir la durée des poussées en évitant les surinfections bactériennes. On peut citer parmi eux la chlorhexidine en bains de bouche qui altère le goût et ne doit pas être utilisée à moins de 1 ou 2 heures des repas ou encore les collutoires antiseptiques et analgésiques utilisés en pulvérisations locales.

5-LES CAUSTIQUES LOCAUX

Le nitrate d'argent en crayon ou l'acide trichloracétique appliquée au coton-tige, en brûlant la lésion aphteuse, provoquent sa nécrose et entraînent ainsi un bon effet anesthésique local. Mais en pratique, ils ne peuvent être utilisés que sur des aphtes isolés et de taille limitée.

6-LES CORTICOÏDES LOCAUX

La bétaméthasone en tablettes ou le fluocinonide en gel peuvent être utilisés sur des aphtes mineurs. L'efficacité de la bétaméthasone a été démontrée lors d'une étude en double aveugle chez 18 patients sur 20. Dans l'aphtose majeur, on préconise plutôt les corticoïdes en injection locale. Ils peuvent dans les deux cas diminuer l'intensité des symptômes et la durée d'évolution surtout s'ils sont utilisés précocement.

7-LE PYRALVEX®

Il s'agit d'un extrait salicylé et sodé de la rhubarbe qui apporte chez certains patients un soulagement dès la première application. Il est cependant moins utilisé aujourd'hui.

8-LE SOLUTE ALCOOLIQUE DE BOROSTYROL

Il est surtout utilisé par les stomatologistes. Il s'agit d'une solution analgésique antiseptique et cicatrisante qui s'utilise par attouchement avec un coton imbibé.

9-LE SUCRALFATE (ULCAR®)

Il a été suggéré pour contrôler la douleur dans l'aphtose. Les résultats à ce jour ont été décevants bien qu'un rapport récent suggère un bénéfice après deux ans d'utilisation. Le sucralfate semblerait agir en formant une couche protectrice qui recouvre la lésion en commençant par le centre de l'ulcération (32).

E-TRAITEMENTS SYSTEMIQUES

1-LES ANTIPALUDEENS DE SYNTHÈSE

A 100 ou 200 mg / jour pendant 10 à 15 jours, ils semblent uniquement raccourcir la durée des poussées mais aucune étude contrôlée n'a encore été réalisée à ce jour (5).

2-LA COLCHICINE

Utilisée pour la première fois en 1975, elle semble efficace à des doses de 1,2 à 1,8 mg / jour et prescrite seule. Dans une étude portant sur 90 cas d'aphtoses vulgaires, une amélioration était obtenue pour une dose de 1 mg / jour chez un peu moins de la moitié des cas. Dans l'aphtose géante, les résultats sont moins constants. Elle est peu active sur la poussée en cours; de même, l'efficacité à long terme est difficile à apprécier et il existerait dans certains cas un phénomène d'échappement après quelques mois ou années de traitement (34).

Les effets secondaires sont rares à ces doses, les troubles digestifs se voient surtout pour des posologies plus élevées. Les autres manifestations (neuropathies, myopathies et troubles hématologiques) sont encore plus exceptionnelles.

La colchicine pourrait agir sur les polynucléaires en inhibant leur chimiotactisme mais également sur la migration des cellules inflammatoires et la libération des prostaglandines.

3-LA CORTICOTHERAPIE GENERALE

Elle est basée sur la dexaméthasone intraveineuse ou intramusculaire à la posologie de 4 à 16 mg / jour ou encore la prednisone

à 0,5 mg / kg / jour en courte cure souvent associée à une antibiothérapie de couverture. Elle entraîne une disparition des douleurs en 24-48 heures et la régression rapide des lésions. Le traitement doit être stoppé dès que l'évolution favorable devient évidente. Cependant elle ne prévient pas des récurrences et on assiste tôt ou tard à un phénomène d'échappement. De plus, les contre-indications et les nombreux effets secondaires en limitent souvent l'utilisation. D'autres auteurs, au contraire, préconisent un traitement prolongé de plusieurs semaines. Dans le cadre de la maladie de Behçet, elle présente l'intérêt d'agir également sur les signes extra-dermatologiques de l'affection (35).

4-LA DISULONE®

Elle semble avoir un effet suspensif dans une étude réalisée en 1984, mais l'étude en question portait seulement sur 7 malades ce qui reste insuffisant (5).

Il s'agit d'un médicament de la famille des sulfones qui a une activité anti-inflammatoire, les effets secondaires importants (methémoglobinémie, rash, hépatite...) ne rendent pas son maniement facile.

5-LES GAMMAGLOBULINES

Elles ont parfois quelques résultats positifs utilisées en injections intramusculaires de 10 ml / jour. Aucune étude contrôlée n'ayant été effectuée, on connaît mal leur efficacité réelle. Cependant, leur

action semble de courte durée et de plus, il ne faut pas négliger les risques de transmission infectieuse (5).

6-L'IMUDON®

Il s'agit d'un lysat lyophilisé de diverses souches antigéniques de la flore microbienne buccale qui accroît le pouvoir phagocytaire et le taux des immunoglobulines A salivaires. Le patient prend 8 comprimés (cp) / jour pendant une période de 15 jours et doit faire une cure d'entretien à la même dose 3 semaines et 3 mois plus tard. C'est un traitement très bien toléré mais dont l'efficacité n'a jamais pu être confirmée par une étude en double aveugle (5).

7-L'ISOPRINOSINE

Prescrite à la dose de 8 cp / jour pendant 6 jours puis en entretien 5 cp / jour 2 fois par semaine pendant 6 semaines, l'isoprinosine est un immunostimulant qui agit à la fois sur la composante humorale et cellulaire de la réponse immunitaire en stimulant les lymphocytes T et B mais aussi les macrophages, elle potentialise également l'action de certaines lymphokines. Dans une étude ouverte portant sur 40 patients, ce médicament semblerait raccourcir la durée des poussées et diminuer la fréquence des récives. Cependant, une fois de plus, son efficacité n'a pas été prouvée par une étude en double aveugle (5, 14).

8-LE LEVAMISOLE (SOLASKIL®)

Il s'agit d'un immunomodulateur qui semble prometteur à long terme en diminuant le nombre, la durée des ulcérations et en prévenant les récurrences. La posologie utilisée est de 150 mg / jour pendant 2 ou 3 jours tous les 15 jours pendant 3 ou 4 mois. Dans la maladie de Behçet, on aurait noté une efficacité aussi sur les manifestations gastro-intestinales.

Mais il existe des effets secondaires non négligeables avec surtout des risques d'agranulocytose qui en limitent l'emploi et les études contrôlées ont produit des résultats controversés (5, 14).

9-LE THALIDOMIDE

Prescrit pour la première fois dans l'aphtose en 1979, son efficacité est seulement cutanéomuqueuse, il n'a pas d'impact sur les autres manifestations de la maladie de Behçet. Des doses faibles, de 50 à 100 mg / jour suffisent pour obtenir un effet thérapeutique: en 24 à 48 heures la douleur disparaît et la guérison peut être obtenue en quelques jours pour les aphtes vulgaires, en quelques semaines pour les aphtes géants. Après les premiers jours, le traitement peut être poursuivi à posologie réduite, la récurrence est de règle après quelques jours si le malade interrompt le médicament. Une étude a décrit son efficacité dans la prise en charge des aphtes majeurs chez un patient infecté par le VIH.

Les effets secondaires sont malheureusement assez nombreux. Citons la tératogénicité qui a entraîné son retrait du marché en 1962 et qui impose une contraception efficace lorsqu'il est prescrit chez la

femme en âge de procréer. La somnolence est pratiquement constante à partir de 100 mg / jour. Les neuropathies axonales périphériques surtout sensibles imposent un examen électromyographique avant le début du traitement puis tous les 6 mois afin de dépister une éventuelle diminution des potentiels sensitifs infracliniques.

Il pourrait agir en influençant l'activité anti-inflammatoire. C'est un traitement peu coûteux mais dont la prescription reste réservée à certains spécialistes hospitaliers (14, 34, 35).

10-LA VITAMINE C

Utilisée par voie intraveineuse pendant 2 semaines avec parfois un relais per os, elle n'a jamais fait preuve de son efficacité.

F-INDICATIONS THERAPEUTIQUES

Pour des aphtes buccaux peu invalidants à récurrences espacées, le traitement local peut suffire.

Lorsque celui-ci n'est plus suffisant dans les formes vulgaires et miliaires de l'aphtose buccale récidivante, le traitement de première intention est représenté par la colchicine dont l'efficacité sera appréciée après un délai de 2 ou 3 mois. En cas d'échec ou d'efficacité insuffisante, on peut alors avoir recours à la corticothérapie générale ou au thalidomide.

Dans l'aphtose géante, le thalidomide constitue le traitement de choix si le malade est suffisamment compliant. On peut éventuellement avoir recours à la corticothérapie générale à faibles doses...etc.

Comme nous avons pu le voir précédemment, les nombreux médicaments proposés dans le traitement des aphtes ne sont pas toujours dénués de risque. On peut d'ailleurs s'étonner devant la longueur de la liste exposée ce qui traduit qu'aucun des traitements n'est réellement efficace chez tous les malades. On peut supposer qu'il en serait peut-être autrement si on connaissait un peu mieux le mécanisme étiologique de l'aphte.

2-ENQUETE CAS-TEMOIN APPARIEE

I-DEFINITION DES BUTS

Comme nous l'avons vu dans les chapitres précédents, les mécanismes étiologiques des aphtes demeurent mal connus. Cependant, des cas d'aphtes buccaux et génitaux ont été attribués à plusieurs reprises à des traitements médicamenteux. Il est apparu intéressant d'étudier les risques liés à l'exposition à certains médicaments dans l'apparition des aphtes.

Une enquête cas-témoin a donc été mise en place dont l'objectif principal était de comparer la fréquence d'exposition au facteur médicament entre un groupe de "cas" porteurs d'aphtes et un groupe de "témoins" n'ayant pas cette maladie.

Les objectifs secondaires de cette enquête étaient d'examiner les expositions à plusieurs facteurs présentés comme "favorisants" lors d'études précédentes mais de façon plus succincte que l'exposition médicamenteuse.

II-PATIENTS ET METHODES

A-NOMBRE DE SUJETS NECESSAIRES

L'étude épidémiologique effectuée était donc une enquête cas-témoin appariée avec 1 cas pour 2 témoins. Le nombre minimal de sujets nécessaires pour obtenir une puissance du test de 80 % avec un risque d'erreur α de 5 %, un odds ratio à détecter de 2 était de 126 sujets à examiner (126 cas et 252 témoins).

B-CHOIX DES CAS

1-CRITERES D'INCLUSION

Il a tout d'abord fallu avant toute chose définir avec précision les critères d'inclusion des malades. Par définition, un "cas" doit être atteint de la pathologie étudiée. Ici donc, pour être inclus dans l'étude, le malade devait être porteur d'au moins un aphte le jour de l'interrogatoire, diagnostiqué cliniquement par un médecin. Le patient pouvait être interrogé quelque soit la forme clinique de l'aphte (des aphtes) qu'il présentait (aphte vulgaire, géant ou herpétiforme) et quelque soit le mode évolutif de celui-ci (ceux-ci).

2-SOURCES D'INCLUSION

Après un premier contact téléphonique afin d'obtenir leur accord et de présenter les buts de l'enquête, le questionnaire a été envoyé à 34 médecins spécialistes répartis sur l'ensemble du Limousin et ayant différents modes d'exercice, publics et privés auxquels venaient s'ajouter les 3 médecins du service de dermatologie du CHRU Dupuytren qui ont également participé à l'enquête.

La répartition par spécialité était la suivante:

- 19 médecins dermatologues
- 2 médecins oto-rhino-laryngologistes
- 15 médecins stomatologues

Sur l'ensemble des médecins, certains exerçaient seulement en ville, en clinique ou seulement à l'hôpital, d'autres avaient une activité mixte publique et privée.

Tout au long de l'enquête qui s'est déroulée d'août 1997 à mars 1998, les médecins ont été tenu au courant par courrier des avancées de celle-ci et du nombre de malades inclus.

C-CHOIX DES TEMOINS

1-CRITERES D'INCLUSION ET CRITERE D'EXCLUSION

Les témoins interrogés ont été apparié pour le sexe et pour l'âge (l'âge étant apparié avec une marge de plus ou moins 5 ans). Ils venaient consulter ou étaient hospitalisés, le jour de l'inclusion, pour une ou plusieurs des pathologies suivantes:

- tumeur cutanée bénigne
- surveillance de naevus
- carcinome basocellulaire à traitement exclusivement chirurgical
- carcinome spinocellulaire à traitement exclusivement chirurgical
- eczéma aigu récent évoluant depuis moins d'une semaine et n'ayant bénéficié encore d'aucun traitement
- dermatite séborrhéique ne bénéficiant d'aucun traitement

-dermatite atopique en dehors d'un traitement corticoïde local au long cours ou immunosuppresseur

-traumatologie

-syndrome abdominal aigu

Le critère d'exclusion pour un témoin était bien évidemment la présence d'un ou plusieurs aphtes le jour de l'interrogatoire ou l'apparition au cours du mois précédent de lésions buccales et/ou génitales pouvant passer pour des aphtes.

2-SOURCES D'INCLUSION

Le recueil des témoins a été effectué par les médecins et internes du service de dermatologie. Ils ont été recrutés parmi les patients de la consultation externe et les malades hospitalisés dans le même service mais également parmi les patients se présentant au service des urgences chirurgicales et les malades hospitalisés dans le service d'orthopédie-traumatologie du centre hospitalier de Brive-La-Gaillarde.

L'inclusion de chaque témoin s'est faite dans le mois qui a suivi celle du cas auquel il était apparié.

D-PRESENTATION DU QUESTIONNAIRE.

Les cas et les témoins ont répondu à un questionnaire standardisé (cf. annexe A: fiche cas et annexe B: fiche témoin). Pour les cas uniquement, une partie a été rajoutée concernant les caractéristiques cliniques et évolutives de l'aphtose.

La première partie mentionnait le nom de l'investigateur, la date de l'interrogatoire ainsi que les caractéristiques générales du patient. Puis venaient les critères d'inclusion et d'exclusion.

Si le malade répondait aux critères, commençaient alors le questionnaire avec une introduction à lire au patient lui exposant les buts de l'enquête et le déroulement du questionnaire. Celui-ci débutait par une partie concernant le niveau d'étude du patient, certaines habitudes de vie comme le tabagisme, la consommation d'alcool ou de bonbons ainsi qu'une autoévaluation du stress sur une échelle visuelle allant de 0 à 10.

La deuxième partie s'intéressait aux antécédents médicaux du malade en général et plus particulièrement ses antécédents digestifs et hormonaux pour les femmes.

La dernière partie du recueil concernait les prises médicamenteuses du malade, actuelles et au cours du dernier mois, continues et occasionnelles (en dehors d'un éventuel traitement prescrit dans le cadre des aphtes pour les cas). Les informations sur les médicaments étaient obtenues de trois façons successives:

-premièrement, il était demandé au patient de nommer les médicaments qu'il prenait quotidiennement au jour de l'interrogatoire ou qu'il avait pris au cours du mois précédent.

-la deuxième partie de l'interrogatoire médicamenteux était "orientée": on demandait au patient s'il consommait certains médicaments en particulier en lisant une liste de symptômes qui pouvaient avoir conduit à la prescription de ces produits.

-la troisième et dernière partie consistait à recueillir les ordonnances qui avaient éventuellement été prescrites au patient au cours des mois précédents et à noter les médicaments omis dans les deux premières parties de l'interrogatoire. Nous rappelons que seuls les

médicaments consommés au cours du dernier mois devaient être pris en compte.

E-DESCRIPTION DES METHODES D'ANALYSE STATISTIQUE

L'ensemble des données recueillies par l'intermédiaire des fiches standardisées (annexe A et annexe B) a été saisi sur le logiciel Microsoft Excel 5.0 et analysé grâce au logiciel Epi-info 5.01b (Center for diseases control-CDC et Organisation Mondiale de la Santé, version française: Ecole nationale de la Santé Publique, avril 1992), au logiciel Epi-table (Epicentre / CDC, Paris, France) et au logiciel Statview 4.02 (Abacus Concept Inc, USA).

Les statistiques descriptives ont été effectuées par simple dénombrement des cas et des témoins de l'échantillon.

Les comparaisons de fréquence ont fait appel aux tests du chi-2 de Pearson, les comparaisons de moyenne ont été réalisées grâce au test U de Mann-Whitney.

L'analyse de l'association entre les facteurs d'exposition et les aphtes a fait appel au calcul de l'odds ratio apparié et de son intervalle de confiance. Les intervalles de confiance ont été estimés au risque de 5%. Ont été pris en compte les expositions pour lesquelles l'odds ratio était supérieur à 2 et où l'intervalle de confiance ne comprenait pas le chiffre 1 (ou $p < 0,05$) (13).

III-RESULTATS

A-INTRODUCTION

L'enquête s'est déroulée d'août 1997 à mars 1998 et a permis d'inclure 55 cas parmi lesquels 37 femmes et 18 hommes. Chacun a été apparié à 2 témoins soit un total de 110 témoins parmi lesquels 74 femmes et 36 hommes.

B-PRESENTATION DE LA POPULATION DES MALADES

1-EN FONCTION DU SEXE

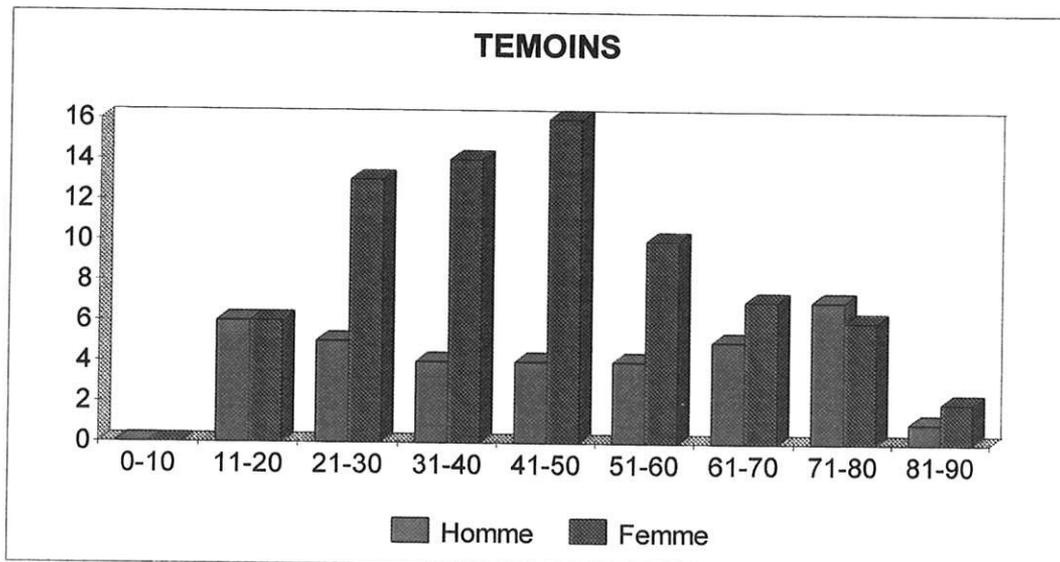
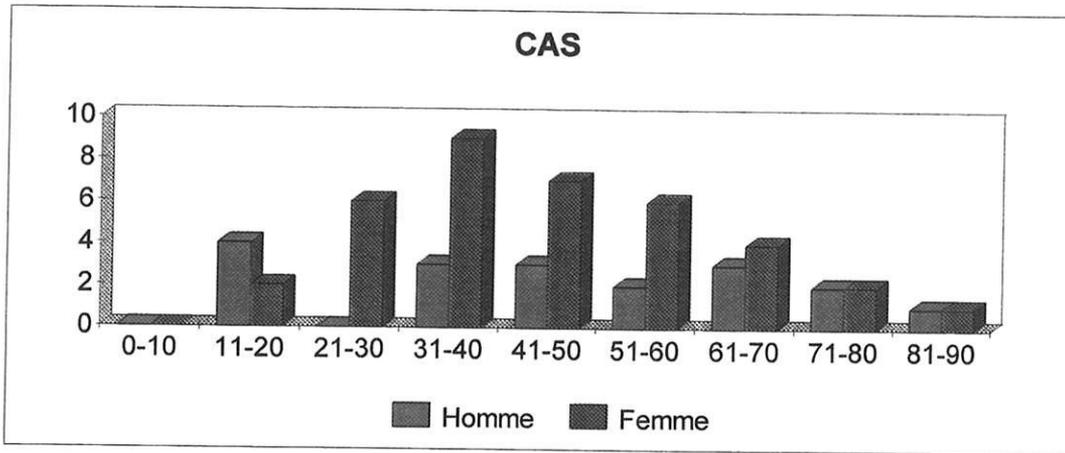
L'**âge moyen des cas** était de **45,8 ans** +/- 19,6 avec des extrêmes allant de 13 à 83 ans.

On dénombrait **18 hommes** soit **32,7 %** dont l'**âge moyen** était **46,7 ans** avec des extrêmes allant de 13 à 82 ans et **37 femmes** soit **67,3 %** dont l'**âge moyen** était **45,0 ans** avec des extrêmes allant de 13 à 83 ans.

L'**âge moyen des témoins** était de **45,6 ans** +/- 19,5 ans avec des extrêmes allant de 13 à 88 ans.

On dénombrait **36 hommes** dont l'**âge moyen** était **47,4 ans** avec des extrêmes allant de 15 à 83 ans et **74 femmes** dont l'**âge moyen** était **44,7 ans** avec des extrêmes allant de 13 à 88 ans.

2-REPARTITION DES MALADES PAR AGE ET PAR SEXE

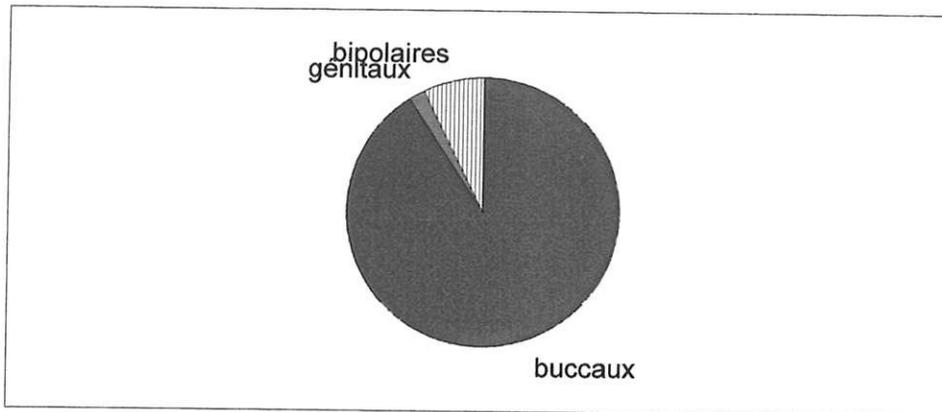


3-PRESENTATION DES CAS

a-FORMES CLINIQUES

Sur les 55 cas, 50 soit **90,9 %** présentaient uniquement des **aphtes buccaux**, 1 cas soit **1,8 %** présentait une **aphtose**

génitale isolée (il s'agissait d'un homme) et 4 cas soit **7,3 %** présentaient une aphtose **bipolaire**.



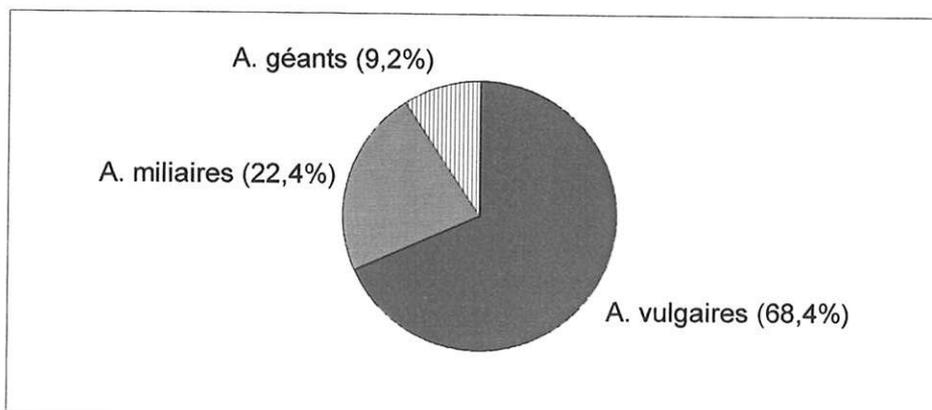
Sur l'ensemble des malades, un total de 152 aphtes a été dénombré ce qui correspond à une moyenne de **2,8 aphtes par malade** avec des extrêmes allant de 1 à 10 aphtes par personne.

La répartition par forme clinique était la suivante: -104 **aphtes vulgaires** soit **68,4 %**

-14 **aphtes géants** soit **9,2 %**

-34 **aphtes miliaires** soit **22,4 %**

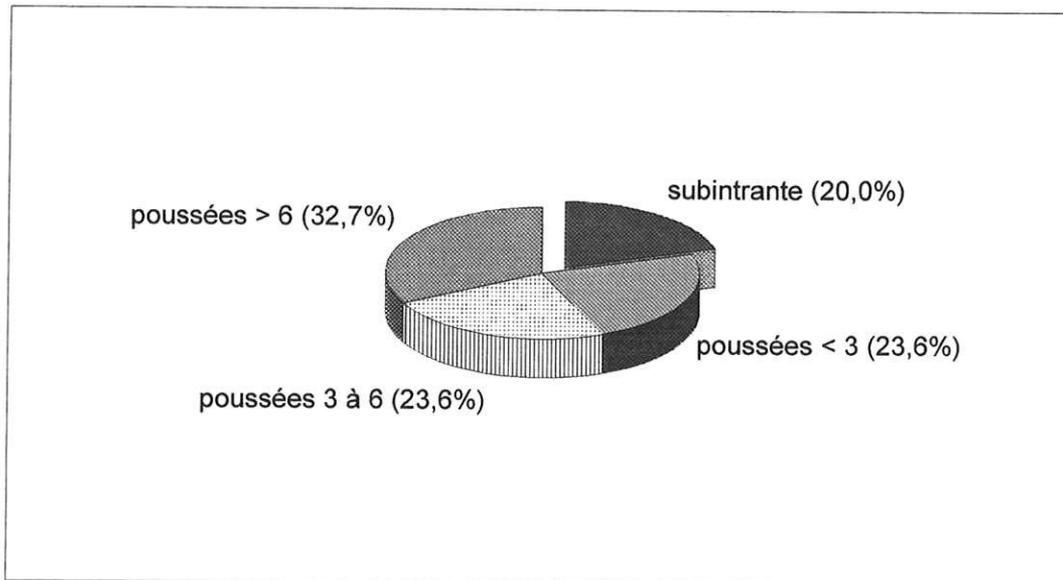
-aucun cas de maladie de Behçet diagnostiqué ou évoqué



b-FORMES EVOLUTIVES

Pour 11 soit **20 %** des cas, les aphtes évoluaient de façon **subintrante** et pour 44 soit **80 %**, l'évolution se faisait par **poussées**.

Parmi ceux dont l'évolution se faisait par poussées, 13 soit **23,6 %** avaient **moins de 3 poussées par an**, 13 soit **23,6 %** rapportaient de **3 à 6 poussées par an** et enfin 18 soit **32,7%** présentaient **plus de 6 poussées par an**.



Sur 24 femmes non ménopausées interrogées, 5 d'entre elles, soit **20,8 %**, ont rapporté une **évolution cataméniale** de leurs aphtes. Parmi ces 5 femmes, 3 présentaient des aphtes avant les règles et 2 pendant. La patiente n° 50 rapportait également une recrudescence des aphtes pendant la grossesse et le post-partum.

Pour 20 cas soit **36,4 %**, il existait un **facteur alimentaire déclenchant**. Les aliments les plus fréquemment cités

par ordre de fréquence: les noix et noisettes, le gruyère et autres fromages à pâte cuite, les fruits parmi lesquels le melon, le raisin, les pêches, l'ananas mais aussi les fruits secs, le chocolat...etc.

C-RETENTISSEMENT

Pour 19 cas (**34,5 %**), il existait une **gêne à l'alimentation**.

Sur 55 cas, 6 (**10,9 %**) ont déploré un **amaigrissement** depuis l'apparition des aphtes parmi lesquels:

-le cas n° 5: 8 kg

-le cas n°6: 25 kg

-le cas n°11: 5 kg

-le cas n°12: 2 kg

-le cas n°29: 2 kg

-le cas n°33: 2 kg

4-PRESENTATION DES TEMOINS

La répartition des témoins en fonction des pathologies d'inclusion était la suivante:

Sur 110 témoins on dénombrait :

-47 **tumeurs cutanées bénignes** soit **42,7 %**

-12 **surveillances de naevus** soit **10,9 %**

-5 **carcinomes spinocellulaires** soit **4,6 %**

-10 **carcinomes basocellulaires** soit **9,1 %**

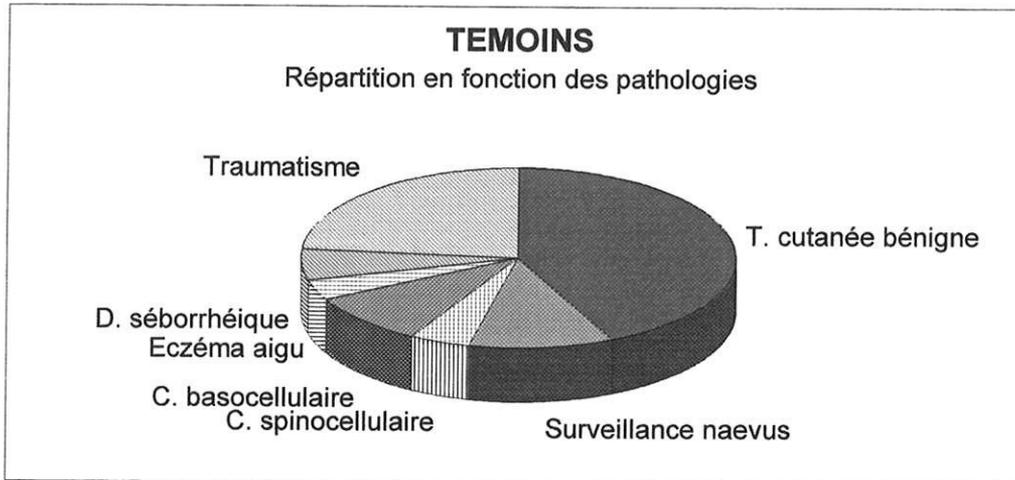
-4 **eczémas aigus** soit **3,6 %**

-6 **dermatites séborrhéiques** soit **5,5 %**

-aucune dermatite atopique

-26 **traumatismes** soit **23,6 %**

-aucun syndrome abdominal



C-ETUDE DE L'INFLUENCE DES MEDICAMENTS SUR L'APPARITION DES APHTES

1-COMPARAISON DU NOMBRE DE MEDICAMENTS PRIS PAR LES CAS ET LES TEMOINS

Pour chaque patient interrogé, le nombre de médicament pris au cours du mois précédent a été comptabilisé. La moyenne a été calculée respectivement pour les cas et pour les témoins et comparée grâce au test U de Mann-Whitney.

Les cas ont pris en moyenne **5,3 +/- 3,7 médicaments par malade.**

Les témoins ont pris en moyenne **3,3 +/-2,8 médicaments par malade.**

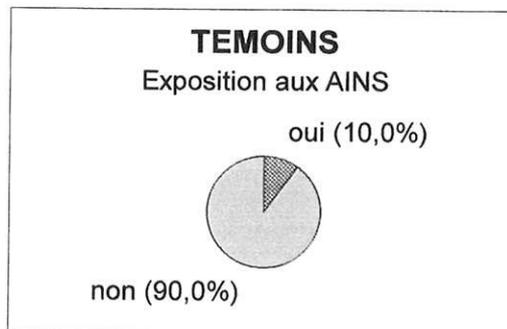
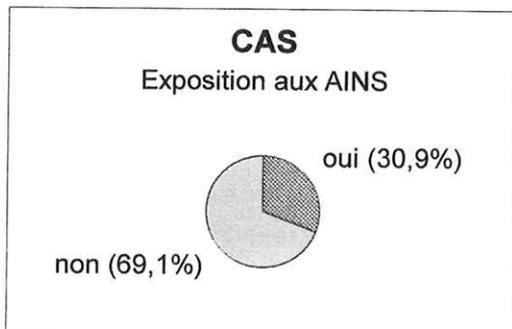
P = 0,0006

↳ Les cas consommaient donc significativement plus de médicaments que les témoins dans cette étude.

2-ETUDE DE L'INFLUENCE DES MEDICAMENTS PRECEDEMMENT IMPLIQUES DANS L'APPARITION DES APHTES

Anti-inflammatoires non stéroïdiens

	<u>Cas</u>	<u>Témoins</u>
<u>Exposés</u>	17 (30,9 %)	11 (10 %)
<u>Non exposés</u>	38 (69,1 %)	99 (90 %)



OR apparié = **3,87**

Intervalle de confiance à 95% (IC 95%) = **1,55 - 9,66**

p = **0,0015**

↳ Les AINS étaient donc significativement aggravants pour les aphtes dans cette étude.

Anticoagulants toutes classes confondues (anti-vitamine K, anti-agrégants plaquettaires dont l'acide acétylsalicylique, héparines)

	<u>Cas</u>	<u>Témoins</u>
<u>Exposés</u>	14 (25,5 %)	19 (17,3 %)
<u>Non exposés</u>	41 (74,5 %)	91 (82,7 %)

OR apparié = 1,64

IC 95% = 0,75 - 3,62

p = 0,2983

↳ Il n'existait pas de différence significative pour les anticoagulants entre les cas et les témoins dans cette étude. La puissance de ce test était de 43,3 %.

Acide acétylsalicylique (étudié seul)

	<u>Cas</u>	<u>Témoins</u>
<u>Exposés</u>	11 (20 %)	15 (13,6 %)
<u>Non exposés</u>	44 (80 %)	95 (86,4 %)

OR apparié = 1,58

IC 95 % = 0,67 - 3,75

p = 0,4070

↳ Il n'existait pas de différence significative pour l'acide acétylsalicylique entre les cas et les témoins dans cette étude. La puissance de ce test était de 39,1 %.

Antifongiques

	<u>Cas</u>	<u>Témoins</u>
<u>Exposés</u>	1 (1,8 %)	1 (0,9 %)
<u>Non exposés</u>	54 (98,2 %)	109 (99,1 %)

OR apparié = 2,00

IC 95 % = 0,13 - 31,98

p = 0,8025

↳ Il n'existait pas de différence significative pour les antifongiques entre les cas et les témoins dans cette étude. La puissance de ce test était de 7 %.

Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC)

	<u>Cas</u>	<u>Témoins</u>
<u>Exposés</u>	3 (5,5 %)	3 (2,7 %)
<u>Non exposés</u>	52 (94,5 %)	107 (97,3 %)

OR apparié = 2,00

IC 95 % = 0,38 - 10,58

p = 0,6352

↳ Il n'existait pas de différence significative pour les IEC entre les cas et les témoins dans cette étude. La puissance de ce test était de 14 %.

Antidépresseurs

	<u>Cas</u>	<u>Témoins</u>
<u>Exposés</u>	7 (12,7 %)	9 (8,2 %)
<u>Non exposés</u>	48 (87,3 %)	101 (91,8 %)

OR apparié = 1,56

IC 95 % = 0,57 - 4,21

p = 0,5228

↳ Il n'existait pas de différence significative pour les antidépresseurs entre les cas et les témoins dans cette étude. La puissance de ce test était de 27,4 %.

Alpha bloquants

	<u>Cas</u>	<u>Témoins</u>
<u>Exposés</u>	2 (3,6 %)	4 (3,6 %)
<u>Non exposés</u>	53 (96,4 %)	106 (96,4 %)

OR apparié = 1,00

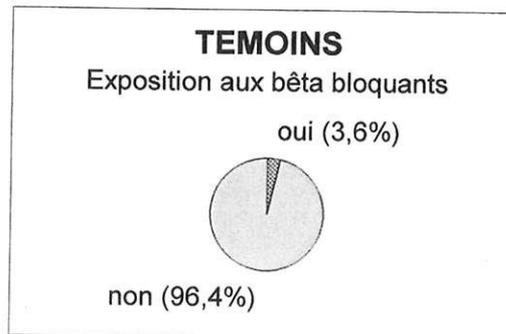
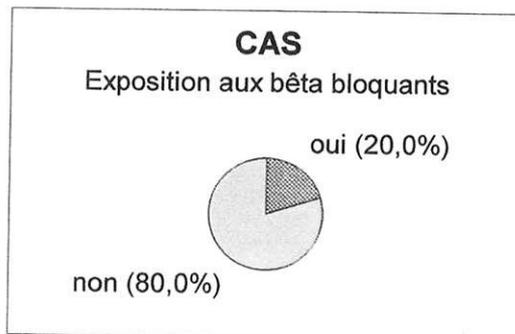
IC 95 % = 0,14 - 7,10

p = 0,6352

↳ Il n'existait pas de différence significative pour les alpha bloquants entre les cas et les témoins dans cette étude. La puissance de ce test était de 17 %.

Bêta bloquants

	<u>Cas</u>	<u>Témoins</u>
<u>Exposés</u>	11 (20,0 %)	4 (3,6 %)
<u>Non exposés</u>	44 (80,0 %)	106 (96,4 %)



OR apparié = 7,00

IC 95 % = 0,92 - 25,51

p = 0,0018

↳ Les bêta bloquants étaient significativement aggravant pour les aphtes dans cette étude.

Autres : Certains médicaments précédemment impliqués dans l'apparition des aphtes n'ont pu être testés dans cette étude car trop peu représenté parmi les patients, il s'agissait :

- des anti-tuberculeux
- des anti-viraux
- des anti-mitotiques
- du nicorandil
- des sels d'or
- de la D pénicillamine

3-ETUDE DE L'INFLUENCE DE MEDICAMENTS NON IMPLIQUES PRECEDEMMENT MAIS FREQUEMMENT PRESCRITS

Antalgiques toutes classes confondues (paracétamol, noramidopyrine, codéine, dextropropoxyphène morphine et morphinomimétiques)

	<u>Cas</u>	<u>Témoins</u>
<u>Exposés</u>	22 (40 %)	39 (35,5 %)
<u>Non exposés</u>	33 (60 %)	71 (64,5 %)

OR apparié = 1,19

IC 95 % = 0,63 - 2,25

p = 0,7058

↳ Il n'existait pas de différence significative pour les antalgiques toutes classes confondues entre les cas et les témoins dans cette étude. La puissance de ce test était de 54,7 %.

Paracétamol (étudié seul)

	<u>Cas</u>	<u>Témoins</u>
<u>Exposés</u>	22 (40 %)	38 (34,5 %)
<u>Non exposés</u>	33 (60 %)	72 (65,5 %)

OR apparié = 1,23

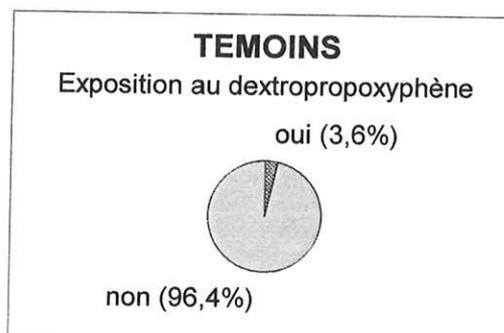
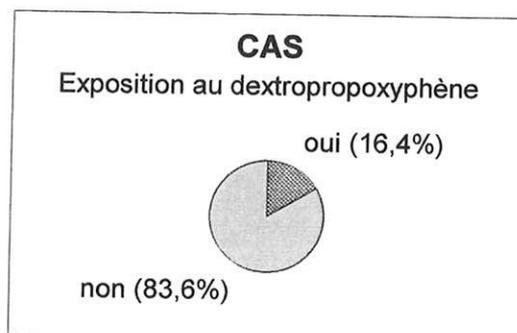
IC 95 % = 0,66 - 2,31

p = 0,6314

↳ Il n'existait pas de différence significative pour les paracétamol entre les cas et les témoins dans cette étude. La puissance de ce test était de 54,7 %.

Dextropropoxyphène (étudié seul)

	<u>Cas</u>	<u>Témoins</u>
<u>Exposés</u>	9 (16,4 %)	4 (3,6 %)
<u>Non exposés</u>	46 (83,6 %)	106 (96,4 %)



OR apparié = 5,67

IC 95 % = 1,50 - 21,38

p = 0,0107

↳ Dans cette étude, le dextropropoxyphène était significativement aggravant pour les aphtes.

Antibiotiques

	<u>Cas</u>	<u>Témoins</u>
<u>Exposés</u>	10 (18,2 %)	9 (8,2 %)
<u>Non exposés</u>	45 (81,8 %)	101 (91,8 %)

OR apparié = **2,38**

IC 95 % = **0,92 - 6,11**

p = **0,1133**

↳ Il n'existait pas de différence significative pour les antibiotiques entre les cas et les témoins dans cette étude. La puissance de ce test était de **27,4 %**.

Antiépileptiques

	<u>Cas</u>	<u>Témoins</u>
<u>Exposés</u>	1 (1,8 %)	3 (2,7 %)
<u>Non exposés</u>	54 (98,2 %)	107 (97,3 %)

OR apparié = **0,67**

IC 95 % = **0,07 - 6,41**

p = **0,8596**

↳ Il n'existait pas de différence significative pour les antiépileptiques entre les cas et les témoins dans cette étude. La puissance de ce test était de **14,6 %**.

Antidiabétiques oraux

	<u>Cas</u>	<u>Témoins</u>
<u>Exposés</u>	1 (1,8 %)	4 (3,6 %)
<u>Non exposés</u>	54 (98,2 %)	106 (96,4 %)

OR apparié = 0,50

IC 95 % = 0,06 - 4,47

p = 0,8743

↳ Il n'existait pas de différence significative pour les antidiabétiques oraux entre les cas et les témoins dans cette étude. La puissance de ce test était de 17 %.

Antispasmodiques

	<u>Cas</u>	<u>Témoins</u>
<u>Exposés</u>	3 (5,5 %)	8 (7,3 %)
<u>Non exposés</u>	52 (94,5 %)	102 (92,7 %)

OR apparié = 0,75

IC 95 % = 0,20 - 2,81

p = 0,9109

↳ Il n'existait pas de différence significative pour les antispasmodiques entre les cas et les témoins dans cette étude. La puissance de ce test était de 25 %.

Benzodiazépines

	<u>Cas</u>	<u>Témoins</u>
<u>Exposés</u>	17 (30,9 %)	24 (21,8 %)
<u>Non exposés</u>	38 (69,1 %)	86 (78,2 %)

OR apparié = 2,00

IC 95 % = 0,79 - 5,07

p = 0,1896

↳ Il n'existait pas de différence significative pour les benzodiazépines entre les cas et les témoins dans cette étude. La puissance de ce test était de 48,6 %.

Corticoïdes

	<u>Cas</u>	<u>Témoins</u>
<u>Exposés</u>	8 (14,5 %)	8 (7,3 %)
<u>Non exposés</u>	47 (85,5 %)	102 (92,7 %)

OR apparié = 2,00

IC 95 % = 0,75 - 5,33

p = 0,2505

↳ Il n'existait pas de différence significative pour les corticoïdes entre les cas et les témoins dans cette étude. La puissance de ce test était de 25 %.

Diurétiques

	<u>Cas</u>	<u>Témoins</u>
<u>Exposés</u>	4 (7,3 %)	7 (6,4 %)
<u>Non exposés</u>	51 (92,7 %)	103 (93,6 %)

OR apparié = 1,24

IC 95 % = 0,31 - 4,37

p = 0,9109

↳ Il n'existait pas de différence significative pour les diurétiques entre les cas et les témoins dans cette étude. La puissance de ce test était de 22,5%.

Fluidifiants bronchiques

	<u>Cas</u>	<u>Témoins</u>
<u>Exposés</u>	4 (7,3 %)	2 (1,8 %)
<u>Non exposés</u>	51 (92,7 %)	108 (98,2 %)

OR apparié = 4,00

IC 95 % = 0,73 - 21,84

p = 0,1939

↳ Il n'existait pas de différence significative pour les fluidifiants bronchiques entre les cas et les témoins dans cette étude. La puissance de ce test était de 10,9 %.

Hypolipémiants

	<u>Cas</u>	<u>Témoins</u>
<u>Exposés</u>	7 (12,7 %)	10 (9,1 %)
<u>Non exposés</u>	48 (87,3 %)	100 (90,9 %)

OR apparié = 1,44

IC 95 % = 0,52 - 4,00

p = 0,6480

↳ Il n'existait pas de différence significative pour les hypolipémiants entre les cas et les témoins dans cette étude. La puissance de ce test était de 29,7 %.

Inhibiteurs calciques

	<u>Cas</u>	<u>Témoins</u>
<u>Exposés</u>	6 (10,9 %)	6 (5,5 %)
<u>Non exposés</u>	49 (89,1 %)	104 (94,5 %)

OR apparié = 2,50

IC 95 % = 0,66 - 9,51

p = 0,3143

↳ Il n'existait pas de différence significative pour les inhibiteurs calciques entre les cas et les témoins dans cette étude. La puissance de ce test était de 19,8 %.

Neuroleptiques

	<u>Cas</u>	<u>Témoins</u>
<u>Exposés</u>	3 (5,5 %)	9 (8,2 %)
<u>Non exposés</u>	52 (94,5 %)	101 (91,8 %)

OR apparié = 0,57

IC 95 % = 0,12 - 2,75

p = 0,7236

↳ Il n'existait pas de différence significative pour les neuroleptiques entre les cas et les témoins dans cette étude. La puissance de ce test était de 27,4 %.

Dérivés nitrés

	<u>Cas</u>	<u>Témoins</u>
<u>Exposés</u>	1 (1,8 %)	2 (1,8 %)
<u>Non exposés</u>	54 (98,2 %)	108 (98,2 %)

OR apparié = 1,00

IC 95 % = 0,09 - 11,03

p = 0,5402

↳ Il n'existait pas de différence significative pour les dérivés nitrés entre les cas et les témoins dans cette étude. La puissance de ce test était de 10,9 %.

Veinotoniques

	<u>Cas</u>	<u>Témoins</u>
<u>Exposés</u>	12 (21,8 %)	23 (20,9 %)
<u>Non exposés</u>	43 (78,2 %)	87 (79,1 %)

OR apparié = 1,05

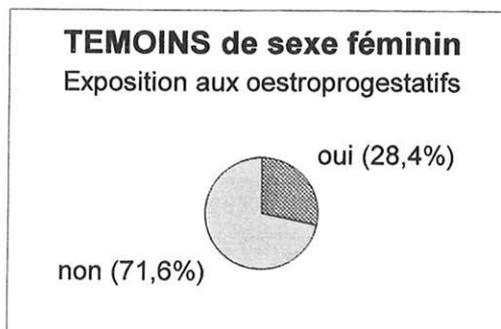
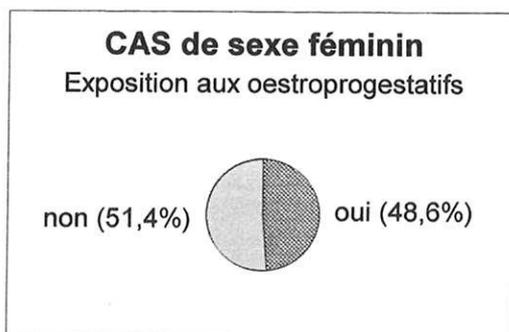
IC 95 % = 0,49 - 2,27

p = 0,9467

↳ Il n'existait pas de différence significative pour les veinotoniques entre les cas et les témoins dans cette étude. La puissance de ce test était de 47,7 %.

Oestro-progestatifs (test réalisé uniquement pour les femmes)

	<u>Cas</u>	<u>Témoins</u>
<u>Exposés</u>	18 (48,6 %)	21 (28,4 %)
<u>Non exposés</u>	19 (51,4 %)	53 (71,6 %)



OR apparié = **3,03**

IC 95 % = **1,18 - 7,69**

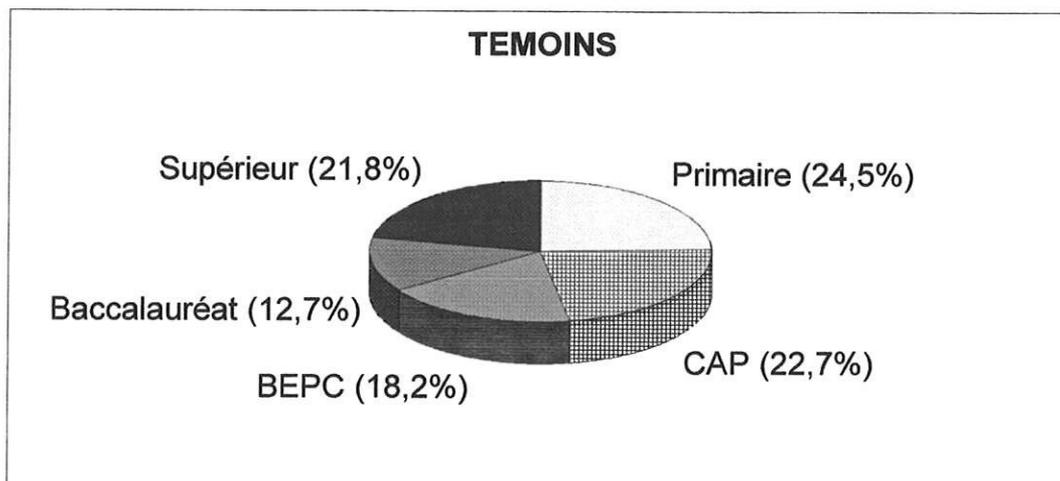
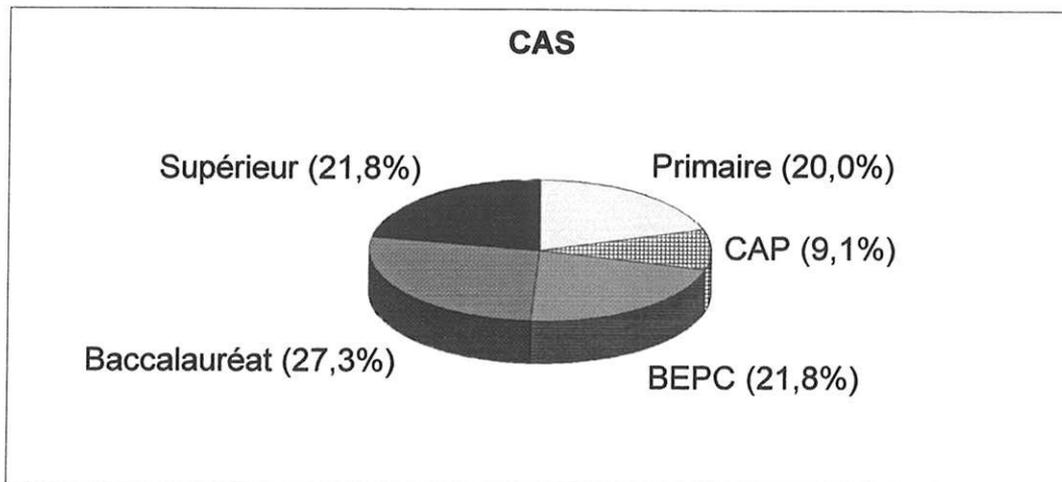
p = **0,0288**

↳ Les oestro-progestatifs étaient significativement aggravants pour les aphtes dans cette étude.

D-COMPARAISON DU NIVEAU D'ETUDE DES CAS ET DES TEMOINS

La répartition des malades et des témoins en fonction du niveau d'étude était la suivante:

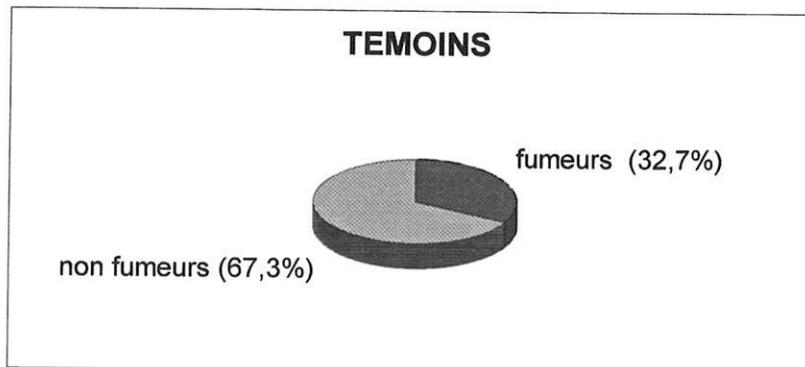
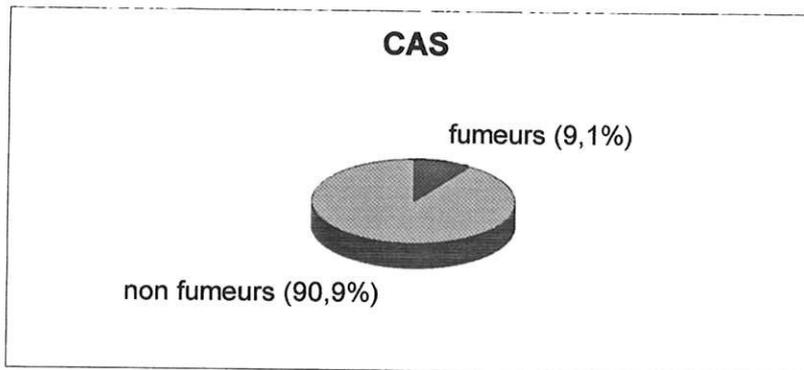
	<u>Cas</u>	<u>Témoins</u>
<u>Primaire</u>	11 (20 %)	27 (24,6 %)
<u>CAP</u>	5 (9,1 %)	25 (22,7 %)
<u>BEPC</u>	12 (21,8 %)	20 (18,2 %)
<u>Baccalauréat</u>	15 (27,3 %)	14 (12,7 %)
<u>Supérieur</u>	12 (21,8 %)	24 (21,8 %)



Le niveau d'étude des cas et des témoins a été comparé grâce au test du chi-2 de Pearson: **chi 2 = 8,743**
p = 0,0623
↳ Il n'existait pas de différence significative entre le niveau d'étude des cas et des témoins dans cette étude.

E-COMPARAISON DU TABAGISME DES CAS ET DES TEMOINS

	<u>Cas</u>	<u>Témoins</u>
<u>Exposés</u>	5 (9,1 %)	36 (32,7 %)
<u>Non exposés</u>	50 (90,9 %)	74 (67,3 %)



OR apparié = **0,17**

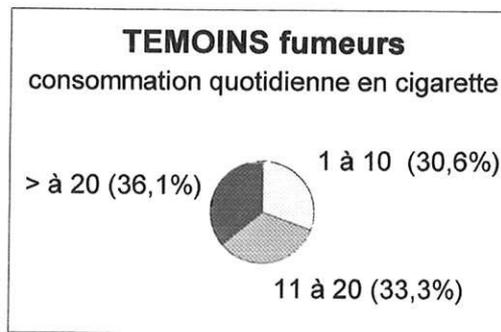
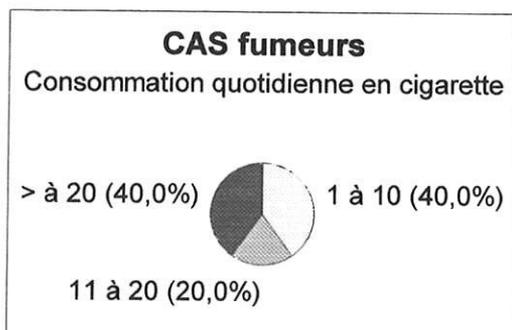
IC 95 % = **0,05 - 0,58**

p = **0,0146**

↳ Le tabac était significativement protecteur pour les aphtes dans cette étude.

Appréciation de la quantité de cigarettes fumées quotidiennement par les cas et les témoins fumeurs:

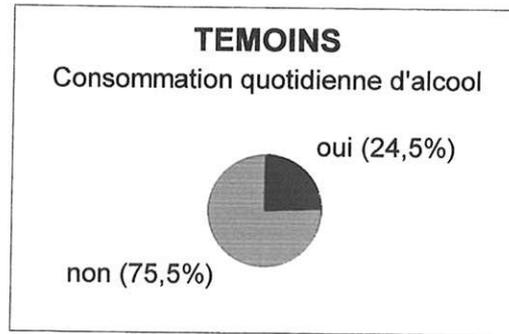
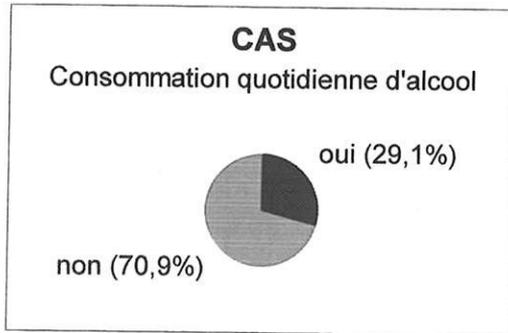
	<u>CAS</u>	<u>TEMOINS</u>
<u>1 à 10 cigarettes / jour</u>	2 (40,0 %)	11 (30,5 %)
<u>11 à 20 cigarettes / jour</u>	1 (20,0 %)	12 (33,3 %)
<u>≥ à 20 cigarettes / jour</u>	2 (40,0 %)	13 (36,1 %)



F-COMPARAISON DE LA CONSOMMATION D'ALCOOL DES CAS ET DES TEMOINS

Seuls les patients consommant quotidiennement de l'alcool ont été pris en compte ici.

	<u>CAS</u>	<u>TEMOINS</u>
<u>Exposés</u>	16 (29,1 %)	27 (24,5 %)
<u>Non exposés</u>	39 (70,9 %)	83 (75,5 %)



OR apparié = **1,38**

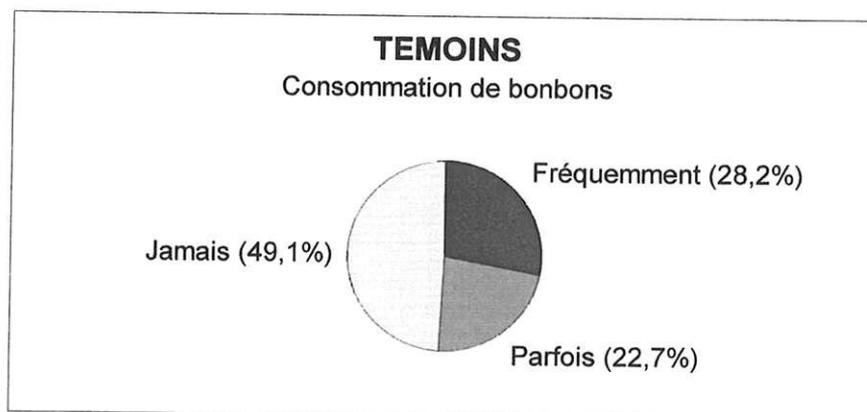
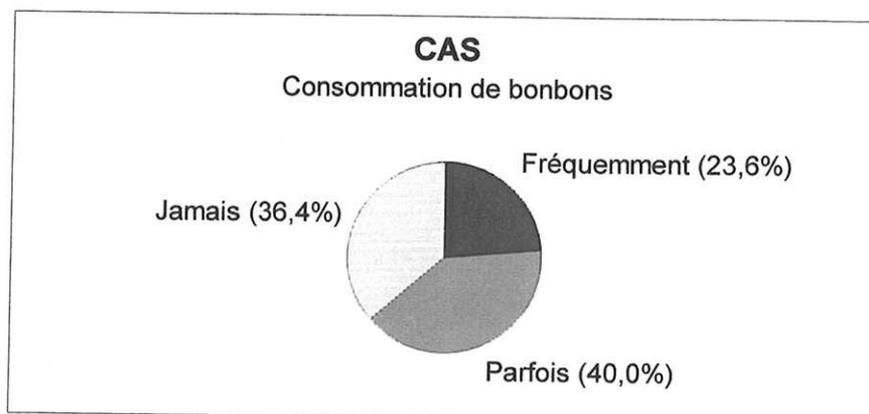
IC 95 % = **0,58 - 3,28**

p = **0,5977**

↳ Il n'existait pas de différence significative entre la consommation d'alcool des cas et des témoins. La puissance de ce test était de **50,2 %**.

G-COMPARAISON DE LA CONSOMMATION DE BONBONS DES CAS ET DES TEMOINS

	<u>CAS</u>	<u>TEMOINS</u>
<u>Fréquente</u>	13 (23,6 %)	31 (28,2 %)
<u>Parfois</u>	22 (40,0 %)	25 (22,7 %)
<u>Jamais</u>	20 (36,4 %)	54 (49,1 %)



OR apparié = **1,70**

IC 95 % = **0,86 - 3,35**

p = **0,1569**

↳ Il n'existait pas de différence significative entre la consommation de bonbons des cas et des témoins dans cette étude.

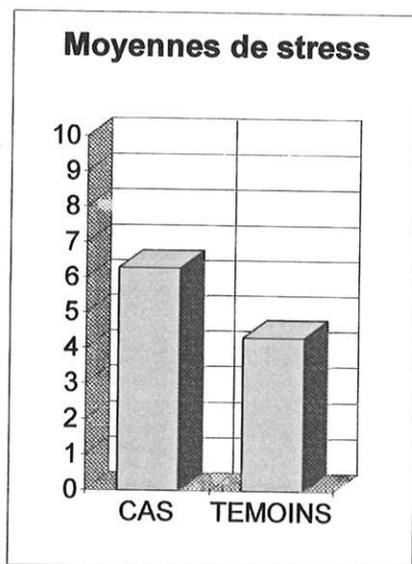
H-COMPARAISON DU NIVEAU DE STRESS DES CAS ET DES TEMOINS

Nous rappellerons ici que le stress a été auto-évalué par chaque patient sur une échelle visuelle analogique allant de 0 (aucun

stress) à 10 (stress maximal). La comparaison des moyennes a été réalisée grâce au test U de Mann-Whitney.

La **moyenne de stress pour les cas** est de **6,29 +/- 2,58**.

La **moyenne de stress pour les témoins** est de **4,32 +/- 2,77**.



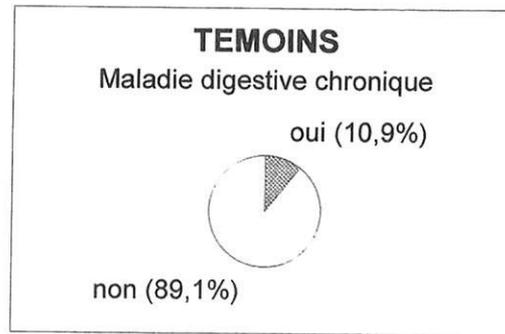
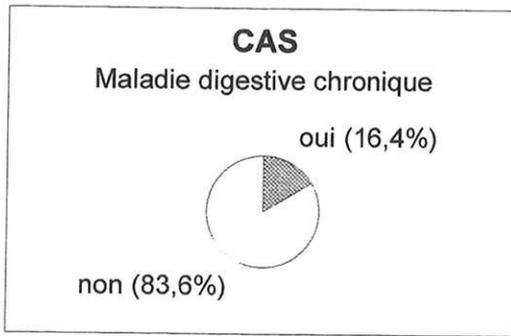
p < 0,0001

↳ Les cas étaient significativement plus stressés que les témoins dans cette étude.

I-ETUDE DE L'ASSOCIATION AVEC CERTAINS ANTECEDENTS

1-ANTECEDENTS DE MALADIE DIGESTIVE CHRONIQUE

	<u>CAS</u>	<u>TEMOINS</u>
<u>Oui</u>	9 (16,4 %)	12 (10,9 %)
<u>Non</u>	46 (83,6 %)	98 (89,1 %)



OR apparié = **1,60**

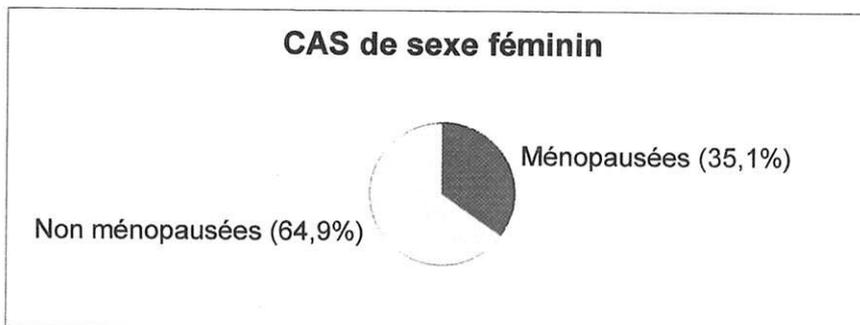
IC 95 % = **0,63 - 4,09**

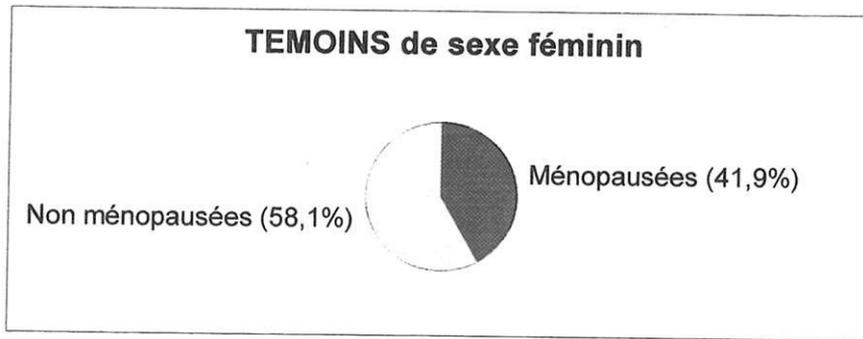
p = **0,4402**

↳ Il n'existait pas significativement plus d'antécédents de maladie digestive chronique chez les cas que chez les témoins dans cette étude. La puissance de ce test était de **33,8 %**

2-ETUDE DE L'INFLUENCE DE LA MENOPAUSE

	<u>CAS</u>	<u>TEMOINS</u>
<u>Ménopausées</u>	13 (35,1 %)	31 (41,9 %)
<u>Non ménopausées</u>	24 (64,9 %)	43 (58,1 %)





OR apparié = **0,17**

IC 95 % = **0,01 - 2,01**

p = **0,3123**

↳ La ménopause n'influe pas de façon significative sur l'apparition des aphtes dans cette étude. La puissance de ce test était de **54,9 %**.

IV-DISCUSSION

Dans cette enquête cas-témoin, il a été décidé d'apparier les cas et les témoins afin de contrôler les deux facteurs de confusion que constituaient l'âge et le sexe pour l'enquête médicamenteuse. En effet, la consommation médicamenteuse est très différente en fonction de la classe d'âge dans laquelle on se place. De même, elle varie en fonction du sexe : les femmes consultent plus facilement et présentent également des pathologies différentes en raison de l'influence hormonale. Cependant il faut préciser que le fait d'apparier sur ces deux facteurs n'a pas permis d'étudier l'influence de ceux-ci.

Le nombre de témoins étant à priori illimité, il est possible d'accroître la puissance de l'enquête en constituant un groupe témoin de

taille supérieure à celle du groupe cas comme nous l'avons fait ici en choisissant deux témoins pour un cas.

En recrutant les cas uniquement chez des médecins spécialistes, le risque était d'obtenir un échantillon peu représentatif de l'aphtose en général. Il pourrait s'agir de cas plus graves ou rebelles aux traitements déjà prescrits par leur médecin traitant. Cependant, il faut préciser que tous les cas inclus ne venaient pas consulter pour leur aphtose, certains consultaient pour tout autre chose et les aphtes étaient découverts fortuitement. De plus, on peut remarquer dans l'analyse descriptive des aphtes, que la répartition selon les différentes formes cliniques était proche de celle décrite dans la littérature. Le nombre moyen d'aphtes dénombré pour chaque malade n'était pas très élevé (inférieur à 3). Les aphtes géants qui sont considérés par tous les auteurs comme la forme clinique la plus grave et la plus invalidante représentaient 9,2 % des aphtes dans cette enquête s'approchant des 10 % décrits dans la littérature. Les aphtes vulgaires constituaient la forme clinique de loin la plus fréquente avec 68,4 %. On remarquait seulement une part légèrement plus importante des aphtes miliaires : 22,4 % contre 10 % rapportés. Une grande majorité de femmes a été inclus dans cette enquête (67 %) et comme il a été noté dans la première partie, les aphtes miliaires sont la forme clinique où la prépondérance féminine est la plus marquée ce qui pourrait expliquer cette différence minime.

Par ailleurs, des facteurs favorisants exposés dans la première partie ont été évoqués par certains patients. Ainsi, un tiers des cas a rapporté un facteur alimentaire déclenchant, on retrouvait les mêmes aliments que ceux décrits dans la littérature.

Il a été décidé d'inclure chaque témoin dans le mois qui suivait l'inclusion du cas auquel il était apparié afin d'écartier un éventuel biais saisonnier en particulier au niveau médicamenteux. En effet, certaines pathologies se retrouvent plus fréquemment lors d'une saison particulière.

Les témoins doivent servir de référence et fournir une fréquence de base de l'exposition au facteur de risque étudié. Les cas ont eu un recrutement "mixte" à la fois en ville et à l'hôpital. On peut regretter que les témoins aient joui d'un recrutement hospitalier exclusif car celui-ci, plus facile en pratique (les patients sont facilement accessibles et souvent ouverts aux enquêtes) a pu inclure un biais de sélection. Les malades hospitalisés sont fatigués et malades, il est possible que la maladie dont ils sont atteints ait des facteurs de risque communs avec la maladie dont les cas sont atteints. Cependant ici ce risque était faible car la plupart des témoins inclus venaient de la consultation hospitalière ou de l'hospitalisation de jour et non de l'hospitalisation "traditionnelle". De même, les patients inclus pour traumatisme étaient interrogés aux urgences ou le premier jour de leur hospitalisation. De plus les conditions dans lesquelles s'est fait le recueil des informations étaient identiques, aucun n'ayant été interrogé à son domicile.

Le choix d'une variété de diagnostics parmi les témoins permettait d'équilibrer les facteurs de risque. Ainsi il a été choisi pour cette enquête une liste de pathologies où les traitements médicamenteux n'intervenaient pas.

Le risque était également d'avoir induit une erreur différentielle dans les informations recueillies puisque les témoins ont été interrogés seulement par les internes ou médecins du service de dermatologie qui connaissaient plus précisément les buts de l'enquête. Ceux-ci risquaient de rapporter avec plus de précision les expositions auxquelles auraient été

soumis le groupe des témoins. Ce type d'erreur a pu entraîner une sous-estimation de l'odds ratio ce qui, de toute façon, ne met pas en doute les résultats significatifs obtenus dans cette enquête. Le recueil des informations "à l'aveugle" aurait permis d'éviter ce biais mais n'était pas réalisable ici en pratique.

Concernant l'enquête médicamenteuse, nous avons choisi de prendre en compte tous les médicaments pris occasionnellement ou de façon continue au cours du mois qui a précédé l'investigation. En effet, certains aphtes mettant parfois plusieurs semaines à guérir, un aphte constaté cliniquement un jour donné a pu être induit par un médicament stoppé ou pris ponctuellement dans le mois précédent.

Etant donné la moyenne d'âge relativement jeune de l'échantillon, nous avons rencontré peu de problèmes de mémorisation des traitements médicamenteux comme cela peut se passer lorsque l'on fait appel à un échantillon de population plus âgé (2). Les deuxième et troisième parties du questionnaire permettaient le plus souvent de retrouver les produits omis dans la première partie. De plus nous pouvions avoir recours au médecin traitant en cas de doute, toujours avec l'accord du patient.

Les cas dans cette étude consommaient significativement plus de médicaments que les témoins (en moyenne 5,3 médicaments par cas contre 3,3 par témoin). Aussi, si un biais de sélection ou une erreur différentielle avaient été introduits dans le recueil des informations, cette différence déjà fortement significative ($p = 0,006$) risquerait d'avoir été sous-estimée. Cette association positive entre le nombre de médicaments pris et les aphtes conforte l'idée que les médicaments pourraient créer "un climat" favorable à l'apparition des aphtes.

Parmi les médicaments précédemment impliqués, cette étude a montré que les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ainsi que les bêta bloquants étaient significativement aggravants pour les aphtes. La consommation d'AINS et de bêta bloquant augmenterait respectivement de 3,87 et 7 fois le risque de faire un aphte. La revue de la littérature concernant les aphtes induits par les AINS est riche (3, 8, 19, 21, 49). Les différentes sous-classes d'AINS n'ont pas été étudié ici, l'échantillon n'étant pas suffisamment large mais il serait intéressant de le faire par la suite afin de voir si une classe particulière émerge du groupe. Parmi les cas inclus, nous pouvons exposer le malade n° 15 dont l'aphtose était très vraisemblablement induite par les AINS : Il s'agissait d'un homme de 31 ans sans antécédent particulier, il présentait le jour de la consultation 5 aphtes buccaux vulgaires de la muqueuse labiale et jugale ainsi que 2 aphtes du fourreau de la verge. Sur le plan médicamenteux, il n'avait aucun traitement habituel mais 2 jours avant l'apparition des lésions, un traitement associant un AINS (piroxicam-bêta-cyclodextrine) et une benzodiazépine (tétrazépam) lui avait été prescrit par son médecin traitant pour un problème rhumatologique. Ce traitement s'arrêtait le jour même, les aphtes ont ensuite guéris en quelques jours. Le patient n'était pas sujet aux aphtes cependant, il rapportait un épisode de lésions buccales 3 ans auparavant apparues quelques jours après la prise d'un autre AINS également de la classe des oxicams. Il est possible que le premier épisode ait constitué "une sensibilisation" au produit et lors de la réintroduction 3 ans plus tard, le patient a présenté une réaction rapide (en 48 heures) et apparemment plus étendue que la première fois. Ce phénomène a déjà été décrit dans un cas clinique concernant des aphtes induits par le captopril où lors de la réintroduction du produit la poussée était beaucoup plus étendue et le délai d'apparition plus réduit. Cependant

dans ce cas, la dose était également plus élevée lors de la réintroduction ce qui n'est pas le cas ici (27).

Les bêta bloquants n'apparaissaient pas dans la liste établie par Zücher et Krebs en 1992. Cependant, comme nous l'avons vu auparavant un cas de stomatite aphtoïde au labétolol qui est un alpha-bêta bloquant a été rapporté (29). Cet effet secondaire possible des bêta bloquants est moins connu que pour les AINS et cette étude a permis d'y faire allusion. L'odds ratio concernant les alpha bloquant est quant à lui égal à 1, le pourcentage d'exposition étant identique pour les cas et les témoins.

Pour les autres classes thérapeutiques déjà incriminées, les pourcentages d'exposition étaient toujours plus élevés pour les cas par rapport aux témoins en particulier pour les antifongiques et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) où les cas étaient 2 fois plus exposés que les témoins. Cependant la différence n'était pas significative. De même aucune association significative n'a été notée pour les anticoagulants comme classe thérapeutique ou pour l'acide acétylsalicylique plus spécialement, ainsi que les antidépresseurs tous confondus. On peut remarquer que l'acide acétylsalicylique est citée par les auteurs comme médicament favorisant les aphtes, or celle-ci est également proposée parmi les traitements locaux ce qui est contradictoire. Cependant, elle est utilisée seulement en bains de bouche et dans un but essentiellement antalgique.

Il faut signaler que lorsque les médicaments avaient une prévalence très basse parmi les patients, la puissance du test était faible : toujours pour le cas des antifongiques, 2 patients seulement étaient exposés (1 cas et 1 témoin), aussi la puissance du test était très faible (7 %). Pour mettre en évidence une association significative s'il en existait une, il faudrait

élargir la taille de l'échantillon dans le but d'augmenter la puissance du test.

Pour les antituberculeux, les antiviraux, les antimitotiques, le nicorandil, les sels d'or ou la D pénicillamine, aucun résultat n'a pu être exprimé dans cette enquête bien que leur exposition ait été étudiée. En effet, ces traitements prescrits dans des conditions très particulières n'ont été retrouvés que chez un seul patient ou aucun parfois. Comme pour les médicaments dont la puissance de test était faible, il faudrait augmenter considérablement la taille de l'échantillon pour étudier leur influence. Pour le cas du nicorandil, nous pouvons citer le cas n° 24, seul patient dans l'étude pour lequel ce produit avait été prescrit : il s'agissait d'un homme de 72 ans aux antécédents d'angor et d'hypercholestérolémie. Il consultait pour 3 aphtes d'une taille supérieure à 10 mm de diamètre situés sur la muqueuse jugale et le palais. Son traitement habituel comprenait de l'acénocoumarol (anti-vitamine K) depuis 1970, de l'oxprénolol (bêta bloquant) depuis 8 ans, du diltiazem (antagoniste calcique) depuis 3 ans, un patch de trinitrine et de la pravastatine (hypolipémiant) depuis 2 ans. Le nicorandil avait été ajouté depuis 6 mois par son cardiologue à la posologie de 40 mg par jour. Les aphtes évoluaient de façon subintrante depuis 2 mois entraînant des difficultés à l'alimentation mais sans amaigrissement. Il s'agissait d'un patient sujet aux aphtes depuis des années mais qui n'avait jamais présenté des lésions d'une taille aussi importante et sur une période aussi longue. Sur ces données chronologiques, le nicorandil a été baissé à la posologie de 20 mg par jour sans aucune modification du reste du traitement ni de ses habitudes de vie ou alimentaires. Les aphtes ont guéri sans séquelle en 2 semaines. Après 4 mois de recul, le traitement était resté identique et il n'y avait pas eu de récurrence confortant l'imputabilité du nicorandil dans

l'apparition de ces aphtes. Il faut remarquer que comme plusieurs cas décrits dans la littérature, la notion de "dose seuil" semble apparaître ici (6, 12, 32). Aussi, il serait intéressant d'étudier ultérieurement l'influence des médicaments sur les différentes formes cliniques d'aphtes. Le nicorandil, dans le cas ci-dessus comme dans les cas rapportés auparavant, semble induire essentiellement des aphtes géants. Comme nous l'avons précisé, le patient exposé dans ce cas-clinique était sujet aux aphtes mais n'avait jamais présenté de poussée aussi étendue et durable. Ceci rejoint plusieurs cas décrits dans la littérature laissant penser que les patients sujets aux aphtes étaient plus susceptibles de développer des aphtes induits par les médicaments (8, 21).

Les oestroprogestatifs étaient significativement aggravants pour les aphtes dans cette étude, leur prise augmenterait de 3,03 fois le risque de faire un aphte. Bien qu'aucun cas directement lié à leur prise n'ait été décrit dans la littérature, nous pouvons rappeler que les aphtes semblent subir une influence hormonale du fait de l'augmentation de la prévalence chez la femme et du caractère cataménial de certaines aphtoses. Dans cette étude, 20,8 % des femmes en âge de procréer ont rapporté une évolution cataméniale de leurs aphtes soit environ 1 femme sur 5. Dans la revue de la littérature aucun chiffre concernant la prévalence des aphtes cataméniaux n'a été retrouvé. Dans cette étude, il n'a pas été possible d'étudier séparément l'influence des oestrogènes et de la progestérone, les deux étant prescrits conjointement dans la plupart des cas. Cependant, la prévalence importante des aphtes cataméniaux laisse présager que ce serait surtout le taux de progestérone qui aurait une influence. Il faut également noter que bien que les oestroprogestatifs semblaient influencer l'apparition des aphtes dans cette enquête, certains auteurs les ont préconisé dans le traitement des aphtes cataméniaux. Néanmoins, ils

conseillaient un produit à climat oestrogénique prédominant, ce qui conforte l'imputabilité possible de la progestérone (20). De même, il nous est apparu intéressant de comparer l'influence de la ménopause. Il n'a pas été mis en évidence de différence entre les 2 groupes. Cependant, l'appariement ayant eu lieu sur l'âge et le sexe, il y avait peu de chance d'obtenir un résultat significatif.

Parmi les médicaments non impliqués jusqu'ici et en dehors des oestroprogestatifs, le dextropropoxyphène, antalgique central opioïde, apparaissait significativement aggravant pour les aphtes. Sa consommation augmenterait de 5,67 fois le risque de faire un aphte. Il n'existait pas d'association pour les antalgiques tous confondus ni pour le paracétamol étudié séparément et auquel il est fréquemment associé. Ce type d'effet secondaire n'ayant à notre connaissance jamais été rapporté, il faut rester prudent quant aux résultats de ce test. L'odds ratio était certes élevé (5,67) cependant l'intervalle de confiance restait très large (1,50 - 21,38). Toutefois, même si les aphtes ne sont pas des effets secondaires connus du dextropropoxyphène, des réactions cutanées à ce médicament à type de rash sont rapportées dans le Vidal. De plus, des ulcérations anales ont été rapportées suite à la prise de suppositoires associant dextropropoxyphène et paracétamol.

Parmi les autres grandes classes thérapeutiques fréquemment prescrites, aucune n'apparaissait significativement aggravante. Cependant la prévalence de certaines molécules était beaucoup plus élevée chez les cas. Il s'agissait des fluidifiants bronchiques où les cas étaient 4 fois plus exposés que les témoins, les antibiotiques, les corticoïdes et les inhibiteurs calciques où ils étaient 2 fois plus exposés.

Nous avons profité de l'accessibilité des cas pour étudier l'influence d'autres facteurs présentés comme favorisants.

Des incidences plus importantes ont été rapportées par certains auteurs dans les classes socio-professionnelles élevées. Bien qu'il ne soit pas directement représentatif du niveau socio-professionnel, il est apparu intéressant de comparer le niveau d'étude des cas et des témoins. Quoique celui-ci semblait plus élevé chez les cas (les niveaux Baccalauréat et Supérieur représentent 49,1 % chez les cas contre 34,5% chez les témoins et les niveaux Primaire et CAP 29,1 % chez les cas contre 47,2 % chez les témoins), l'enquête n'a pas mis en évidence de différence significative.

Le rôle protecteur du tabac évoqué auparavant à plusieurs reprises a été confirmé dans cette étude avec un odds ratio à 0,17 correspondant à un risque multiplié par 5,9 de faire un aphte pour les patients ne fumant pas. La prévalence du tabagisme chez les témoins dans cette enquête (32,7 %) était très proche de celle rapportée dans la littérature : Ainsi Pretet et Marsac en 1988 dénombrait 35 % de fumeurs dans la population adulte de plus de 15 ans (30). Cependant aucune différence dans la quantité de cigarettes fumées quotidiennement n'a été mise en évidence dans cette enquête comme cela a déjà été décrit (1). Le tabac semblant être protecteur, on peut se demander si chez les cas fumeurs (9,1 % des cas), il n'a pu constituer un cofacteur en masquant le rôle des médicaments associés et en entraînant ainsi une sous-estimation du risque qu'ils induiraient.

Les consommations d'alcool et de bonbons n'ont jamais été impliqués directement dans l'apparition des aphtes. Pourtant, tout comme certains aliments semblent déclenchants, il nous est apparu intéressant d'étudier leur influence. Même si l'exposition des cas était plus importante dans les 2 cas, en particulier pour les bonbons (63,6 % des cas

en consommaient parfois ou fréquemment contre 50,9 % des témoins), cette différence n'était pas significative.

Cette enquête a également confirmé le rôle aggravant du stress avec une différence très significative ($p < 0,001$) entre les cas et les témoins. Cependant l'échelle de stress utilisée dans cette étude n'a pas été validée, aussi il faut rester prudent quant aux résultats que nous avons pu en tirer. Pour évaluer le stress, nous avons établi une échelle en prenant modèle sur l'échelle analogique utilisée dans l'évaluation de la douleur. En 1961, Ship et coll. avaient étudié l'influence du stress sur l'apparition des aphtes en comparant leur incidence dans un groupe d'étudiant travaillant leurs examens puis chez les mêmes étudiants en période de vacances scolaires (41).

Enfin, nous avons examiné la prévalence des antécédents de maladie digestive chronique pour voir s'il existait une association avec les aphtes. Nous rappelons ici qu'une association a été décrite entre les aphtes et certaines maladies digestives chroniques telles que la maladie de Crohn, la rectocolite hémorragique...etc. Là aussi la prévalence était légèrement plus élevée chez les cas (16,4 % contre 10,9 % chez les témoins) mais la différence n'était pas suffisante pour être significative.

CONCLUSION

Cette étude portant sur 55 cas et 110 témoins a permis de confirmer le rôle aggravant des médicaments dans l'apparition des aphtes en particulier les AINS et les bêta bloquants qui avaient déjà été impliqués mais a également permis de mettre l'accent sur des médicaments moins suspectés tels que le dextropropoxyphène et les oestroprogestatifs. Le nombre de médicaments consommés semble également jouer un rôle mais leurs mécanismes d'action sur la muqueuse buccale et génitale restent encore sombres et devraient faire l'objet ultérieurement d'une investigation. Pour certains auteurs les médicaments constitueraient un facteur déclenchant chez des malades ayant une prédisposition aux aphtes. De même, on ne sait pas encore expliquer à l'heure actuelle pourquoi le délai d'apparition de certains aphtes induits par les médicaments varie de quelques heures à plusieurs mois suivant les cas, pourquoi certains évoluent de façon subintrante et d'autres par poussées...etc.

Les influences protectrices du tabac et aggravantes du stress ont également été corroborées par cette enquête, mais les autres facteurs étudiés n'ont pas fait la preuve de leur influence.

Comme il a été précisé dans l'introduction, des malades continuent à être inclus dans cette étude ce qui permettra peut-être de mettre l'accent sur d'autres médicaments ou de démontrer l'influence de facteurs qui semblaient aggravants.

BIBLIOGRAPHIE

1. AXELL T., HENRICSSON V.

Association between recurrent aphthous ulcers and tobacco habits.
Scand J Dent Res, 1985; 93: 239.

2. BASTUJI-GARIN S., JOLY P., PICARD-DAHAN C., BERNARD P., VAILLANT L., PAUWELS C., SALAGNAC V., LOK C., ROUJEAU J.C.

Drugs associated with bullous pemphigoid. A case-control study.
Arch Dermatol, 1996; 132: 272-6.

3. BIGBY M., STERN R.

Cutaneous reactions to non steroidal anti-inflammatory drugs.
J Am Acad Dermatol, 1985; 12: 866-76.

4. BITTOUN R.

Recurrent aphthous ulcers and nicotine.
Med J Aust, 1991; 154:471.

5. BOISNIC S., TOVARU S.

Bilan et traitement des aphtoses buccales.
Ann Dermatol Venereol, 1991; 118: 53-9.

6. BOULINGUEZ S., BEDANE C., BOUYSSOU-GAUTHIER M.L., CORNEE-LEPLAT I., TRUONG E., BONNETBLANC J.M.

Aphthose buccale géante induite par le nicorandil.
Presse Méd, 1997; 12: 558.

7. BOUYER J., HEMON D., CORDIER S., DERRIENNIC F., STÜCKER I., STENGEL B., CLAVEL J.

Epidémiologie: principes et méthodes quantitatives.
Ed INSERM, Bayeux France, 1996; 389-404.

8. CARPENTER E.H., PLANT M.J., HASSELL A.B., SHADFORTH M.F., FISHER J., CLARKE S., HOTHERSALL T.E., DAWES P.T.

Management of oral complications of disease-modifying drugs in rheumatoid arthritis.

Br J Rheum, 1997; 36 : 473-8.

9. CHAMPION R.H., BURTON J.L., EBLING F.J.G.

Textbook of Dermatology. Fifth edition.

Ed Arnette Blackwell, Oxford England, 1992. 3160 p.

10. COOKE B.E.D.

Recurrent Mikulicz's aphthae.

Dent Pract, 1961; 12: 119-24.

11. CORONE S., DAVIDO A., CORONE P.

Une complication rare du captopril : l'ulcération des muqueuses linguales et jugales.

Rev Méd interne, 1987; 8: 73-4.

12. CRIBIER B., MAQUART-ELBAZ C., LIPSKER D., ALT M., GROSSHANS E.

Chronic buccal ulceration induced by nicorandil.

Br J Dermatol, 1998; 138: 372-3.

13. DABIS F., DRUCKER J., MOREN A.

Epidémiologie d'intervention.

Ed Arnette, St Etienne France, 1992; 149-151, 155, 357-366.

14. DIETTE C.

Evaluation du traitement de l'aphtose par le thalidomide.

Th Univ, Med, Limoges, 1995, n°139.

15. FAUCHER F.

Aphte, aphtose buccale.

La pratique dentaire, 1988; 3 : 5-7.

16. FERGUSON M.M., CARTER J., BOYLE P.

An epidemiological study of factors associated with recurrent aphthae in women.

J Oral Med, 1984; 39 : 212-217.

17. FISCHMAN S.L.

Oral ulcerations.

Seminars in Dermatology, 1994; 2 : 74-7.

18. FITZPATRICK T.B., EISEN A.Z., WOLFF K., FREEDBERG I.M., AUSTEN K.

Dermatology in General Medicine. Fourth edition.

Ed MacGraw Hill, New York USA, 1993. 2979 p.

19. HEALY C.M., THORNHILL M.H.

An association between recurrent oro-genital ulceration and non-steroidal anti-inflammatory drugs.

J Oral Pathol Med, 1995; 24 : 46-8

20. HUTTON K.P., ROGERS R.S.

Recurrent aphthous stomatitis

Dermatol Clin, 1987; 4 : 761-8.

21. KÜFFER R., BAUMONT M., BROCHERIOU C.

Toxidermies buccales aphtoïdes.

Rev Stomatol Chir Maxillofac, 1976; 77 : 747-55.

22. LASKARIS G.

Atlas des maladies buccales

Ed Flammarion, Paris France, 1989. 321 p.

23. LEVY R.S., FISHER M., ALTER J.N.

Penicillamine: review and cutaneous manifestations.

J Am Acad Dermatol, 1983; 8 : 548-58.

24. MACALISTER A.D.

The management of oral ulceration.

Drugs, 1973; 5 : 453-61.

25. MORAND J.J., KOEPEL M.C., SAYAG J.

Guide illustré de diagnostic en Dermatologie et Vénérologie. Tome II

Ed Ellipses, Paris France, 1996. 352 p.

26. NAJEAN Y.

Traitement des polyglobulies par hydroxy-urée ou pipobroman. Efficacité et toxicité analysées d'après un protocole portant sur 96 malades âgés de moins de 65 ans.

Presse Méd, 1992; 21: 1753-7.

27. NICHOLLS M.G., MALOWSKI A.H., IKRAM H., ESPINER E.A.

Ulceration of the tongue: a complication of captopril therapy.

Ann Intern Med, 1981; 94: 659.

28. PEDERSEN A., HORNSLETH A.

Recurrent aphthous ulceration: A possible clinical manifestation of reactivation of varicella zoster or cytomegalovirus infection.

J Oral Pathol Med, 1993; 22: 64.

29. PRADALIER A., DRY J., BARON J.F.

Stomatite aphtoïde induite par le labétolol.

Thérapie, 1982; 37: 695-7.

30. PRETET S., MARSAC J.

Le tabagisme.

Encycl Med Chir, Paris France, Intoxications, Pathologie du travail, 16061

A¹⁰, 1988; 7: 6p.

31. RAMBOER C., VERHAMME M.

D-penicillamine-induced oesophageal ulcers.

Acta Clin Belg, 1989; 44: 189-91.

32. REES T.D., BINNIE W.H.

Reccurent aphtous stomatitis.

Dermatol clin, 1996; 2: 243-56.

**33. REICHERT S., ANTUNES A., TRECHORT P., BARBAUD A.,
WEBER M., SCHMUTZ J.L.**

Major aphtous stomatitis induced by nicorandil.

Eur J Dermatol , 1997; 7: 132-3.

**34. REVUZ J., GUILLAUME J.C., HANS P., MARCHAND C.,
SOUTEYRAND P., BONNETBLANC J.M., CLAUDY A., DALLAC
S., KLENE C., CRICKX B., SANCHO-GARNIER H., CHAUMEIL
J.C.**

Crossover study versus placebo in severe recurrent aphtous stomatitis.

Arch Dermatol, 1990; 126: 923-27.

35. SAMSON J., KUFFER R.

Aphtes et aphtose.

Editions techniques, Encyclopédie médicale et chirurgicale (Paris-France),
Stomatologie-Odontologie, 22050 N10 ou Dermatologie, 12850 A10, 1992;
14 p.

36. SAURAT J.H., GROSSHANS E., LAUGIER P., LACHAPELLE J.M.

Dermatologie et Vénérologie.

Ed Masson, Paris France, 1990; 370-1, 471-3, 658-61, 824-5.

37. SCULLY C., FLINT S.

Maladies de la bouche et maladies générales à manifestations buccales.

Ed Medsi/Mac Graw-Hill, Londres, 1989. 266p.

38. SCULLY C., PORTER S.R.

Recurrent aphthous stomatitis: current concepts of etiology, pathogenesis and management.

J Oral Pathol Med, 1989; 18: 21-7.

39. SEEDAT Y.K.

Aphthous ulcers of mouth from captopril.

Lancet, 1979; 2:1297-8.

40. SHIP I.I.

Epidemiological aspects of recurrent aphthous ulcerations

Oral Surg, 1972; 33: 400-6.

41. SHIP I.I., MORRIS A.L., DUROCHER R.T.

Recurrent aphthous ulcerations in a professional school student population.

Oral Surg, 1961; 14: 30-9.

42. SHOHAT-ZABARSKI R., KALDERON S., KLEIN T.

Close association of HLA B51 in persons with recurrent aphthous stomatitis.
Oral Surg Oral Med Oral Pathol, 1992; 74:455.

43. STEVENS A., LOWE J.

Histologie humaine.

Ed De Boeck Université, Bruxelles Belgique, 1997. 408 p.

44. TISHLER M., CASPI D., GAZIT E., YARON M.

Association of HLA B35 with mucocutaneous lesions in Israeli patients with rheumatoid arthritis receiving gold treatment.

Ann Rheum Dis, 1988;47 : 215-7.

45. WRAY D., FERGUSON M.M., HUTCHEON A.W.

Nutritional deficiencies in recurrent aphthae.

J Oral Path, 1978; 7: 418-23.

46. WRAY D., GRAYKOWSKI E.A., NOTKINS A.L.

Role of mucosal injury in initiating recurrent aphthous stomatitis.

Br Med J, 1981; 283:1569-70

47. WRAY D., VIAGOPOULOS T.P., SIRAGANIAN R.P.

Food allergens and basophil histamine release in recurrent aphthous stomatitis.

Oral Surg, 1982; 54: 388-95.

48. YARCHOAN R., THOMAS R.V., ALLAIN J.P., McATEE N., DUBINSKY R., MITSUYA H. LAWLEY T.J., SAFAI B., MYERS C.E., PERNO C.F., KLECKER R.W., WILLS R.J., FISCHL M.A., McNEELY M.C., PLUDA J.M., LEUTHER M., COLLINS J.M., BRODER S.

Phase 1 studies of 2',3'-dideoxycytidine in severe human immunodeficiency virus infection as a single agent and alternating with zidovudine (AZT).

Lancet, 1988; 1 : 76-80.

49. ZELICKSON B.D., ROGERS R.S.

Oral drug reactions.

Dermatol clin, 1987; 4 : 695-708.

50. ZÜCHER K., KREBS A.

Drug-induced mucosal disorders.

Cutaneous drug reaction, 2nd edition , Edition Karger, 1992; 387-9.

TABLE DES MATIERES

<u>PLAN</u>	12
<u>INTRODUCTION</u>	23
<u>1-RAPPELS SUR LES APHTES BUCCAUX</u>	24
I-HISTORIQUE	25
II-EPIDEMIOLOGIE	26
III-DEFINITION ET DESCRIPTION CLINIQUE	26
A-DIAGNOSTIC	26
B-MODE EVOLUTIF	27
C-CLASSIFICATION ET FORMES CLINIQUES	27
1-INTRODUCTION	27
2-LES APHTES VULGAIRES OU MINEURS	28
3-LES APHTES GEANTS OU MAJEURS	28
4-LES APHTES HERPETIFORMES OU MINEURS	30
5-LA MALADIE DE BEHCET	33
IV-HISTOPATHOLOGIE	38
A-INTRODUCTION	38
B-RAPPELS HISTOLOGIQUES	39
C-HISTOPATHOLOGIE DE L'APHTE VULGAIRE	40
D-HISTOPATHOLOGIE DE L'APHTE GEANT	41
E-HISTOPATHOLOGIE DE L'APHTE MILIAIRE	41
F-HISTOPATHOLOGIE DE LA MALADIE DE BEHCET	41
V-DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL	41
A-DE L'APHTE VULGAIRE	41
1-LES ULCERATIONS TRAUMATIQUES	41
2-LES DESORDRES HEMATOLOGIQUES	42
3-LES MALADIES DU TISSU CONJONCTIF	42
B-DE L'APHTE GEANT	42
1-L'EPITHELIOMA SPINO-CELLULAIRE ET AUTRES TUMEURS MALIGNES DE LA	
CAVITE BUCCALE	42
2-LES MALADIES CUTANEEES	43
3-LES LESIONS BUCCALES DE LA SYPHILIS	44

a-LE CHANCRE SYPHILITIQUE	44
b-LES PLAQUES MUQUEUSES DE LA SYPHILIS SECONDAIRE	45
4-LES LESIONS BUCCALES ISCHEMIQUES	45
C-DE L'APHTE MILIAIRE	47
1-LA PRIMO-INFECTION HERPETIQUE	47
2-L'HERPANGINE	47
3-LE SYNDROME MAINS-PIEDS-BOUCHE	48
4-AUTRES MALADIES INFECTIEUSES	50
VI-FACTEURS ETIOLOGIQUES	50
A-INTRODUCTION	50
B-FACTEURS GENETIQUES	50
C-FACTEURS HORMONAUX	51
D-FACTEURS PSYCHOLOGIQUES ET STRESS	52
E-ROLE DES ALIMENTS-THEORIE ALLERGIQUE	53
F-AGENTS INFECTIEUX	54
1-BACTERIENS	54
2-VIRAUX	55
G-THEORIE IMMUNITAIRE	56
1-IMMUNITE HUMORALE	56
2-IMMUNITE CELLULAIRE	57
H-ASSOCIATION AUX NEUTROPENIES	58
I-CARENCE NUTRITIONNELLES	58
J-ROLE DU TABAC	59
K-FACTEURS TRAUMATIQUES	60
L-ROLE DES TOXIQUES	61
M-ROLE DES MEDICAMENTS	62
1-RAPPELS SUR LES REACTIONS MEDICAMENTEUSES BUCCALES	62
2-LES APHTES INDUITS PAR LES MEDICAMENTS : REVUE DE LA LITTERATURE	62
a-MEDICAMENTS UTILISES COMME ANTI-INFLAMMATOIRES EN RHUMATOLOGIE	63
b-MEDICAMENTS UTILISES EN PATHOLOGIE CARDIOVASCULAIRE	65
c-MEDICAMENTS UTILISES COMME ANTI-INFECTIEUX	67
d-MEDICAMENTS UTILISES EN NEUROPSYCHIATRIE	68
e-MEDICAMENTS ANTI-NEOPLASIQUES	68
VII-TRAITEMENT	68
A-INTRODUCTION	68
B-REGLES HYGIENO-DIETETIQUES	69

C-TRAITEMENT DES FACTEURS FAVORISANTS	69
D-TRAITEMENTS LOCAUX	71
1-L'ACIDE ACETYLSALICYLIQUE	71
2-LES ANESTHESIQUES LOCAUX	71
3-LES ANTIBIOTIQUES LOCAUX	71
4-LES ANTISEPTIQUES LOCAUX	72
5-LES CAUSTIQUES LOCAUX	72
6-LES CORTICOIDES LOCAUX	72
7-LE PYRALVEX®	73
8-LE SOLUTE ALCOOLIQUE DE BOROSTYROL	73
9-LE SUCRALFATE (ULCAR®)	73
E-TRAITEMENTS SYSTEMIQUES	73
1-LES ANTIPALUDEENS DE SYNTHESE	73
2-LA COLCHICINE	74
3-LA CORTICOTHERAPIE GENERALE	74
4-LA DISULONE®	75
5-LES GAMMAGLOBULINES	75
6-L'IMUDON®	76
7-L'ISOPRINOSINE	76
8-LE LEVAMISOLE (SOLASKIL®)	77
9-LE THALIDOMIDE	77
10-LA VITAMINE C	78
F-INDICATIONS THERAPEUTIQUES	78
<u>2-ENQUETE CAS-TEMOIN APPARIEE</u>	80
I-DEFINITION DES BUTS	81
II-PATIENTS ET METHODES	81
A-NOMBRE DE SUJETS NECESSAIRES	81
B-CHOIX DES CAS	82
1-CRITERES D'INCLUSION	82
2-SOURCES D'INCLUSION	82
C-CHOIX DES TEMOINS	83
1-CRITERES D'INCLUSION ET CRITERE D'EXCLUSION	83
2-SOURCES D'INCLUSION	84
D-PRESENTATION DU QUESTIONNAIRE	84
E-DESCRIPTION DES METHODES D'ANALYSE STATISTIQUE	86

III-RESULTATS	87
A-INTRODUCTION	87
B-PRESENTATION DE LA POPULATION DES MALADES	87
1-EN FONCTION DU SEXE	87
2-REPARTITION DES MALADES PAR AGE ET PAR SEXE	88
3-PRESENTATION DES CAS	88
a-FORMES CLINIQUES	88
b-FORMES EVOLUTIVES	90
c-RETENTISSEMENT	91
4-PRESENTATION DES TEMOINS	91
C-ETUDE DE L'INFLUENCE DES MEDICAMENTS SUR L'APPARITION DES APHTES	92
1-COMPARAISON DU NOMBRE DE MEDICAMENTS PRIS PAR LES CAS ET LES TEMOINS	92
2-ETUDE DE L'INFLUENCE DES MEDICAMENTS PRECEDEMMENT IMPLIQUES DANS L'APPARITION DES APHTES	93
Anti-inflammatoires non stéroïdiens	93
Anticoagulants toutes classes confondues	94
Acide acétylsalicylique	95
Antifongiques	95
Inhibiteurs de l'enzyme de conversion	96
Antidépresseurs	96
Alpha bloquants	97
Bêta bloquants	97
Autres	98
3-ETUDE DE L'INFLUENCE DE MEDICAMENTS NON IMPLIQUES PRECEDEMMENT MAIS FREQUEMMENT PRESCRITS	98
Antalgiques toutes classes confondues	98
Paracétamol	99
Dextropropoxyphène	100
Antibiotiques	100
Antiépileptiques	101
Antidiabétiques oraux	102
Antispasmodiques	102
Benzodiazépines	103
Corticoïdes	103
Diurétiques	104
Fluidifiants bronchiques	104
Hypolipémiants	105

Inhibiteurs calciques	105
Neuroleptiques	106
Dérivés nitrés	106
Veinotoniques	107
Oestroprogestatifs	107
D-COMPARAISON DU NIVEAU D ' ETUDE DES CAS ET DES TEMOINS	108
E-COMPARAISON DU TABAGISME DES CAS ET DES TEMOINS	110
F-COMPARAISON DE LA CONSOMMATION D'ALCOOL	111
G-COMPARAISON DE LA CONSOMMATION DE BONBONS DES CAS ET DES TEMOINS	112
H-COMPARAISON DU NIVEAU DE STRESS DES CAS ET DES TEMOINS	113
I-ETUDE DE L'ASSOCIATION AVEC CERTAINS ANTECEDENTS	114
1-ANTECEDENTS DE MALADIE DIGESTIVE CHRONIQUE	114
2-ETUDE DE L'INFLUENCE DE LA MENOPAUSE	115
 IV-DISCUSSION	 116
 <u>CONCLUSION</u>	 127
 <u>BIBLIOGRAPHIE</u>	 128

ICONOGRAPHIE

-Aphte mineur de la muqueuse labiale	29
-Aphte mineur du bord latéral de la langue	29
-Aphte géant de la lèvre inférieure	31
-Aphte géant de la langue	31
-Aphte géant en voie de cicatrisation	32
-Aphtes géants ayant laissés des cicatrices au niveau de la lèvre inférieure	32
-Aphtes herpétiformes de la face ventrale de la langue	34
-Aphtes herpétiformes	34
-Aphte géant de la luette dans le cadre d'une maladie de Behçet	36
-Aphtes multiples de la langue de différentes tailles dans le cadre d'une maladie de Behçet	36
-Aphtes génitaux dans le cadre de maladies de Behçet	37
-Forme précoce d'un carcinome spino-cellulaire ulcérant du bord latéral de la langue	43
-Pemphigus vulgaire : phase post-bulleuse	44
-Chancres syphilitiques de la langue	46
-Plaques muqueuses de la syphilis secondaire	46
-Primo-infection herpétique	48
-Nombreuses érosions superficielles du palais dans le cadre d'une herpangine	49
-Syndrome mains-pieds-bouche	49

GRAPHIQUES

-Répartition des cas et des témoins par âge et par sexe	88
-Répartition des cas en fonction des formes cliniques	89
-répartition des cas en fonction des formes évolutives	90
-Témoins : répartition en fonction des pathologies	92
-Exposition des cas et des témoins aux AINS	93
-Exposition des cas et des témoins aux bêta bloquants	97
-Exposition des cas et des témoins au dextropropoxyphène	100
-Exposition des cas et des témoins de sexe féminin aux oestroprogestatifs	108
-Niveau d'étude des cas et des témoins	109
-Tabagisme des cas et des témoins	110
-Consommation quotidienne en cigarettes des cas et des témoins	111
-Consommation quotidienne d'alcool des cas et des témoins	112
-Consommation de bonbons des cas et des témoins	113
-Moyennes de stress des cas et des témoins	114
-Antécédents de maladie digestive chronique des cas et des témoins	115
-Répartition des femmes ménopausées chez les cas et les témoins	115

ANNEXE A

FICHE CAS

Nom de l'interrogateur :

date d'interrogatoire :/...../.....

Malade : Nom (3 premières lettres) :/...../.....

Prénom :

Age :

Sexe (F ou M) :

N° de téléphone :/...../...../...../.....

Médecin traitant :

critère d'inclusion : **un ou plusieurs aphtes au moment de la consultation** Oui Non

A lire au patient :

Madame , Monsieur,

Nous effectuons , une étude sur les aphtes et plus particulièrement sur les liens qui peuvent exister entre ceux-ci et la consommation de médicaments .Nous allons pour cela si vous le voulez bien vous poser quelques questions sur vos habitudes de vie et vos antécédents médicaux , puis sur les médicaments que vous prenez régulièrement .Le questionnaire est strictement anonyme et votre nom n'apparaîtra en aucune manière .

Acceptez vous de répondre aux questions ?

(au cas où le patient est incapable de répondre à la question , débutez le questionnaire avec une tierce personne "désignée par le malade ")

Compréhension : normale
 altérée
 ininterrogeable

recueil de données : sujet interrogé
 tierce personne
 médecin traitant
 ordonnance (pour la partie concernant les médicaments)

<u>Nom</u>	<u>Date de début</u>
1)
2)
3)
4)
5)
6)
7)
8)
9)
10).....
11).....
12).....

3°) Prenez-vous actuellement des gouttes , des inhalations , des pommades ,des médicaments homéopathiques , vitamines sirops ?

Oui Non Ne sait pas

<u>Nom</u>	<u>Date de début</u>
1).....
2).....
3).....
4).....
5).....

4°) Avez-vous pris d'autres médicaments de façon occasionnelle ou continue au cours du dernier mois ?

Oui Non Ne sait pas

5°) Pouvez-vous en indiquer les noms et préciser la date de début de la prise et la date de fin :

<u>Nom</u>	<u>Date de début</u>	<u>Date de fin</u>
1).....
2).....
3).....
4).....
5).....
6).....
7).....
8).....

6°) Afin de bien vérifier si vous n'en avez pas oublié , nous allons vous poser des questions sur divers symptômes que vous pourriez ressentir . Même si vous êtes sûr de vous, soyez aimable de réfléchir quelques instants et de nous indiquer pour chaque médicament la date de début de la prise et la date de l'arrêt.

- Prenez-vous des médicaments pour :
- dormir
 - les maux de tête
 - les nerfs
 - la vue
 - la gorge , les oreilles ou le nez
 - la respiration , les bronches , les poumons
 - le coeur , la tension
 - le sang ou la circulation

la digestion ou la constipation

les reins ou pour uriner

le rhumatisme

les douleurs

la peau

la contraception , la ménopause

la thyroïde

(noter seulement les médicaments qui n'ont pas été cités avant et qui sont pris actuellement ou ont été pris au cours du dernier mois)

<u>Nom</u>	<u>Date de début</u>	<u>Date de fin</u>
1).....
2).....
3).....
4).....
5).....

7°) Avez-vous consulté votre médecin traitant dans les 6 derniers mois et vous a t-il remis une ordonnance ?

Oui Non Ne sait pas

si le patient a l'ordonnance sur lui , ne noter que les produits qui n'ont pas été cités avant

<u>Nom</u>	<u>Date de début</u>	<u>Date de fin</u>
1).....
2).....
3).....
4).....
5).....

Fiabilité de l'interrogatoire : excellente
 Moyenne
 mauvaise

ANNEXE B

-152-
FICHE TEMOIN

Nom de l'interrogateur :

date d'interrogatoire :/...../.....

Malade : Nom (3 premières lettres) :/...../.....

Prénom :

Age :

Sexe (F ou M) :

N° de téléphone :/...../...../...../.....

Médecin traitant :

Critères d'inclusion : Patient consultant ou étant hospitalisé pour une ou plusieurs des pathologies suivantes :

- Tumeur cutanée bénigne
 - Surveillance de naevus
 - Carcinome spinocellulaire à traitement exclusivement chirurgical
 - Carcinome basocellulaire à traitement exclusivement chirurgical
 - Eczéma aigu récent évoluant depuis moins d'une semaine et n'ayant bénéficié encore d'aucun traitement
 - Dermite séborrhéique ne bénéficiant d'aucun traitement médicamenteux
 - Dermatite atopique en dehors d'un traitement corticoïde local au long cours
- ou immunosupresseur
- Traumatologie
 - Syndrome abdominal aigu

Oui

Non (veuillez préciser laquelle en la cochant)

Critère d'exclusion : Patient présentant lors de la consultation ou ayant présenté dans le mois précédent un ou plusieurs aphtes (ou des lésions buccales ou génitales pouvant passer pour des aphtes)

Oui

Non

A lire au patient :

Madame , Monsieur,

Nous effectuons , une étude sur les aphtes et plus particulièrement sur les liens qui peuvent exister entre ceux-ci et la consommation de médicaments .Nous allons pour cela si vous le voulez bien vous poser quelques questions sur vos habitudes de vie et vos antécédents médicaux , puis sur les médicaments que vous prenez régulièrement . Le questionnaire est strictement anonyme et votre nom n'apparaîtra en aucune manière . Acceptez vous de répondre aux questions ?

(au cas où le patient est incapable de répondre à la question , débutez le questionnaire avec une tierce personne "désignée par le malade ")

Compréhension : normale
 altérée
 ininterrogeable

recueil de données : sujet interrogé
 tierce personne
 médecin traitant
 ordonnance (pour la partie concernant les médicaments)

C) Les prises médicamenteuses (en dehors du traitement des aphtes)

1°) Prenez-vous actuellement des médicaments de façon continue ?

Oui Non Ne sait pas

2°) Pouvez-vous en indiquer le(s) nom(s) commerciaux (ceux écrits sur la boîte) Oui

Non

Ne sait pas

<u>Nom</u>	<u>Date de début</u>
1)
2)
3)
4)
5)
6)
7)
8)
9)
10).....
11).....
12).....

3°) Prenez-vous actuellement des gouttes , des inhalations , des pommades ,des médicaments homéopathiques , vitamines sirops ?

Oui Non Ne sait pas

<u>Nom</u>	<u>Date de début</u>
1).....
2).....
3).....
4).....
5).....

4°) Avez-vous pris d'autres médicaments de façon occasionnelle ou continue au cours du dernier mois ?

Oui Non Ne sait pas

5°) Pouvez-vous en indiquer les noms et préciser la date de début de la prise et la date de fin :

<u>Nom</u>	<u>Date de début</u>	<u>Date de fin</u>
1).....
2).....
3).....
4).....
5).....
6).....
7).....
8).....

6°) Afin de bien vérifier si vous n'en avez pas oublié , nous allons vous poser des questions sur divers symptômes que vous pourriez ressentir . Même si vous êtes sûr de vous, soyez aimable de réfléchir quelques instants et de nous indiquer pour chaque médicament la date de début de la prise et la date de l'arrêt.

Prenez-vous des médicaments pour :

- dormir
- les maux de tête
- les nerfs
- la vue
- la gorge , les oreilles ou le nez
- la respiration , les bronches , les poumons
- le coeur , la tension
- le sang ou la circulation
- la digestion ou la constipation
- les reins ou pour uriner
- le rhumatisme
- les douleurs
- la peau
- la contraception , la ménopause
- la thyroïde

(noter seulement les médicaments qui n'ont pas été cités avant et qui sont pris actuellement ou ont été pris au cours du dernier mois)

<u>Nom</u>	<u>Date de début</u>	<u>Date de fin</u>
1).....
2).....
3).....
4).....
5).....

7°) Avez-vous consulté votre médecin traitant dans les 6 derniers mois et vous a-t-il remis une ordonnance ?

Oui Non Ne sait pas

si le patient a l'ordonnance sur lui , ne noter que les produits qui n'ont pas été cités avant

<u>Nom</u>	<u>Date de début</u>	<u>Date de fin</u>
1).....
2).....
3).....
4).....
5).....

Fiabilité de l'interrogatoire : excellente
 Moyenne
 mauvaise

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

BON A IMPRIMER N° 28

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

REIX (Sandrine). — Etude cas-témoin sur l'imputabilité des médicaments dans l'apparition des aphtes. — 156 f. ; ill. ; tabl. ; 30 cm (Thèse : Méd. ; Limoges ; 1998).

RESUME :

Les aphtes buccaux constituent une maladie multifactorielle dont l'étiologie reste encore aujourd'hui mal définie. Diverses théories ont été avancées par les auteurs (en particulier immunitaires, allergiques, infectieuses...) de même que plusieurs facteurs supposés favorisants (stress, carences nutritionnelles, aliments...) sans qu'aucun n'arrive réellement à faire sa preuve. Le tabac, quant à lui, semblerait plutôt avoir un rôle protecteur. A plusieurs reprises, des cas d'aphtes buccaux et/ou génitaux induits par des médicaments ont été rapportés dans la littérature. Parmi les médicaments incriminés, il existait en particulier des produits anti-inflammatoires, d'autres à visée cardio-vasculaire ou prescrits en neuropsychiatrie mais encore des anti-infectieux et des anti-néoplasiques. Une enquête cas-témoin appariée a donc été réalisée dont l'objectif principal était d'étudier l'imputabilité des médicaments dans l'apparition des aphtes, les objectifs secondaires étaient d'étudier de façon plus succincte l'influence d'autres facteurs parfois présentés comme favorisants. Cette étude portant sur 55 cas et 110 témoins a permis de confirmer le rôle aggravant des médicaments dans l'apparition des aphtes en montrant d'une part que les cas consommaient significativement plus de médicaments que les témoins. D'autre part, elle a permis de montrer le caractère aggravant de plusieurs classes thérapeutiques, en particulier les anti-inflammatoires non stéroïdiens et les bêta bloquants qui avaient déjà été impliqués, mais a également permis de mettre l'accent sur des médicaments moins suspectés tels que le dextropropoxyphène et les œstroprogestatifs. Enfin, les influences protectrices du tabac et aggravantes du stress ont été corroborées par cette enquête.

MOTS-CLES :

- Aphte.
 - Médicament.
 - Enquête.
 - Tabac.
 - Stress.
-

JURY : Président : Monsieur le Professeur BONNETBLANC.
Juges : Monsieur le Professeur BERTIN.
Monsieur le Professeur SAUVAGE.
Monsieur le Professeur TREVES.
Membre invité : Monsieur le Docteur BEDANE.
