

UNIVERSITE de LIMOGES

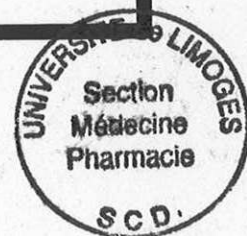
Faculté de Médecine

ANNEE 1998



THESE N° 16011

ANALYSE CRITIQUE BIBLIOGRAPHIQUE
DES APHTES MEDICAMENTEUX



THESE

POUR LE

DIPLOME D'ETAT

DE DOCTEUR EN MEDECINE

présentée et soutenue publiquement le 20 Novembre 1998

par

Isabelle CORNEE - LEPLAT

EXAMINATEURS de la THESE :

Monsieur le Professeur BONNETBLANCPRESIDENT
Monsieur le Professeur BENSALD.....JUGE
Monsieur le Professeur DENIS.....JUGE
Monsieur le Professeur SAUVAGE.....JUGE
Monsieur le Docteur BOULINGUEZ.....MEMBRE INVITE

UNIVERSITE de LIMOGES

Faculté de Médecine

ANNEE 1998

THESE N° 60

ANALYSE CRITIQUE BIBLIOGRAPHIQUE
DES APHTES MEDICAMENTEUX



THESE

POUR LE

DIPLOME D'ETAT

DE DOCTEUR EN MEDECINE

présentée et soutenue publiquement le 20 Novembre 1998

par

Isabelle CORNEE - LEPLAT

EXAMINATEURS de la THESE :

Monsieur le Professeur BONNETBLANCPRESIDENT
Monsieur le Professeur BENSALID.....JUGE
Monsieur le Professeur DENIS.....JUGE
Monsieur le Professeur SAUVAGE.....JUGE
Monsieur le Docteur BOULINGUEZ.....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 FrançoisPROFESSEURS 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 MEDICALE
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	PHARMACOLOGIE
MOREAU Jean-Jacques (C.S)	NEUROCHIRURGIE
MOULIES Dominique	CHIRURGIE INFANTILE
NATHAN-DENIZOT Nathalie	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
PECOUT Claude (C.S)	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
PERDRISOT Rémy	BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
PILLEGAND Bernard (C.S)	HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE

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 (C.S)
 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)

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 guidé dans la découverte et l'apprentissage de la Dermatologie par la rigueur et la richesse de votre enseignement.

Vous nous avez appris que, même à l'ère des technologies de pointe, rien ne remplaçait un examen clinique bien conduit pour évoquer un diagnostic.

L'association d'une passion scientifique à votre sensibilité aux autres ont forcé mon admiration.

Nous vous remercions de la confiance que vous nous avez accordé, au cours du stage passé dans votre service, ainsi que pour l'élaboration de cette thèse.

En nous faisant l'honneur d'en accepter la présidence, soyez assuré de notre très respectueuse considération.

A nos Juges,

Monsieur le Professeur BENSAID Julien,

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE CLINIQUE MEDICALE
CARDIOLOGIQUE
MEDECIN DES HOPITAUX
CHEF DE SERVICE

Vous avez montré un intérêt particulier
depuis le début pour ce travail. Vous nous faites
l'honneur de juger cette thèse.
Soyez-en remercié.

Monsieur le Professeur DENIS Francois,

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE BACTERIOLOGIE VIROLOGIE
BIOLOGISTE DES HOPITAUX
CHEF DE SERVICE

Vous nous avez fait rêver durant vos cours
remplis d'anecdotes exotiques et enchantés par la
mélodie des tests Elisa.

Trés sensible à l'honneur que vous me faites en
acceptant de juger cette thèse, soyez assuré de ma
profonde reconnaissance.

Monsieur le Professeur SAUVAGE Jean-Pierre,

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

Vous nous faites l'honneur de juger ce travail. Nous avons aimé bénéficier de la qualité de votre enseignement au cours de nos études.
Soyez-en remercié.

MISSIE DOCTE SERGE BOULINGUEZ,

Ou sé initiatè a thèse en mwen. Mwen apprécié en pil, manniè la wou encouragé mwen, pendant stage a dermatologie en mwen et puis aussi pou toute travail la çà. Mwen vlé montré wou toute reconnaissance en mwé.

JE DEDIE CETTE THESE :

A mon père,

in memoriam,

pour tout ce qui l'aurait pu m'apporter.

A papa,

qui a su,

mieux que faire revivre une âme,

faire renaître nos rêves.

Avec tout mon amour.

A ma mère,

sans qui je ne serai pas là,
pour son soutien et sa patience.
Avec tout mon amour.

A mon frère,

Ma fierté : être ta soeur.
Pour continuer à me garder des
déformations que pourrait m'apporter
la médecine ;
pour être toujours mon soutien à
n'importe quelle seconde, dans
n'importe quel pays ;
et pour que tu restes comme tu es,
Nagyon boldog.

A mon doudou.

JE DEDIE AUSSI CETTE THESE,

A mes amis de longues dates, que je n'oublie pas malgré les distances qui nous séparent,

A tous mes camarades d'université,

A mes "p'tits parents" de Guadeloupe.

A tous les malades,

Au Théâtre,

Je remercie

Tous ceux et toutes celles qui, de près ou de loin, ont contribué à l'élaboration de ce travail. ;

et spécialement à Huggy, pour ton aide technique quant à la réalisation de ce travail ;

à tous les internes de Basse-Terre et notamment Lolo,

à Greg, Nöelle et Jean-Marie.

Je remercie aussi

l'équipe de dermatologie du CHU de Limoges.

le laboratoire Merck et Clèvenot, et spécialement à Mireille Imbert, pour son aide.

le laboratoire Rhône-Poulenc Rorer.

PLAN

INTRODUCTION

1. L'APHTOSE BUCCALE

I. DONNEES GENERALES

A. RAPPELS ANATOMIQUES ET HISTOLOGIQUES

B. DEFINITION

II. ASPECTS CLINIQUES ET ANATOMO-PATHOLOGIQUES

A. APHTOSE BUCCALE MINEURE

B. APHTOSE MAJEURE OU MALADIE DE SUTTON

C. LA MALADIE DE BEHCET

1. ETIOPATHOGENIE

2. DIAGNOSTIC

3. PRONOSTIC, EVOLUTION

4. ANATOMO-PATHOLOGIE

D. APHTOSE BUCCALE HERPETIFORME

III. HYPOTHESES ETIOLOGIQUES ET PHYSIOPATHOLOGIQUES

A. FACTEURS GENETIQUES

B. FACTEURS PSYCHOSOMATIQUES

C. FACTEURS NUTRITIONNELS ET METABOLIQUES

D. FACTEURS HORMONAUX

E. FACTEURS IMMUNITAIRES

F. FACTEURS INFECTIEUX

G. FACTEURS TRAUMATIQUES

H. ROLE DU TABAC

I. FACTEURS ALLERGIQUES

J. ASSOCIATION DE L'APHTOSE A UNE AUTRE AFFECTION

K. ROLE TOXIQUE DES MEDICAMENTS

IV. BILAN D'UNE APHTOSE BUCCALE

A. CLINIQUE

B. EXAMENS COMPLEMENTAIRES

V. TRAITEMENTS DE L'APHTOSE BUCCALE

A. TRAITEMENTS LOCAUX

1. TRAITEMENT LOCAL A VISEES ANTALGIQUE ET ANTI-INFLAMMATOIRE

2. LES TOPIQUES CAUSTIQUES

3. TRAITEMENT ANTISEPTIQUE LOCAL

4. LES ANTIBIOTIQUES LOCAUX

5. LES STEROIDES LOCAUX

6. LE SUCRALFATE

7. CAS PARTICULIERS

B. TRAITEMENTS GENERAUX

1. LA VITAMINE C
2. TRAITEMENT A VISEE IMMUNOLOGIQUE
3. LA CORTICOTHERAPIE GENERALE
4. LES ANTIPALUDEENS DE SYNTHESE
5. LA DISULONE®
6. LES GAMMAGLOBULINES
7. L'ISOPRINOSINE
8. LA COLCHICINE
9. LA THALIDOMIDE

2. REACTIONS CUTANEEES AUX MEDICAMENTS :
TOXIDERMIES

I. DEFINITION - EPIDEMIOLOGIE

II. PATHOGENIE

A. REACTIONS IMMUNOLOGIQUES

B. MECANISMES NON IMMUNOLOGIQUES

C. FACTEURS INDIVIDUELS FAVORISANTS

III. DIAGNOSTIC

A. ANAMNESE

B. REINTRODUCTION

C. TESTS CUTANES

D. TESTS IN VITRO

IV. ASPECTS CLINIQUES

A. ERYTHEME PIGMENTE FIXE

B. EXANTHEMES MACULO-PAPULEUX

C. URTICAIRE ET OEDEME DE QUINCKE (URTICAIRE PROFONDE)

D. ERYTHRODERMIE ET SYNDROME D'HYPERSENSIBILITE

V. TRAITEMENT

3. NOTRE ETUDE

I. LES APHTES AU NICORANDIL

A. LES PREMIERS CAS CLINIQUES D'APHTOSE BUCCALE GEANTE INDUITE PAR LE NICORANDIL

1. DEUX CAS D'APHTOSE GEANTE RECIDIVANTE LIEE A LA PRISE DE NICORANDIL, DECOUVERTS AU C.H.R.U. DE LIMOGES, DANS LE SERVICE DE DERMATOLOGIE.

2. DEUX CAS IDENTIQUES RAPPORTES A NANCY.

B. LE NICORANDIL

1. COMPOSITION ET PRESENTATION

1.1. Formule unitaire théorique

1.2. Présentation

1.3. Voie d'administration

2. CONTROLE PHYSICO-CHIMIQUE

- 2.1. Dénomination de la spécialité
- 2.2. Dénomination commune internationale
- 2.3. Nom chimique et formule développée
- 2.4. Formule brute et poids moléculaire

3. MECANISME D'ACTION - INDICATIONS

3.1. Mode d'action des activateurs des canaux potassiques (ACP)

- 3.1.1. Action sur la cellule musculaire lisse
- 3.1.2. Action sur la cellule cardiaque
- 3.1.3. Action sur les autres tissus

3.2. Mode d'action du nicorandil

- 3.2.1. Action activatrice des canaux potassiques
- 3.2.2. Effets cellulaires liés au groupement -NO₂
- 3.2.3. Traduction pharmacologique des effets observés au niveau cellulaire

3.3. Indications

4. PHARMACOCINETIQUE HUMAINE

4.1. Pharmacocinétique chez le sujet sain et chez le patient coronarien

- 4.1.1. Absorption - Biodisponibilité
- 4.1.2. Distribution
- 4.1.3. Métabolisme et élimination
- 4.1.4. Evolution des concentrations plasmatiques après administration en dose unique et en doses répétées

4.2. Pharmacocinétique chez le patient "fragilisé"

4.2.1. Chez le sujet âgé

4.2.2. Chez l'insuffisant hépatique

4.2.3. Chez l'insuffisant rénal

4.3. Autres facteurs susceptibles de modifier la pharmacocinétique : recherche d'interactions pharmacocinétiques

4.3.1. L'alimentation

4.3.2. Association avec les inhibiteurs ou les inducteurs enzymatiques hépatiques

4.3.3. Association avec les anticoagulants

5. TOLERANCE ET SECURITE D'EMPLOI, EN DEHORS DES CAS D'APHTES BUCCAUX NOUVELLEMENT TROUVES

6. TOXICOLOGIE

II. ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

A. DEFINITION DES BUTS

B. MATERIEL

C. METHODE

D. RESULTATS

1. LES MEDICAMENTS INDUISANT DES APHTES

1.1. Parmi les analgésiques et les anti-inflammatoires utilisés en rhumatologie

1.2. Parmi les anti-infectieux

1.3. Parmi les médicaments cardio-vasculaires et gastro-intestinaux

- 1.4. Médicaments psychotropes
- 1.5. Médicaments anti-néoplasiques et immunitaires
- 1.6. Traitements endocriniens
- 1.7. Autres produits
- 1.8. Produits alimentaires

2. LES MEDICAMENTS INDUISANT DES ULCERATIONS BUCCALES

- 2.1. Parmi les antalgiques et les anti-inflammatoires
- 2.2. Parmi les antibiotiques
- 2.3. Parmi les médicaments à visée cardiaque
- 2.4. Les traitements anti-néoplasiques
- 2.5. Parmi les médicaments psychotropes
- 2.6. Autres produits

D. DISCUSSION

1. LES OBSERVATIONS

- 1.1. Critères primaires
- 1.2. Critères secondaires
 - 1.2.1. Classement selon les descripteurs
 - 1.2.2. Les critères chronologiques
 - 1.2.3. La notion de dose seuil
 - 1.2.4. Nombre et taille des lésions
 - 1.2.5. Les tests cutanés et in vitro entrant dans les critères sémiologiques
 - 1.2.6. Autres étiologies possibles

1.2.7. Autres atteintes cutanéomuqueuses

1.2.8. Terrain particulier

2. L'IMPUTABILITE

3. LES MECANISMES POSSIBLES

4. CRITIQUE DE LA LITTERATURE

CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION

L'aphtose buccale est une maladie aux étiologies multiples et mal connues. L'imputabilité des médicaments a souvent été sous estimée. Cependant, certains médicaments ont été décrits comme directement responsables d'aphtes buccaux.

D'après les premiers cas d'aphtes buccaux géants induits par le nicorandil, découvert en août 1996 dans le service de Dermatologie, au C.H.R.U. de Limoges, nous avons décidé d'effectuer une revue de la littérature sur les ulcérations buccales médicamenteuses (11).

Il apparaît une difficulté quant au diagnostic d'aphte buccal, car il n'existe pas de critère autre que la clinique.

Il nous a paru intéressant de décrire les premiers cas d'aphtes géants sous nicorandil, non connus à l'époque de la pharmacovigilance et très critiqués au début, pour être finalement largement publiés et reconnus par la suite, comme un effet boule de neige.

Notre analyse bibliographique avait donc pour intention première de dégager l'entité "aphte buccal" des autres ulcérations buccales médicamenteuses, afin de, peut-être, pouvoir discerner des mécanismes spécifiques de l'aphtose buccale médicalement induite.

I. L'APHTOSE BUCCALE

I. DONNEES GENERALES

A. RAPPELS ANATOMIQUES ET HISTOLOGIQUES

- Anatomie de la bouche :

La bouche est le premier segment du tube digestif, divisée en deux parties par les arcades gingivo-dentaires : l'une périphérique, le vestibule, l'autre, centrale, la cavité buccale proprement dite.

Le vestibule est compris entre les arcades alvéolo-dentaires, les lèvres et les joues. Il est tapissé par la muqueuse buccale, laquelle se réfléchit des joues et des lèvres sur les arcades alvéolaires en formant les gouttières vestibulaires supérieure et inférieure. Chacune des gouttières présente en avant, sur la ligne médiane, un repli muqueux, le frein de la lèvre, toujours plus saillant à la lèvre supérieure qu'à la lèvre inférieure.

La cavité buccale proprement dite est limitée en avant, par les arcades gingivo-dentaires, en haut par la voûte palatine, en bas par le plancher buccal sur lequel la langue fait saillie. En arrière, la cavité buccale communique avec le pharynx par un orifice, l'isthme du gosier, circonscrit par le voile du palais en haut, les piliers antérieurs du voile sur les côtés, et la base de la langue en bas.

La voûte palatine est vascularisée par l'artère palatine supérieure, branche de la maxillaire interne, et par l'artère palatine inférieure, branche de l'artère faciale.

La région linguale est vascularisée surtout par l'artère linguale, branche de la carotide externe.

Les drainages lymphatiques se font vers les ganglions sous-maxillaires et jugulaires internes pour la langue, vers les ganglions jugulaires internes également pour la région palatine.

L'innervation motrice est assurée par des branches du pneumo-gastrique, du grand hypoglosse, et du glosso-pharyngien. L'innervation sensitive provient des nerfs lingual, glosso-pharyngien, pneumogastrique et des nerfs palatins antérieur, moyen et postérieur(86).

- Histologie :

La muqueuse buccale est constituée d'un épithélium de type pavimenteux stratifié non kératinisé, dont les cellules superficielles desquament dans la cavité buccale.

Le chorion forme des papilles engrénées avec les crêtes épithéliales. Le tissu conjonctif est plus ou moins riche en matériel élastique. Il y a de nombreuses glandes muqueuses ou séro-muqueuses, réparties dans toute la bouche. Le chorion renferme un grand nombre de lymphocytes.

L'épithélium de la muqueuse linguale est du même type que celui de la muqueuse buccale, mais il présente à la face supérieure de nombreuses excroissances : les papilles. Le chorion est formé d'un tissu conjonctif dense, comprenant de nombreuses glandes salivaires, et largement infiltrées de lymphocytes.

Les bourgeons du goût se rencontrent au niveau des papilles caliciformes à la surface de l'épithélium lingual (19).

B. DÉFINITION : (9, 31)

L'aphtose est une maladie connue depuis l'antiquité. Le terme "Aphtai" est attribué à la fois à CELSUS et à HIPPOCRATE (460-370 avant J.C.).

La première description a été faite par William Heberden en 1802. Il notait qu'à côté des aphtes qui accompagnaient des fièvres aiguës, certains pouvaient être chroniques et parfois très gênant dans la bouche, et ce pendant plusieurs mois ou années, même sans fièvre ou autre affection. Presque deux siècles plus tard, nous avons peut à ajouter à cette description. En 1898, Mikulicz et Kummel décrivaient le terme "aphte chronique récurrent".

Dans sa forme typique, le diagnostic d'aphte buccal est clinique, reposant sur l'aspect caractéristique des lésions.

L'aphte débute par une sensation de cuisson, de picotement ou de brûlure en un point de la muqueuse buccale que le patient situe de façon assez précise. L'examen clinique est négatif.

En 12 à 24 heures, apparaissent une ou des lésions érythémateuses.

La lésion aphteuse initiale est une petite macule érythémateuse, parfois papuleuse, caractérisée par une base discrètement indurée. Les lésions peuvent être uniques ou multiples, circulaires ou ovales.

A ce stade, la sensation douloureuse varie en intensité, mais est habituellement sévère. Cette phase dure de 18 heures à 3 jours.

Puis, la lésion érythémateuse fait place à l'ulcération typique : c'est une ulcération arrondie, de quelques millimètres de diamètre. Ses bords sont généralement nets. Son fond est d'abord jaunâtre, puis rapidement grisâtre. Elle est entourée d'un halo érythémateux

rouge carminé net. La muqueuse alentour est oedématiée. L'ulcération disparaît en une à deux semaines.

La cicatrisation se fait sans séquelle, laissant une muqueuse strictement normale.

Les localisations les plus fréquentes sont par ordre décroissantes : la muqueuse labiale, les joues, 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.

L'affection est extrêmement douloureuse.

La palpation ne retrouve pas d'infiltration de la base, ni d'adénopathie satellite.

L'affection évolue le plus souvent par poussées espacées ou rapprochées, pouvant débiter dès la petite enfance, entrant dans le cadre d'aphtes vulgaires.

Les périodes de latence atteignent plusieurs mois.

Si les poussées deviennent rapprochées, voire subintrantes, empêchant, à l'extrême, toute alimentation avec des périodes de latence très courte, on ne parle plus d'aphtes communs mais d'aphtose buccale récidivante.

En ce qui concerne la fréquence, les aphtes buccaux représentent une affection très fréquente atteignant environ 20% de la population générale avec une incidence supérieure chez les écoliers, les étudiants (50% environ) et une prédominance féminine. Les aphtes débutent, souvent dans l'enfance ou l'adolescence, et tendent à diminuer en fréquence et sévérité avec l'âge.

Les aphtes peuvent représenter les premiers signes d'une maladie grave à impact systémique comme la maladie de Behçet, ou

à impact digestif comme la malaie de Cröhn ou la rectocolite hémorragique. Néanmoins, ils sont idiopathiques dans 70% des cas (8, 80).

II. ASPECTS CLINIQUES ET ANATOMO-PATHOLOGIQUES

A. APHTOSE BUCCALE MINEURE

C'est la forme heureusement la plus fréquente, touchant environ 80% des patients souffrant d'aphtose récidivante (9). Elle correspond séméiologiquement à la survenue d'aphtes vulgaires. Il existe habituellement un état prodromal, pendant 24-48 heures de picotements ou brûlure de la muqueuse, avant l'apparition d'ulcérations superficielles, rondes ou ovalaires de rarement plus de 5 mm de diamètre, à fond déprimé nécrotique et jaunâtre, à base infiltrée et cernée par un halo érythémateux.

Au nombre de 1 à 5, ces lésions ni saignotantes, ni purpuriques, sans adénopathie, siègent surtout sur les lèvres, les joues, les faces inférieures et latérales de la langue. La douleur, nette les premiers jours, s'estompe avant même la réépithélialisation qui est obtenue, sans trace, en 7 à 10 jours.

L'aphtose mineure ne se voit pas de façon commune au niveau de la gencive, du palais ou du dos de la langue.

Dans sa forme typique, il n'existe pas de diagnostic différentiel.(76, 81, 90)

B. APHTOSE MAJEURE OU MALADIE DE SUTTON

L'aphtose majeure, encore dénommée maladie de Sutton, "aphtes géants" ou de son plus ancien nom "périadénitis mucosa necrotica recurrens", survient chez 10% des patients.

Dans cette forme sévère, survenant souvent dès l'enfance, les aphtes sont plus larges, plus creusants, irréguliers, ne saignent pas ; ils sont entourés d'un oedème irrégulier pouvant prendre une allure néoplasique et siégeant sur n'importe quel point des muqueuses bucco-pharyngo-laryngées.

Les aphtes géants récidivants sont généralement solitaires ; parfois il en existe 2 ou 3 en même temps. Ils entraînent des douleurs très importantes avec dysphagie, dysphonie, mais l'état général est conservé. Il s'y associe parfois une hypersialorrhée, une fétidité de l'haleine, insomnie et anxiété.

La durée d'évolution est longue, de plusieurs semaines à plusieurs mois, sans être nécessairement douloureux durant toute cette période.

L'évolution de la maladie est désespérante, durant parfois toute la vie de l'individu (10). Elle débute généralement après la puberté, persistant pendant au moins 25 ans (90).

Le fait capital est que ces ulcérations laissent des cicatrices rétractiles qui peuvent devenir mutilantes (amputation de la lèvre, microstomie avec limitation de l'ouverture buccale, etc...). Ces séquelles permettent quelquefois de faire le diagnostic. (9, 81, 90)

Son étiologie est inconnue, mais il y a une ferme évidence à ce que les personnes qui ont une histoire d'aphtose récurrente, peuvent tendre à cette forme (58).

Il faut demander une sérologie HIV en présence de ces volumineuses ulcérations, une NFS afin d'éliminer une hémopathie et enfin, au moindre doute, pratiquer une biopsie afin d'éliminer un carcinome épidermoïde ou un chancre tuberculeux.

L'examen histologique est fait seulement lorsque le clinicien ne peut porter le diagnostic d'aphtose avec certitude (9).

Il faut enfin rappeler qu'il n'existe aucune différence, ni clinique, ni histologique, entre les ulcérations buccales de l'aphtose buccale récidivante et celle de la maladie de Behçet, car il ne s'agit que d'aspects différents du même processus (76).

C. LA MALADIE DE BEHCET (81, 88)

La triade comportant uvéite ou chorioretinite, et ulcérations orales et génitales, a probablement été d'abord reconnue par Hippocrate, mais porte le nom de Behçet depuis sa description de la maladie il y a environ 50 ans. L'ensemble de ces manifestations a été groupé par A. Touraine. C'est une maladie plurisystémique d'étiologie inconnue, dont les manifestations cutanéomuqueuses constituent un critère diagnostique majeur.

- L'aphtose buccale :

est constante et peut être longtemps isolée. Les aphtes de la maladie de Behçet ne se distinguent en rien de ceux de l'aphtose vulgaire.

- Les signes cutanéomuqueux :

peuvent être aussi caractérisés par des nodules érythémateux, des réactions cutanées acnéiformes, ou des pseudo-folliculites nécrotiques, considérées comme des équivalents cutanés d'aphte. Ces pseudo-folliculites peuvent être reproduites par piquûre lors des phases actives de la maladie ; cette "hypersensibilité cutanée" constituant un argument diagnostique majeur.

- L'aphtose génitale :

est présente dans 65% des cas et siège avec prédilection sur le scrotum, plus rarement le gland; l'aspect est celui d'ulcérations à l'emporte-pièce à fond jaunâtre qui laissent des cicatrices durables, constituant des éléments importants de diagnostic en dehors d'une poussée.

- Les lésions oculaires:

l'uvéite est le plus souvent totale. C'est une manifestation typique et grave de la maladie, présente dans 60% à 80% des cas. L'hypopion n'est ni constant ni spécifique.

Ces différentes lésions sont progressives, récidivantes et laissent des séquelles irréversibles responsables de cécité.

- D'autres lésions peuvent s'y associer :

thrombophlébites, arthrites, lésions du système nerveux central, ulcérations intestinales, et orchite ou orchyépидidymite.

Certains auteurs classifient le syndrome de Behçet en forme mucocutanée, arthrique, neurologique ou oculaire, en fonction des caractères cliniques présentés.

Aucun caractère hématologique n'est pathognomonique et le diagnostic est basé sur les caractéristiques cliniques. Il a été suggéré que 3 caractères, incluant les aphtes buccaux, doivent être présents pour établir le diagnostic

1. ETIOPATHOGENIE

Elle est inconnue. La maladie touche surtout l'homme et débute pendant la 3ème décennie.

Ubiquitaire, elle est particulièrement fréquente dans le bassin méditerranéen et au Japon. Les japonais vivant aux Etats-Unis sont exceptionnellement atteints. La fréquence du groupe HLA-B5 et plus particulièrement du sous-groupe BW5, la possibilité de formes familiales et même néo-natales, signalent l'importance des facteurs génétiques. L'intervention de facteurs de l'environnement (virus, produits chimiques) est possible.

Le mécanisme des lésions est mal connu ; on incrimine souvent un processus de vasculite, compatible avec le tropisme vasculaire de la maladie.

2. DIAGNOSTIC

Il est essentiellement clinique et souvent difficile au début.

En 1990, le but principal du "groupe d'étude de la maladie de Behçet" a été de trouver la série de critères de diagnostic de la

maladie la plus fiable afin, d'une part, qu'elle puisse être citée en référence dans les futures études et, d'autre part, qu'elle permette les comparaisons entre celles-ci.

Ainsi, cette analyse a reconnu une unique série de critères diagnostiques, plus simple à utiliser, excluant les manifestations les plus rares, et plus spécifiques que les autres séries disponibles jusqu'alors.

Actuellement, les critères utilisés sont:

- ulcération buccale récurrente : aphtes mineurs, majeurs ou herpétiformes apparaissant, à au moins trois reprises, sur une période de 12 mois.

Il faut de plus, 2 critères parmi les 4 suivants :

- ulcération génitale récurrente : aphtes présents ou cicatriciels observés par le malade ou médecin ;

- lésions oculaires : uvéite antérieure, postérieure ou vasculite rétinienne, observée par les ophtalmologistes. ;

- lésions cutanées : érythème noueux observé par le malade ou le médecin, pseudofolliculite, lésions papulo-pustuleuses ou nodules acnéiformes, observés par les médecins, chez les malades n'étant pas sous traitement corticoïde ;

- test d'hypersensibilité cutanée positif : lu par les médecins à 24-48 heures.

Les nombreuses séries précédentes de critères diagnostiques incluait une longue liste de critères mineurs. Ces auteurs ont suggéré qu'ils n'apparaissent pas avec une fréquence suffisante pour être inclus dans cette série.

3. PRONOSTIC, EVOLUTION

L'atteinte est imprévisible pour un malade donné. Elle se fait par poussées lors desquelles un autre organe peut être atteint. La mort peut survenir par atteinte méningo-encéphalique, accident thrombo-embolique, perforation intestinale.

4. ANATOMO-PATHOLOGIE

L'examen anatomo-pathologique est en pratique rarement fait, le diagnostic étant essentiellement clinique.

A la phase prémonitoire, où l'on pratique rarement une biopsie, l'épithélium est peu altéré : certaines cellules supra-basales sont le siège d'une spongieuse ballonisante, le chorion sous-jacent est le siège d'un oedème rapidement infiltré par des cellules lympho-plasmocytaires à localisation volontiers péri-capillaire (9).

A la phase d'état, l'aphte vulgaire correspond à une nécrose d'un petit secteur de la muqueuse qui, en s'éliminant, laisse une ulcération dont le fond, tapissé par un enduit fibrino-leucocytaire, est le siège d'un infiltrat inflammatoire très dense, lympho-histiocytaire, avec des plasmocytes et de nombreux polynucléaires.

Il tend à se disposer autour des vaisseaux dont l'endothélium est turgescent et la lumière oblitérée, avec parfois thrombose et altérations fibrinoïdes de la paroi.

Les aphtes géants correspondent à l'atteinte de vaisseaux plus profonds et de plus gros calibre, et l'infiltrat inflammatoire entoure également les canaux excréteurs des glandes salivaires accessoires.

Dans les aphtes miliaires, l'infiltrat est étalé sous l'épithélium qui présente çà et là un petit foyer de nécrose (89).

D. APHTOSE BUCCALE HERPETIFORME

La stomatite aphteuse herpétiforme se distingue des autres formes par la plus petite taille des ulcérations, de 0,5 à 3 mm de diamètre. Encore appelés aphtes miliaires, ceux-ci sont cependant plus nombreux, tendent à former des bouquets et confluent parfois sur des nappes d'érythème (76).

Ces ulcérations peuvent être situées n'importe où dans la cavité buccale. 100 à 150 ulcères peuvent être présents dans le même temps, chacun mesurant 2 à 3 mm de diamètre, tendant à fusionner et former de larges ulcères irréguliers.

L'aphtose herpétiforme est prédominante chez les femmes et apparaît à un âge plus tardif que les autres variétés d'aphtose buccale (90). Elle survient chez 10 % des patients et apparaît au cours de la 3ème décennie.

La guérison, sans séquelle, est la plus rapide des formes d'aphtose. Elle peut ne prendre que 3 à 4 jours. Cependant, quand un grand nombre d'ulcères sont présents et que de nouveaux se forment, la condition persiste (58, 81)

Cette forme est hyperalgique.

Le diagnostic différentiel se pose avec :

- l'herpès :

la primo-infection herpétique survient habituellement pendant l'enfance (le plus souvent avant 3 ans, mais peut survenir à l'âge adulte) et s'associe à une altération de l'état général avec un syndrome fébrile avec infection des voies respiratoires supérieures, malaise et maux de tête, pouvant précéder de quelques jours l'éruption buccale. De même, des adénopathies cervicales et de la fièvre, peuvent précéder. La topographie des lésions est particulière, atteignant la cavité buccale, mais également les lèvres, débordant sur le versant cutané. Les lésions sont très douloureuses. Un cytodagnostic peut permettre de faire rapidement le diagnostic d'herpès.

- l'herpangine :

qui est une infection causée par les virus coxsackie du groupe A. Elle se manifeste par une éruption de petites vésicules grises sur le palais mou, l'oro-pharynx et les piliers amygdaliens. Elle peut être précédée par un syndrome fébrile accompagné de douleurs pharyngées, de nausées et de douleurs abdominales. L'éruption épargne les régions antérieures de la bouche. Après 24 heures, les vésicules se rompent laissant des ulcérations similaires à des aphtes. La guérison se fait en une semaine. (52,58)

- le syndrome pieds-mains-bouche, également causé par un virus du groupe coxsackie, réalise une éruption peu symptomatique avec des lésions plus localisées que dans l'herpangine (9).

III. HYPOTHESES ETIOLOGIQUES ET PHYSIOPATHOLOGIQUES

L'étiologie de l'aphtose n'est pas encore clairement établie ; elle est plurifactorielle.

En effet, l'étiopathogénie a suscité de nombreuses controverses ; la théorie bactérienne est maintenant abandonnée, la théorie virale ne conserve que quelques rares partisans.

Des facteurs génétiques ont été évoqués devant la fréquence de cas familiaux.

Cependant, les théories immunologiques ont maintenant la faveur de nombreux auteurs (89).

A. FACTEURS GENETIQUES (90)

Chez quelques individus, un cas sur trois, l'aphtose récurrente buccale pourrait avoir des bases héréditaires.

Les malades avec des antécédents familiaux d'aphtose buccale peuvent développer la maladie plus tôt et avoir des symptômes plus sévères que ceux n'ayant pas d'antécédents familiaux.

La probabilité pour une fratrie de contracter la maladie est influencée par la présence ou non de la maladie chez les parents. Il existe, de plus, une grande corrélation de l'apparition de la maladie

chez les jumeaux homozygotes, mais non chez les hétérozygotes (81).

La majorité des études visant à montrer les associations existant entre l'aphtose buccale récidivante et un groupe HLA donné furent des échecs :

- Une étude de 1977 a montré une augmentation non significative de l'aphtose buccale récidivante, dans les populations HLA-A2 et HLA-Aw29.

- une association avec le groupe HLA-B12 a été suggérée en 1982 bien qu'elle n'ait pas été confirmée par d'autres auteurs en 1983.

- Une association significative entre l'aphtose buccale récidivante et le groupe HLA-DR2 a été observée dans une étude datant de 1982, mais le groupe étudié comprenait seulement 17 patients.

- Dans une étude de patients d'origine turque, présentant une aphtose buccale récidivante, la fréquence du groupe HLA-DR4 était élevée (mais pas de façon significative), par rapport à la fréquence dans un groupe de sujets sains.

- En 1985, une étude a montré la fréquence significativement élevée du groupe HLA-DR7 chez des patients siciliens porteurs d'aphtose buccale récidivante. Cet antigène, en particulier

l'haplotype Bw21-DR7, semblait être un important facteur de susceptibilité dans ce groupe de patients.

Il semble y avoir une absence d'association entre l'aphtose buccale récidivante et le groupe HLA-B5. Ceci, avec l'absence d'association de l'aphtose buccale récidivante avec les séries HLA-DQ, pourrait aider à faire la différence entre l'aphtose et syndrome de Behçet.

- En 1992, une étude montrait une incidence d'aphtose supérieure pour les groupes HLA B51 et Cn7 chez les Israéliens. Le groupe HLA B51 était aussi plus fréquent chez les malades atteints du syndrome de Behçet.

Une étude grèque montrait une association du syndrome de Behçet avec les haplotypes A2, B12 et DR5. Mais il semblerait que la base familiale a plus de chance d'être en relation avec leurs personnalités semblables et l'environnement psychologique, qu'une prédisposition génétique (81)

B. FACTEURS PSYCHOSOMATIQUES

Le rôle de stress psychologique et physiologique comme facteurs étiologiques dans l'aphtose buccale récidivante est controversé. Les patients associent souvent une majoration de stress comme facteur à leurs lésions (58, 81).

Dans une récente série d'essais thérapeutiques menés au Collège de Dentisterie de Baylor, 69 de 128 étudiants dentaires participants (54%), notaient le stress comme un facteur étiologique

contributif. Ces notions sont en accord avec une haute incidence d'aphtes parmi les étudiants en médecine et en dentaire (31-66%).

Shapiro et son équipe ont examiné 197 étudiants dentaires et en trouvaient 62 (31%) avec une histoire d'aphtose. C'est considérablement plus élevé que l'incidence de 10 à 20% de la population générale, tout âge confondu.

Un autre rapport comparait l'incidence des aphtes entre étudiants de deux écoles élémentaires, fréquentées par des individus de race semblable, mais de condition socioéconomique différente. L'incidence significativement plus importante parmi les étudiants de l'école la plus renommée était attribuée au stress imposé par les plus importantes attentes et responsabilités demandées.

Sircus, en 1957, avait trouvé que l'environnement ou le stress émotionnel précédait le premier accès chez environ 60% des patients atteints d'aphtes, et pour 21% des épisodes de récurrence. Enfin, il a été reporté que les traitements antidépresseurs avaient réduit l'incidence d'ulcères, bien que les efforts à montrer une association entre une vie stressée et l'aphtose ne furent pas concluants (81).

C. FACTEURS NUTRITIONNELS ET METABOLIQUES

Plusieurs études ont montré une association entre divers déficiences sanguines, notamment en hémoglobine, et l'aphtose récurrente, mais avec des fréquences largement très variables. Les déficits en vitamines B1, B2, B6, B12, acide folique, fer ou zinc, se sont révélés être trois fois plus fréquents chez les porteurs d'aphtes,

et plus de 20% des malades investigués pour des aphtes avaient un déficit en un ou plusieurs de ces éléments (71, 81).

Une thérapeutique substitutive semble responsable d'une amélioration ou d'une guérison chez 75% des patients avec un recul de 6 ans (9).

Ces déficits sont parfois liés à une affection intestinale, en particulier la maladie coeliaque, et des études ont retrouvé en 1976 et 1987, une maladie coeliaque chez un peu moins de 5% des patients suivis initialement en consultation externe pour aphtose buccale récidivante. Ces malades porteurs d'aphtose ne présentent pas toujours des symptômes de la sphère intestinale ou évoquant une maladie coeliaque, mais ont habituellement un déficit en folate.

Il peut exister aussi des patients présentant une aphtose buccale récidivante, sans symptôme clinique évident ou décelable à la biopsie jéjunale de maladie coeliaque, mais répondant bien au régime sans gluten (71, 81).

D'autres désordres gastro-intestinaux, dans lesquels furent retrouvés des aphtes buccaux, sont les maladies de Crohn et Rectocolite hémorragique.

Comme le gluten, d'autres antigènes ont été évalués comme étant des facteurs favorisants. Des études ont montré l'incidence croissante des patients atopiques, alors que d'autres n'y voient pas de corrélation. Cependant, les patients peuvent souvent corréler l'ulcération avec l'ingestion de certains aliments : noix, chocolat, céréales, tomate, fromage, lait de vache et fruits avec acide citrique. Toutefois, des études prudentes n'ont jamais pu révéler de relation de cause à effet (81).

D. FACTEURS HORMONAUX

Certaines femmes sujettes aux aphtes buccaux, les liaient à leur cycle mensuel, pendant l'ovulation ou la prémenstruation. D'autres avaient l'expérience d'une diminution de l'incidence des aphtes durant la grossesse. On prétendait alors qu'il existait une relation avec le taux de progestérone, et que les ulcérations pouvaient être modulées par des manipulations hormonales. Dans ces rares cas, on supposait qu'il n'y avait pas de relation aux facteurs de stress, sans être convaincu cependant, que la relation soit purement hormonal (81).

De même, en 1992, McCartan et Sullivan, à Dublin, ont fait une revue et critique de la littérature de 1942 à 1991, sur l'association du cycle menstruel, de la grossesse et de la ménopause, avec l'aphtose buccale récurrente (63).

Aucune association n'a été établie entre les aphtes buccaux et la période prémenstruelle, grossesse ou ménopause. Aucune étude n'a, à proprement parlé, montré un effet thérapeutique des hormones ovariennes sur l'aphtose buccale (63).

E. FACTEURS IMMUNITAIRES

Les aspects immunologiques des aphtes ont reçu une attention considérable. Eversole en a revu les détails récemment. Les études ont examiné les populations leucocytaires et les infiltrations lymphocytaires des lésions. Les caractères immunopathologiques furent révélés par une perte d'épithélium due à une lyse directe des kératinocytes (81).

Des études ont observé des perturbations des lymphocytes dans le sang périphérique. Dans l'une, une activation sélective des lymphocytes T cytotoxiques et des cellules NK ("Natural Killer") fut trouvée (80). Les mécanismes cellulaires incluent une cytotoxicité directe des cellules T et des lésions indirectes médiées par les cellules NK qui ont été activées par les cellules spécifiques T. Il est même possible que quand ces cellules sont ainsi activées par les cellules T, interféron, ou interleukine-2, elles puissent avoir un effet cytotoxique direct sur les cellules épithéliales (82). De plus, les patients porteurs d'aphtes en rémission ont une activité des cellules NK normale. Tandis que ceux qui présentent des aphtes majeurs ont une activité croissante de ces cellules, alors que les aphtes sont présents, et diminuent leur activité durant la première et deuxième semaine suivant leur apparition.

Au niveau de la muqueuse pré-lésionnelle, l'infiltrat est composé essentiellement de lymphocytes T. Les études à ce sujet sont conflictuelles. Une a montré que les lésions actives contenaient un nombre significativement plus important de lymphocytes CD8. Une autre a montré un infiltrat hétérogène.

Au total, les études montrent le rôle primaire des cellules T immunitaires dans les aphtes récidivants, malgré une récente discussion sur un rapport trouvant des anticorps anti-muqueuse, similaires à ceux trouvés dans le pemphigus. Ces anticorps étant présents au cours des exacerbations des lésions, avec une quasi absence durant les phases de rémission, ils pourraient être dus à un phénomène secondaire pendant la phase de lyse kératinocytaire.

L'effet cytotoxique des lymphocytes dans le sang périphérique à travers les cellules épithéliales orales ont fait l'objet d'un récent travail qui a corroboré ce phénomène in vitro. La cytotoxicité vis à

vis des kératinocytes oraux est significativement plus importante parmi ceux qui sont porteurs d'aphtes actifs, que parmi ceux qui sont en rémission ou porteurs d'ulcères traumatiques. La question cependant, est pourquoi les cellules T autoréactives peuvent être identifiées dans le sang périphérique alors que les lésions orales sont focales (81).

F. FACTEURS INFECTIEUX

Il a été suggéré que des micro-organismes pourraient jouer un rôle dans l'étiologie de l'aphtose buccale récidivante.

Beaucoup d'auteurs ont entrepris des expériences pour comprendre le rôle des streptocoques oraux dans la pathogénicité de l'aphtose buccale récidivante, soit comme agent pathogène direct, soit comme stimulus antigénique aboutissant à la formation d'anticorps pouvant produire des réactions croisées avec les déterminants antigéniques des kératinocytes.

Le type initial isolé chez les patients porteurs d'aphtes a été qualifié de streptocoque sanguis mais d'autres analyses ont révélé qu'il s'agissait de streptocoque mitis.

Alors que quelques études ont montré des titres élevés d'anticorps dirigés contre les streptocoques chez des malades porteurs d'aphtose buccale récidivante, d'autres recherches ont apporté des résultats contraires.

D'autres pensent que le streptocoque sanguis serait présent au niveau des lésions du fait d'une surinfection secondaire.

L'hypothèse d'un stimulus bactérien primaire est actuellement réfutée (81, 90).

Devant l'histoire de récurrence des aphtes, un phénomène auto-immun et/ou viral a toujours été considéré. Aucun auto-antigène n'a cependant été établi, et vis à vis d'une étiologie virale, l'Herpès Simplex Virus (HSV) a été particulièrement étudié. Cependant, les tentatives de cultiver l'HSV à partir de biopsies lésionnelles, ou d'y détecter l'antigène HSV, furent négatives. Et seulement quelques-unes avaient des anticorps anti-HSV (73).

Dans les années 70, un laboratoire a fourni quelques évidences en faveur d'une association entre l'aphtose buccale récidivante et un adénovirus ; cependant les adénovirus sont des organismes ubiquitaires et ces résultats demandaient confirmation (26).

Pederson et Hornsleth, en 1993, se sont attardés sur les virus Herpès et ont montré une significative association entre des taux sériques élevés d'anticorps IgM du Virus Varicelle Zona (VZV) et du Cytomégalovirus (CMV), et les épisodes d'aphtose. Dans une autre étude, seulement deux des trente personnes, ont montré la présence d'antigènes viraux HSV 1 ; 4 et VZV ; alors qu'aucun n'étaient positif pour HSV 2 ou CMV (81).

Cependant, l'ADN HSV-1 a été trouvé au cours du syndrome de Behçet et l'HSV-1 dans les complexes immuns circulants.

Des particules "virus-like" ont été mises en évidence dans plusieurs tissus au cours du syndrome de Behçet, mais pas au niveau de la muqueuse buccale, et d'autres auteurs n'ont pu impliquer les virus dans la constitution du syndrome de Behçet (90).

D'autres études sont nécessaires avant qu'une origine virale de l'aphtose buccale récidivante soit démontrée ou réfutée.

- Vis à vis de l'infection HIV :

Une large variété d'ulcérations orales a été observée durant l'infection HIV et le SIDA. La classification de Pindborg des lésions orales associées au HIV mentionne les aphtes récidivants au chapitre "cause inconnue" (82). Silverman rapporte dans une large population de 375 homosexuels masculins, que 8% avaient des aphtes récidivants. Récemment, une étude africaine a rapporté une prévalence des aphtes de 12%. Ainsi, en 1989, Pindborg met le doigt sur le fait que les aphtes sont couramment rencontrés chez les personnes HIV négatives, et que l'association peut donc être fortuite.

Les aphtes buccaux chez les patients infectés par le virus HIV paraissent avoir une étiopathogénie complexe.

Les recherches de base concernant les détériorations tissulaires sont en relation avec des complexes immuns et des phénomènes d'autoanticorps. La muqueuse orale est constamment en contact avec des antigènes variés, et toute déficience du système muqueux de surface peut entraîner un accès accru d'antigènes. Les traumatismes et inflammations peuvent aussi faciliter la pénétration cellulaire. Il semble que la pathogénésie de l'ulcération orale peut être reliée au fait que les réactions croisées antigéniques tissulaires, avec des composants microbiens, entraînent une stimulation immunitaire normale et une détérioration ultérieure. Si l'antigène n'est pas débarrassé du site mucosal ou si un autre antigène gagne l'accès, localement, les cellules T et B activées

peuvent libérer divers facteurs blastogéniques et lymphostimulants des macrophages et neutrophiles associés. Ceux-ci peuvent provoquer une action inflammatoire locale détériorante, par des produits tentant de neutraliser l'antigène localement (81, 82).

Par ailleurs, le phénomène d'infection secondaire avec des mycoses, bactéries ou virus, peut être gardé en mémoire comme un évènement secondaire, à ne pas confondre avec un mécanisme causal (82).

G. FACTEURS TRAUMATIQUES

Le traumatisme physique peut être le facteur déclenchant des aphtes chez les personnes sensibles. Un essai thérapeutique a montré que 20, parmi 128 sujets porteurs d'aphtes, prétendaient qu'un incident traumatique était l'initiateur des aphtes. La lésion traumatique pouvait être d'origine très diverse, allant de la morsure, l'injection dentaire, la friction des brosses dentaires, un aliment tranchant comme les "chips", des appareils orthodontiques, la malposition dentaires ou les caries (52, 81). Cependant, ceci se voit beaucoup moins fréquemment sur les muqueuses hyperkératinisées (81), ce qui pourrait nous amener à penser que le traumatisme n'est qu'un épiphénomène d'une lésion aphteuse sous-jacente.

Michael B. Lee , en 1984, pense plutôt, qu'un des facteurs favorisants les plus importants, serait le traumatisme de la muqueuse orale, suivie d'une inflammation ou d'un processus infectieux localisés, et d'une réaction autoimmune locale. Cette

réaction autoimmune serait une réponse déclenchée par des substances cellulaires ou des microbes (52).

Le traumatisme chimique, comme un dessert glacé et piquant ou des aliments épicés ou encore le contact d'un crayon peuvent entraîner des ulcérations buccales (52). De même, l'apparition des lésions avec une prévalence supérieure, durant les mois d'hivers et pluvieux, a été notée (58).

H. ROLE DU TABAC

L'interrelation négative entre fumer et avoir des aphtes a montré un intérêt depuis plusieurs années. Ainsi, dans une large étude suédoise, Axel et Henricsson rapportent que les fumeurs font moins l'expérience d'aphtes que les non fumeurs avec, en plus, une notion de dose-dépendance devant l'effet de plus en plus protecteur de la forte consommation de cigarettes. Aussi, certains fumeurs notent un rebond d'apparition d'aphtes à l'arrêt du tabac, avec un nouveau contrôle à la reprise, même d'un nombre limité de cigarettes par jour. Chellemi et son équipe ont suivi 36 patients avec des lésions actives d'aphtes, et seulement 6 d'entre eux étaient fumeurs.

Les auteurs pensent que fumer du tabac pourrait prévenir les aphtes en accroissant la kératinisation de la muqueuse orale.

En 1991, Bittoun, en prescrivant des tablettes de chewing-gum à la nicotine chez trois patients non fumeurs et présentant des aphtes, décèle une guérison rapide pour tous, et l'absence de nouvelle lésion durant le mois de traitement. A l'arrêt de la prise

des chewing-gums à la nicotine, deux patients présentent à nouveau des aphtes. Bien que l'étude soit trop petite pour avoir une signification, cela suggère que la nicotine elle-même, exercerait une action protectrice, autre qu'une hyperkératinisation (81)

I. FACTEURS ALLERGIQUES

Des réactions d'hypersensibilité à d'autres antigènes exogènes ont été reconnues comme ayant un rôle potentiel causal. Mais, alors que certaines études ont montré une augmentation de la prévalence de l'atopie chez les malades porteurs d'aphtose buccale, d'autres n'ont retrouvé aucune corrélation significative.

Certains patients relient l'apparition des ulcères à l'exposition à certains aliments. Des études contrôlées n'ont pas pu révéler le rôle causal, bien que certains aliments provoquant des prick tests positifs, comme le gruyère, entraînent une douleur lorsqu'ils sont appliqués localement sur les aphtes.

Le gruyère, les noisettes, les fraises, les framboises, les tomates sont le plus souvent incriminés comme facteurs déclenchant les ulcères muqueux.

Le rôle du gluten comme allergène a été démontré dans plusieurs études, au cours desquelles les aphtes étaient prévenus par un régime sans gluten. De même, Nolan montre au cours d'une étude, en 1991, que les sensibilités à la nourriture et les allergies à d'autres substances peuvent être considérées comme un facteur étiologique à leur récurrence aphteuse, chez des patients au bilan hématologique normal (71).

J. ASSOCIATION DE L'APHTOSE A UNE AUTRE AFFECTION

Dans un certain nombre de cas, les malades présentent des aphtes récidivants, dont la survenue est associée à un désordre systémique. Ils sont à différencier des lésions spécifiques de la maladie sous-jacente, comme dans :

- Les troubles de la crase sanguine :

- les thrombocytémies et certaines formes de leucémies (52) ;

- les neutropénies secondaires à des chimiothérapies anticancéreuses, ou dues à des leucémies (9), sans que l'on connaisse le mécanisme exacte ;

- les anémies.

- Les toxidermies buccales, les syndromes de Stevens-Johnson et l'érythème polymorphe ;

- la pellagre ;

- Les maladies inflammatoires du tube digestif, où les aphtes sont fréquents (4 à 20% des cas), plus ou moins associés à une carence polyvitaminique (31, 81).

K. ROLE TOXIQUE DES MEDICAMENTS

Les réactions médicamenteuses buccales sont très variées. Les plus fréquemment retrouvées sont des stomatites, les ulcérations dans le cadre de maladies générales comme l'érythème polymorphe,

le syndrome de Stevens-Johnson, le pemphigus, le lichen plan etc., les pigmentations gingivales.

Le rôle "provocateur" des médicaments est souvent manifeste. Ceci a souvent été démontré dans plusieurs publications comme dans une importante enquête de Bianchine de 1968. En 1985, Bégaud actualise la méthode d'imputabilité des effets toxiques ou inattendus des médicaments (5).

Ström en 1977, a étudié 266 patients avec des syndromes mucocutanés fébriles. Les syndromes constituaient une réaction allergique qui était provoquée dans la plupart des cas par des médicaments. Ces syndromes paraissaient être une réaction immunologique d'une maladie sérique. Pour les autres, une sensibilité a souvent pris place.

Les infections et les médicaments étaient le facteur causal dans 235 cas (88,3%). Les médicaments pour 25,2% et, associés aux infections, pour 27,1%. Le rôle provoquant des infections virales et bactériennes est retenu, puis le rôle des médicaments dans certains cas, avec ou sans infection. Ceci souligne la problématique de la seule responsabilité du médicament dans les réactions cutanéomuqueuses fébriles. Parmi les facteurs causaux sans infection : butazone, antiépileptiques, sulphasalazine, salazopyrine, barbituriques, acide acétyl salicylique, mercure, etc...

De plus, dans cette même étude, 98% des cas montraient des lésions orales, dont 13% étaient des aphtes (81).

Pour ce qui est des aphtes induits par les médicaments, Zürcher et Krebs exposent en 1992 une liste de médicaments dont des publications les ont incriminés dans l'induction des aphtes. Les mécanismes sont le plus souvent mal connus. Notre travail a

consisté à classer les aphtes au sein des ulcérations buccales, et d'en reconnaître les mécanismes étiologiques probables.

IV. BILAN D'UNE APHTOSE BUCCALE

A. CLINIQUE

L'examen clinique d'un patient atteint d'aphtose buccale aura deux buts essentiels :

- d'abord celui de faire un bilan de la gravité de la maladie, en appréciant le nombre d'aphtes, leur taille, les zones de la cavité buccale atteintes, la forme clinique de l'aphtose, la durée de chaque poussée, la durée de la période de latence entre deux poussées, l'importance des troubles fonctionnels,

- d'autre part, celui de rechercher une éventuelle étiologie : arguments en faveur d'une maladie de Behçet (recherche d'aphtes ou de séquelles d'aphtes génitaux, cutanés, hypersensibilité aux points de piqûres, signes extra-dermatologiques, mais aussi recherche de troubles digestifs : maladie de Cröhn, rectocolite hémorragique, maladie coeliaque, recherche d'anomalies des organes hématopoïétiques (leucémies), recherche de signes en faveur de carences vitaminiques (31).

B. EXAMENS COMPLEMENTAIRES (9)

- SUR LE PLAN BIOLOGIQUE :

On fera pratiquer une numération formule sanguine, un dosage de folate, de la vitamine B12, du fer sérique et de la ferritinémie.

Des sérologies virales, notamment la sérologie VIH, semblent légitimes devant des ulcérations géantes, ainsi qu'en cas de doute, une sérologie coxsackie lors d'une première poussée.

Une sérologie syphilitique pourra être pratiquée systématiquement.

D'autres examens seront envisagés dans un second temps si une orientation étiologique se précise : endoscopie digestive directe, immunofluorescence directe et mise en culture à la recherche d'herpès virus.

- LA BIOPSIE D'UNE LESION EST GENERALEMENT INUTILE :

Elle se conçoit devant une lésion unique persistante afin d'éliminer un carcinome épidermoïde, un chancre tuberculeux ou syphilitique, ou un lichen plan.

Le diagnostic d'une aphtose reste évidemment clinique.

V. TRAITEMENTS DE L'APHTOSE BUCCALE

Parmi les traitements qui ont fait la preuve de leur efficacité, peu nombreux sont ceux qui permettent des rémissions prolongées, et le plus souvent offrent-ils au mieux une atténuation des symptômes et/ou une atténuation des poussées.

A. TRAITEMENTS LOCAUX

De nombreux traitements ont été préconisés par voie locale, surtout dans les formes mineures de l'aphtose. Comme ils ont une efficacité variable d'un sujet à l'autre, il faut adapter le traitement à la forme clinique, à la gravité des lésions et à la réactivité individuelle du malade.

Dans tous les cas, il est bon de conseiller au malade la suppression des aliments susceptibles d'accentuer la douleur ou de favoriser l'apparition des aphtes (aliments acides, noix, fruits secs en général, épices et également melon, chocolat, pommes de terre), ainsi que la suppression des épines irritatives locales (détartrage et soins de caries dentaires, vérification de prothèse, inspection des amygdales : foyers éventuels de streptocoques).

Les traitements locaux sont le plus souvent utilisés pour les aphtes isolés mais aussi dans les aphtoses plus sévères, en association à un traitement général.

Les formes récidivantes finissent par entraîner anxiété et état dépressif ; tranquillisants, anxiolytiques et/ou antidépresseurs seront alors conseillés (1).

1.1. TRAITEMENT LOCAL A VISEES ANTALGIQUE ET ANTI-INFLAMMATOIRE

- L'acide acétylsalicylique en bain de bouche (250 à 500 mg d'aspirine[®] soluble dissous dans un demi-verre d'eau) peut être utilisée.

- Le Pyralvex[®], extrait salicylé et sodé de rhubarbe, moins utilisé ;

- Le soluté alcoolique de Borostyrol[®], analgésique, cicatrisant, antiseptique, qui s'utilise par attouchement avec un coton imbibé, est souvent prescrit par les stomatologues (9) ;

- Le Flogencyl[®] (bêta-escine) a une action antiseptique, antalgique et anti-oedémateuse locale ;

- Le Lyso 6[®] contient du lysosyme et de la vitamine B6.

Rattachons à cette action l'Imudon[®] : immunothérapie spécifique des maladies de la cavité buccale, composée de lysats lyophilisés de divers germes buccaux. Cette immunothérapie accroît le pouvoir phagocytaire et le taux des IgA salivaires (1).

- Les anesthésiques locaux (9)

Ils provoquent en général un soulagement immédiat de la douleur, mais le résultat obtenu est très passager.

Leur emploi est plus particulièrement indiqué juste avant les repas, pour faciliter l'alimentation rendue pénible par la douleur et la dysphagie : Xylocaïne à 5%, Xylocaïne[®] visqueuse, Maxicaïne[®].

Une solution composée de pectine de kaolin, Xylocaïne visqueuse et "Bénadryl" dans des proportions identiques, réduit la douleur et assure une protection de l'ulcère (52).

2. LES TOPIQUES CAUSTIQUES (9)

Ils sont encore largement utilisés lors d'aphtes isolés mineurs, car ils ont un très bon effet antalgique local, en provoquant en quelques instants la nécrose de la région aphteuse, nécrose que la vasculite de l'aphte ne réaliserait qu'en quelques jours.

On utilise l'acide trichloacétique à 33% que l'on applique sur la région, à l'aide d'un coton-tige, ou le nitrate d'argent en crayon.

3. TRAITEMENT ANTISEPTIQUE LOCAL (9)

Ce traitement local vise surtout à prévenir les surinfections bactériennes, ou mycosiques, susceptibles d'influencer sur la sévérité et la durée des ulcérations, notamment dans les formes étendues.

- La chlorhexidine en solution aqueuse (0,005 ou 0,2%),

semble réduire la durée, la sévérité et l'incidence des aphtes. On utilise donc des bains de bouche à base de chlorhexidine (Eludril[®]) ou d'héxétidine (Hextril[®]).

- Les collutoires antiseptiques et analgésiques.

Utilisés en pulvérisations locales sur les lésions aphteuses, ils présentent certains avantages par rapport aux bains de bouche : action plus précise du spray dont la pression permet également une meilleure présentation du produit (comme le Sterlane collutoire®).

4. LES ANTIBIOTIQUES LOCAUX

Ils sont couramment employés, essentiellement les tétracyclines en bains de bouche. Graykowski, dans une étude ouverte, note une amélioration dans 69% des cas, par diminution de la douleur et accélération de la cicatrisation (35).

Ils sont employés :

- en suspension: en bains de bouche ;
- en association avec :
 - la triamcinolone acétonide : 50 mg dans 100 ml de tétracycline suspension (125 mg/5 ml) en bains de bouche 3 fois par jour ;
 - la nystatine : bains de bouche de tétracycline 2,5 g , nystatine 250 000 U et glycérine 100 ml.

Denman teste en double aveugle les bains de bouche de Mystécline® (nystatine 250 000 U + tétracycline 250 mg) plusieurs fois par jour, 1 mois sur 2, pendant 4 mois, chez 20 patients présentant des aphtoses sévères, rentrant ou non dans le cadre d'une maladie de Behçet ou d'une autre maladie de système.

Il montre que le traitement diminue la douleur et le nombre de nouveaux ulcères, l'amélioration se poursuivant pendant les périodes sans traitement (25).

Ce type de traitement a surtout été préconisé dans les aphtoses herpétiformes ou majeures. Il évite peut-être tout simplement les surinfections bactériennes, alors qu'une hygiène buccale est difficile à obtenir (76).

5. LES STEROIDES LOCAUX

Ils sont employés depuis longtemps. Appliqués après la survenue de l'ulcération, ils sont inefficaces. Par contre, utilisés dès les premiers prodromes, soit 24-48 heures auparavant, ils atténuent la douleur et réduisent la durée d'évolution des aphtes mineurs. Ils sont peu ou pas efficaces sur les aphtes géants.

Les plus utilisés sont :

- la triamcinolone à 0,1% dans un gel de méthyl-cellulose, 3 à 4 fois par jour en application locale ;
- la béthamétasone en tablettes (Betnéval[®] buccal) ;
- la fluocinonide (Synalar[®]) à 0,05%, dans un gel de méthyl-cellulose. Elle diminue les symptômes et la durée d'évolution.

Une injection dans les berges des aphtes géants, de 10 mg de triamcinolone par centimètre cube, est parfois proposée (76). Il est bien évident que des ulcérations trop nombreuses, interdisent ce mode de traitement. On utilise Dépo-Médrol[®], Dectancyl[®] suspension, Célestène[®] chronodose, Tédarol[®] suspension (1).

6. LE SUCRALFATE

Le sucralfate (Ulcars[®]) est le sel de sucrose octasulfate et de $(Al_1(OH)_5)^+$. Il semble agir d'abord sur le centre de l'ulcération et former une couche protectrice recouvrant la lésion.

Rattan et coll. ont mené une étude clinique randomisée, en double aveugle, croisée contre placebo, sur 21 malades présentant une aphtose buccale récidivante et pour lesquels les autres thérapeutiques étaient restées inefficaces. Dans cette étude croisée, les sujets ont donc reçu une suspension orale de sucralfate, un anti-acide ou un placebo. Après 2 ans de suivi, le sucralfate a été significativement ($p < 0,001$) plus efficace que les deux autres produits ; les critères considérés étant la durée de la période douloureuse, la rapidité de guérison et la durée de rémission.

Dans cette étude, 85% des malades ont répondu de façon positive au traitement par sucralfate (80).

Au total, parmi les soins locaux, s'il semble nécessaire d'assurer une bonne hygiène dentaire, le choix d'antiseptiques ou d'antibiotiques, seuls ou en association avec des corticoïdes locaux, est une affaire surtout d'habitude personnelle et repose sur peu d'études scientifiques.

7. CAS PARTICULIERS

Barret, en 1986, rapporte l'aide de l'application locale d'acide folinique, dans la résolution d'aphtes buccaux sévères, apparus

après l'administration d'une chimiothérapie comprenant du Méthotrexate. En effet, ce médicament est un anti-folique (9).

De même, Girdler en 1995, a montré que des bains de bouche avec le Epidermal Growth Factor (EGF), n'accélérait pas la guérison des ulcères récurrents induits par des chimiothérapies anti-cancéreuses. Cependant, il doit avoir un potentiel à protéger l'épithélium oral, des dommages cytotoxiques (34).

En 1969, Terner et Adler trouvent que dans les tissus où il existe une hyperplasie gingivale induite par les Hydantoïnes, le taux de 5-hydroxytryptamine (5-HT) est réduit. Par ailleurs, l'Halidor (1-benzyl-1-(3'-diméthylamino-propoxy)-cycloheptane fumarate), un anti 5-HT, prévenait les ulcères gastriques induits par le 5-HT. Terner examine donc les effets de l'Halidor sur les muqueuses orales porteuses d'aphtes. Ceci entraîne une amélioration, voire une guérison des aphtes, ainsi qu'une légère hyperplasie gingivale. Cet effet et des expérimentations animales ont mis l'accent sur le rôle du 5-HT dans la formation d'aphtes. Mais de plus amples études sont nécessaires afin d'en comprendre le mécanisme (98).

B. TRAITEMENTS GENERAUX

Dans les cas plus sévères d'aphtes mineurs multiples et particulièrement récidivants, ou d'aphtes géants, les traitements locaux précédemment indiqués, ne sont généralement pas assez efficaces pour lutter contre la symptomatologie douloureuse ou la fréquence des poussées d'aphtes buccaux.

C'est pourquoi on leur adjoint des thérapeutiques générales.

Un certain nombre de médicaments a été également proposé, dont le but est de prévenir les récurrences.

1. LA VITAMINE C

Par voie intraveineuse à la dose de 1 à 2 g par 24 heures, pour une durée de traitement de 15 jours.

Certains utilisent la voie orale mais elle est moins efficace que la voie intraveineuse. Cependant un relais par voie orale aux mêmes doses, en intercalant une injection intraveineuse par semaine, est préconisé pendant des mois.

Aucune preuve objective de son efficacité n'a été mise en évidence (9).

2. TRAITEMENT A VISEE IMMUNOLOGIQUE

- L'Imudon® :

Déjà cité plus haut, c'est un lysat lyophilisé de diverses souches antigéniques de la flore microbienne buccale.

En pratique, le schéma thérapeutique peut être le suivant : 8 comprimés par jour pendant 15 jours, puis cure d'entretien 3 semaines et 3 mois plus tard à la même dose et pendant la même durée.

La tolérance à l'Imudon® est en général excellente.

Aucune étude en double aveugle n'a permis de confirmer son efficacité (9).

- Le lévamisole

Le lévamisole est initialement un anti-helminthique actif sur l'*ascaris* et l'*ankylostome*.

Commercialisé sous le nom de Solaskil[®], il possède en outre des propriétés immunomodulatrices qui en ont fait une alternative thérapeutique dans la polyarthrite rhumatoïde et en carcinologie.

Les résultats obtenus dans ces indications sont encore très discutés à l'heure actuelle.

Dans l'aphtose buccale récidivante, Lehner montre lors d'essais contrôlés, que le lévamisole diminue le nombre, la durée des ulcérations et prévient les récurrences chez 64% des malades étudiés (53).

Il est utilisé à la dose de 150 mg/j, 2 ou 3 jours consécutifs tous les 15 jours, pendant 3 à 4 mois (9). Ce traitement doit être commencé dès les premiers prodromes de chaque poussée.

Les effets secondaires dans ces études restent mineurs et beaucoup moins fréquents que dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde.

Dans la maladie de Behçet, le lévamisole donné 3 jours par semaine serait bénéfique sur les lésions cutanéomuqueuses, et pour certains, sur les manifestations gastro-intestinales. Des essais contrôlés sont cependant nécessaires dans cette indication.

Il semble donc licite d'essayer le lévamisole dans l'aphtose buccale récidivante en l'absence d'autres traitements efficaces, notamment la colchicine.

Cependant, le risque d'agranulocytose en limite l'emploi (76).

3. LA CORTICOTHERAPIE GENERALE

La corticothérapie par voie générale s'avère efficace dans l'aphtose buccale récidivante. La prednisone (Cortancyl[®]) à la dose de 0,5 à 1 mg/kg pendant 2 à 6 semaines, permet souvent le contrôle des aphtoses sévères (9).

Les problèmes posés sont ceux de la corticothérapie au long cours. Elle est particulièrement indiquée dans la maladie de Behçet en raison de son action sur les signes extra-dermatologiques de l'affection.

Les rechutes sont fréquentes pour une dose inférieure à 40 mg/j.

Ses indications dans l'aphtose buccale récidivante doivent rester exceptionnelles (1).

4. LES ANTIPALUDEENS DE SYNTHESE (Nivaquine[®], Plaquenil[®]) (9)

Ils ont été administrés à la dose de 100 à 200 mg par jour pendant 10 à 15 jours. Ce traitement semble pouvoir uniquement raccourcir la durée des poussées mais aucune étude contrôlée n'a été réalisée.

5. LA DISULONE[®]

Ce médicament fait partie de la famille des sulfones. Ces médicaments sont bactériostatiques par inhibition de la conversion, par les bactéries, de l'acide para-amino-benzoïque en acide folique.

Ils sont utilisés en dermatologie pour leur action anti-inflammatoire, qui s'exerce par inhibition des systèmes myéloperoxydasiques responsables de la cytotoxicité des polynucléaires neutrophiles.

Ses indications sont avant tout : le traitement de la lèpre, qu'elle qu'en soit la forme clinique, de la dermatite herpétiforme et de la polychondrite atrophiante.

Convit, Goihman-yahr et Rondon-Lugo en 1984 rapportent de bons résultats chez 7 malades atteints d'aphtose buccale récidivante. Cet effet n'est cependant que suspensif (17).

Le maniement de la disulone n'est pas facile (risque de méthémoglobinémie, de réactions toxiques graves associant un rash, une fièvre, parfois une hépatite). Cependant, l'évaluation de son activité dans l'aphtose nécessite sans doute un essai contrôlé en double aveugle.

6. LES GAMMAGLOBULINES

En injections intramusculaires, à la dose de 10 ml par jour, les gammaglobulines peuvent, dans certains cas, donner quelques résultats favorables. Malheureusement, leur action est de courte durée.

Cependant, aucune expérimentation thérapeutique poussée, n'a encore été effectuée et donc aucune conclusion définitive ne peut être tirée (9). De plus, les risques infectieux tels que la transmission du virus HIV, de l'hépatite B et celui de la maladie de Creutzfeld-Jacob en limitent l'utilisation.

7. L'ISOPRINOSINE® (9)

Il s'agit d'un dérivé inosique; c'est un immunostimulant.

L'Isoprinosine® intervient, à la fois sur la composante cellulaire et sur la composante humorale de la réponse immunitaire :

- elle stimule l'activité des macrophages,
- elle stimule l'activité des lymphocytes B et T,
- elle potentialise l'action de certaines lymphokines.

L'Isoprinosine® possède une activité antivirale indirecte par le biais de la stimulation de la réponse immunitaire.

Godeau et coll., dans une étude ouverte portant sur 40 patients, a montré que l'Isoprinosine® pouvait raccourcir la durée des poussées et diminuer la fréquence des récives. Le schéma de traitement suivant est proposé par ces auteurs : 8 comprimés par jour pendant 6 jours, puis un traitement d'entretien de 5 comprimés par jour 2 fois par semaine, pendant 6 semaines.

La majorité des patients a été améliorée.

Ces résultats restent à confirmer par une étude en double aveugle.

8. LA COLCHICINE

La colchicine est un alcaloïde de la colchique. Elle n'a aucune propriété analgésique ou anti-inflammatoire spécifique.

Elle agit essentiellement en inhibant le chimiotactisme des polynucléaires.

Matsumura et Mizushima (1975) sont les premiers, après avoir mis en évidence l'augmentation de l'activité chimiotactique des polynucléaires chez 13 patients porteurs d'une maladie de Behçet, à traiter ceux-ci par la colchicine. Ils administrent 0,5 mg, deux fois par jour à 12 patients présentant une maladie de Behçet diffuse.

Ils observent une bonne action sur les signes oculaires de la maladie chez 7 patients sur 12, et une amélioration modérée sur les autres localisations (arthralgies, aphtoses) (60).

Les mêmes auteurs, dans une étude ouverte et en employant la même dose de colchicine, confirment ces résultats chez 104 malades (sur 157 traités) (65).

Depuis, de nombreuses études ouvertes rapportent les effets bénéfiques de la colchicine à la dose de 1 mg par jour, sur les ulcérations génitales et buccales de la maladie de Behçet, mais les cohortes sont toujours petites (5 à 7 patients).

Une étude ouverte menée par Djian et al., en 1982 fait état de 75% de résultats positifs chez 20 malades traités par colchicine à la dose de 1 mg par jour pendant plusieurs mois. Les lésions ont totalement disparu dans 60% des cas, les poussées se sont avérées moins fréquentes et moins sévères dans 15% des cas. En l'absence d'amélioration après 45 jours de traitement, celui-ci était arrêté, ce qui rend la période d'essai un peu courte (27).

Une étude prospective récente, visant à montrer l'efficacité de la colchicine dans le traitement préventif de l'aphtose buccale récidivante a été menée par Katz et coll. en 1994. Cette étude a duré 4 mois et a porté sur 20 malades. Pendant les deux premiers mois, les sujets étudiés n'ont pris aucun traitement, puis les deux mois suivants, la colchicine a été prescrite à raison de 1,5 mg par jour. Le

nombre moyen d'aphtes par semaine, ainsi que le score subjectif d'intensité de la douleur ont été réduits respectivement de 71% et 77%, pendant la période de traitement par colchicine en comparaison avec la première période. Aucun effet secondaire n'a été noté. Ces recherches visaient à démontrer le rôle d'un traitement continu par colchicine dans la prévention de l'aphtose buccale récidivante (44).

Des essais contrôlés semblent nécessaires pour confirmer l'efficacité de la colchicine.

La Colchicine est généralement utilisée à la dose de 1 comprimé par jour pendant 3 mois ; secondairement une baisse progressive est effectuée en fonction de la rapidité de la réponse au traitement d'attaque et de la réactivité de chaque patient (le plus souvent cette baisse est effectuée sur 2 mois avec poursuite d'un traitement d'entretien pendant 6 mois) (9).

Les effets secondaires rencontrés avec la Colchicine sont rares dans ces indications et à ces doses. Nausées, vomissements, diarrhée et douleurs abdominales se voient surtout pour des doses de 2-3 mg par jour. Neuropathies périphériques et myopathies sont occasionnelles. Leucopénie, agranulocytose, anémie, thrombopénie sont rares. Quelques cas d'aménorrhée et d'alopecie ont été décrits, ainsi que d'oligospermie, mais sans incidence sur la fertilité (76).

9. LA THALIDOMIDE

Elle a été à l'origine d'une des plus grande catastrophe iatrogène de l'histoire de la médecine dans les années 60, par sa tératogénicité. Cependant, depuis son retrait du marché en 1962, cette molécule a suscité un regain d'intérêt en raison de son activité

dans certaines affections, surtout dermatologiques, jusqu'alors peu accessibles aux autres thérapeutiques.

L'aphtose récidivante dont les formes majeures sont très invalidantes, a en particulier bénéficié de nombreux essais de traitement souvent peu satisfaisants avant l'utilisation du Thalidomide.

Des doses faibles, de 50 à 100 mg/j suffisent pour obtenir un effet antalgique, puis thérapeutique, allant de quelques jours à quelques semaines. Après les premiers jours, la posologie est réduite.

D'après les revues de la littérature, le Thalidomide est rapidement efficace sur les poussées d'aphtose et permet un espacement des récurrences. Considéré surtout comme un traitement suspensif, il semble cependant avoir un effet curatif, plus ou moins définitif, d'après une étude menée en 1995 (au CHRU de Limoges).

Outre la nécessité d'une contraception efficace pour tératogénicité, il faut surtout pratiquer avant, puis tous les 6 mois, un électromyogramme des membres inférieurs, afin de détecter des neuropathies axonales périphériques. La prescription étant soumise à des conditions particulières, elle ne peut être faite et délivrée, que par des spécialistes hospitaliers (26).

2. REACTIONS CUTANÉES AUX MÉDICAMENTS :
TOXIDERMIES.

I. DEFINITION - EPIDEMIOLOGIE (49)

L'appellation "réactions cutanées aux médicaments" désigne les effets secondaires cutanés, consécutifs à l'administration systématique de produits pharmaceutiques, par voies entérale, intraveineuse ou intramusculaire. En revanche, des effets secondaires dus à l'application topique de médicaments se traduisent par des eczémas ou dermites de contact.

La consommation mondiale de médicaments a fortement crû ces dernières décennies pour se fixer à un niveau très élevé. Tous les médicaments peuvent être responsables y compris les produits d'automédication que le malade ne songe pas toujours à mentionner. Les manifestations cutanées provoquées par les médicaments ou toxidermies sont les plus fréquentes des réactions médicamenteuses. Elles atteignent aussi les muqueuses. Certaines sont graves.

Elles se manifestent lors de l'expérience pratique sur un grand nombre de patients chez lesquels l'apparition des effets secondaires est favorisée par des indications erronées, un dosage non approprié et l'interférence d'autres médicaments.

Les personnes âgées, en particulier les femmes, sont davantage sujettes à ces réactions. Ceci est dû à un métabolisme médicamenteux réduit, à un ralentissement de l'élimination des médicaments. En outre, leur consommation accrue chez les

personnes âgées, augmente le risque d'effets secondaires dus à l'interaction des différents médicaments utilisés.

II. PATHOGENIE.

L'expression clinique des réactions cutanées aux médicaments est polymorphe et leur pathogénie, complexe n'est pas toujours élucidée. Les réactions immuno-allergiques sont le plus souvent en cause.

A. REACTIONS IMMUNOLOGIQUES

L'immunologie moderne a révélé que les médicaments concernés sont, pour une grande partie d'entre-eux, impliqués dans une réaction antigène-anticorps. Le faible poids moléculaire des médicaments, ou plus exactement de leurs métabolites, leur permet d'intervenir en tant qu'haptènes ; ils doivent donc se lier à une macromolécule de l'hôte pour former un antigène multivalent. La structure chimique des médicaments et par là-même leur efficacité pharmacologique, leur mode d'administration et la disposition immunologique du patient peuvent déterminer le type de réaction. Tous les types de réactions se produisent : les quatre types classiques de réaction, selon Coombs et Gell, ainsi que les réactions auto-immunes. On peut rarement identifier comme mécanisme unique d'une toxidermie, une des quatre classes. Il est probable que les mécanismes sont plus complexes et mêlent plusieurs voies et effecteurs immunitaires.

- Réaction de type I "IgE dépendante" :

réaction anaphylactique (hypersensibilité immédiate)

- Réaction de type II : réaction cytotoxique

- Réaction de type III :

formation de complexes immuns, réaction d'Arthus

- Réaction de type IV, hypersensibilité retardée.

Cette classification des réactions d'hypersensibilité selon Coombs et Gell, encore utilisée au niveau didactique, n'est plus adaptée à l'heure actuelle. De nombreuses réactions médicamenteuses dépassent le cadre de cette classification en mettant en jeu toute une série d'anticorps, cellules et médiateurs, laissant à penser que l'allergie médicamenteuse est singulièrement plus complexe qu'on ne l'avait supposé.

- Réactions auto-immunes :

certains médicaments peuvent induire des maladies auto-immunes, par des mécanismes variés (formation d'auto-antigènes, induction d'une dysrégulation immunitaire) qui ne sont jamais bien démontrés chez l'homme. Les dermatoses auto-immunes susceptibles d'être déclenchées par des médicaments sont : le lupus érythémateux, la pemphigoïde bulleuse et le pemphigus vulgaire.

B. MECANISMES NON IMMUNOLOGIQUES

- Activation non immunologique de médiateurs :

elle peut relever de plusieurs mécanismes : le médicament peut induire directement une libération d'histamine par les mastocytes et les basophiles (aspect d'urticaire) ; il peut activer la voie alterne du complément (produits de contraste iodés) ou intervenir sur les enzymes du métabolisme de l'acide arachidonique. Il peut aussi s'agir de libération de radicaux oxygène toxiques (souvent sous l'effet conjugué du médicament et de l'exposition solaire). Enfin, la possibilité d'interaction des médicaments avec les différentes cytokines et leurs inhibiteurs produits par les kératinocytes doit être étudiée.

- Surdosage :

Ces réactions correspondent à un effet pharmacologique prévisible du médicament lorsqu'il est administré à trop forte dose.

- Dépôts et surcharges :

l'administration chronique de certains médicaments aboutit à une surcharge tissulaire soit du produit lui-même, soit de pigments non mélaniques.

- Interférences enzymatiques et métaboliques :

certains médicaments altèrent des voies métaboliques essentielles du fonctionnement de l'épiderme et des annexes (par exemple les différents cytostatiques), ou révèlent un déficit inapparent d'une protéine de fonction.

C. FACTEURS INDIVIDUELS FAVORISANTS.

Suspects depuis des décennies, certains sont mieux connus depuis peu :

- Anomalie du métabolisme de certains médicaments :

elle aboutit à la formation d'intermédiaires toxiques et/ou allergisants, ceci étant démontré par les sulfamides et les convulsivants.

- Dysrégulation immunitaire :

elle peut être passagère (lors d'une infection virale, mononucléose infectieuse, etc.) ou durable (lymphomes, lymphadénopathie angioimmunoblastique, SIDA) et favorise la survenue des réactions médicamenteuses par un mécanisme présumé (déficit de clones suppresseurs), mais non prouvé. Dans le SIDA, les accidents cutanés fréquents et graves seraient dus aux deux mécanismes ci-dessus.

- Facteurs génétiques :

ils sont probables mais jusqu'ici les observations liant un terrain génétique (par exemple, groupe HLA) et la survenue d'accidents cutanés médicamenteux de type allergique sont fragmentaires et peu convaincantes.

III. DIAGNOSTIC (49, 81)

A. ANAMNESE

- Notions générales :

Très importante, le médecin ne doit pas oublier, dans l'anamnèse, de faire préciser si le patient a recours à divers comprimés comme des analgésiques ou des sédatifs. Ces remèdes qui peuplent les placards à pharmacie, sont en effet rarement considérés comme de "véritables" médicaments. En présence de manifestations cutanées d'origine inconnue, le médecin d'aujourd'hui doit systématiquement penser à un éxanthème médicamenteux, étant donné la forte consommation actuelle de produits pharmaceutiques. Il doit être d'autant plus à redouter que le patient aura précédemment subi des effets secondaires de médicaments. Ce point doit être systématiquement précisé. Par ailleurs, il ne faut pas non plus

exclure que les manifestations cutanées puissent être causées par la maladie primaire du patient (rash viral par exemple).

- Critères d'imputabilité : (5, 49)

en raison des incertitudes que suscite une réaction présumée médicamenteuse la plupart des centres nationaux et internationaux de pharmacovigilance ont proposé des méthodes d'analyse fondées essentiellement sur l'anamnèse et les signes cliniques. La "méthode française" selon Bégaud B. et coll. validée par de nombreux centres, consiste à considérer pour chaque médicament une imputabilité intrinsèque et extrinsèque (5).

La première ressort des données obtenues par l'examen clinique et l'anamnèse et la deuxième est analysée en fonction des données de la littérature. Chaque critère est quoté et l'ensemble confronté à une table de décision qui offre cinq possibilités diagnostiques : *très probable, probable, possible, douteux, impossible*.

L'inconvénient de cette méthode est que les critères chronologiques et sémiologiques sont variables d'un type d'accident à l'autre et doivent donc être validés pour chaque type. Par exemple le délai de survenue d'une urticaire à la pénicilline est très variable après l'administration du médicament (selon une réaction de Type I) et ceci vaut sans doute pour la plupart des molécules.

B. REINTRODUCTION (49)

Une méthode d'investigation des plus simples de suspendre tout traitement chez le patient, puis de réintroduire successivement

les médicaments. Cependant, l'interruption thérapeutique n'est bien souvent pas possible à cause de la maladie primaire. De plus, la re-exposition n'est pas sans danger lorsque le patient a présenté des signes de choc anaphylactique.

Lors de manifestations cutanées graves (syndrome de Stevens-Johnson ou syndrome de Lyell), l'éthique interdit de prescrire à nouveau le médicament suspecté. En revanche, lors d'érythème pigmenté fixe, il est admis de procéder à un test de re-exposition, qui est bien souvent la seule possibilité d'investigation.

C. TESTS CUTANES (49)

Les tests cutanés employés pour le diagnostic d'un exanthème médicamenteux ne sont malheureusement pas très fiables, car ils sont par trop souvent faussement négatifs, ou, plus rarement, faussement positifs. Ces résultats aberrants découlent bien souvent du fait que lorsque l'accident est d'origine allergique ce n'est pas le médicament lui-même qui provoque la réaction, mais un de ces métabolites formés physiologiquement. Malheureusement ces métabolites sont rarement disponibles pour la réalisation d'un test. D'autre part, pour exclure un résultat faussement positif, il faut réaliser des tests parallèles sur des personnes en bonne santé.

Cependant, il ne faut pas abandonner totalement l'utilisation de ces tests cutanés qui sont conseillés lors de suspicion d'une réaction immunologique à médiation cellulaire. Dans le cas d'exanthèmes maculeux ou maculo-papuleux, ces tests donnent des résultats indiscutablement fiables.

D. TESTS IN VITRO (49, 81)

Les tests in vitro courants actuellement disponibles sont tous techniquement assez compliqués. C'est pourquoi ils sont effectués dans des laboratoires spécialisés auxquels le praticien peut recourir le cas échéant. L'inconvénient notoire de tous les tests d'allergie in vitro est que, s'ils confirment la présence d'une sensibilisation contre un médicament, ils ne donnent pas d'indications précises sur la responsabilité des médicaments dans l'accident passé ni sur les réactions cliniques possibles du patient en cas de réutilisation du médicament. De nombreuses personnes sont positives dans ces tests, mais ne présentent pourtant jamais de symptômes cliniques.

Récemment, une réactualisation de cette méthode in vitro, n'est pas encore de pratique courante. Il s'agit d'un test de cytotoxicité sur les lymphocytes circulants qui sont exposés in vitro à des métabolites du médicaments produits par des microsomes hépatiques de souris. Le test a été validé pour les sulfamides et les anticonvulsivants (phénytoïne, phénobarbital, carbamazépine).

IV. ASPECTS CLINIQUES

Ils sont innombrables et couvrent à peu près toute la Dermatologie ; il est donc illusoire de vouloir tous les décrire.

En effet, le diagnostic de réaction médicamenteuse est un diagnostic d'exclusion, ce qui implique que les autres causes

responsables d'un même aspect clinique aient été éliminés par des moyens appropriés. D'autre part, certains médicaments sont plus spécialement responsables d'un aspect clinique particulier.

Ne seront discutés ici que quelques aspects : l'érythème pigmenté fixe parce qu'il s'agit du seul aspect "spécifique" d'un accident médicamenteux, les rashes maculo-papuleux et les urticaires pour leur fréquence. L'érythrodermie et le syndrome d'hypersensibilité seront évoqués, car l'hypersensibilité a plusieurs fois été retrouvée dans la revue de la littérature.

A. ERYTHEME PIGMENTE FIXE

Relativement rare en France (1% des toxidermies), de cause exclusivement médicamenteuse, c'est une éruption très spécifique : une lésion circonscrite unique ou multiple apparaissant toujours au même endroit à chaque prise d'un médicament responsable. La lésion est érythémaeuse et devient une papule oedémateuse violacée parfois surmontée d'une bulle à liquide clair. Entre les poussées persiste une pigmentation prolongée homogène bien circonscrite. Ces taches sont fréquemment localisées aux muqueuses en particulier génitales, conduisant à des érosions au moment des poussées.

La pathogénie implique, selon toute vraisemblance, une réaction immunologique localisée de type IV à médiation cellulaire au cours de laquelle les lymphocytes sensibilisés sont retenus à l'endroit concerné.

Il est important d'établir une anamnèse exacte si l'on veut identifier le produit responsable. Une réintroduction à petites doses est possible (lorsque les éléments sont peu nombreux) et constitue

le moyen le plus fiable pour retrouver le médicament qui reproduira l'effet en quelques heures.

Des formes évoluant vers un syndrome de Lyell sont connues ; les médicaments responsables sont les barbituriques, le paracétamol, les dérivés pyrazolés, les sulfamides, les cyclines ainsi que la phénolphtaléine.

B. EXANTHEMES MACULO-PAPULEUX

Cette forme d'exanthèmes (40% de l'ensemble des toxidermies) se caractérise par des taches cutanées congestives s'effaçant à la vitropression pouvant aller du rouge pâle au rouge sombre. Ces lésions de taille variable et de disposition symétrique, peuvent confluer en nappes.

Ces exanthèmes maculeux peuvent passer à tort pour ceux de maladies infectieuses, et prendre une apparence morbilliforme, rubéoliforme ou scarlatiniforme ; les muqueuses respectées sont un indice d'un exanthème médicamenteux, car celles-ci sont rarement épargnées par des maladies infectieuses. L'histologie cutanée et l'immunofluorescence directe ne fournissent aucun argument diagnostique précis.

Presque tous les médicaments peuvent causer de telles éruptions mais les plus fréquemment en cause sont les sulfamides et surtout les pénicillines modernes dont les ampicillines. La fréquence du rash aux ampicillines est de 5% des traitements environ ; elle peut être augmentée lorsqu'il existe des facteurs favorisant, mononucléose infectieuse (50 à 100%), lymphomes, SIDA (50-80%), infections virales diverses (15%) et peut-être administration d'allopurinol. Des rashes maculo-papuleux bénins

surviennent chez 1 à 4% des sujets traités par les sulfamides, 12% des sujets ayant un déficit immunitaire et 70% des malades infectés par le VIH. Le mécanisme de ces facteurs favorisants n'est pas connu, comme nous l'avons déjà dit.

C. URTICAIRES ET OEDEME DE QUINCKE (URTICAIRE PROFONDE)

Les urticaires médicamenteuses sont relativement fréquentes (15% des toxidermies). A l'inverse, les médicaments ne représentent pas plus de 10% des causes d'urticaire.

L'urticaire allergique peut être immédiate, isolée ou dans le cadre d'une réaction anaphylactique. Elle peut être retardée dans les premières 48 heures, ou au 9^{ème} jour du traitement, dans le cadre d'une maladie sérique.

Les urticaires non allergiques dues à l'aspirine et à certains anti-inflammatoires non stéroïdiens, aux colorants de certains aliments (tartrazine, aujourd'hui interdite), aux opiacés, à l'atropine, provoquent l'urticaire par un ou des mécanismes pharmacologiques de libération d'histamine.

Des angio-oedèmes isolés, sans urticaire sont rapportés avec les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine. Ce sont des réactions non allergiques, probablement pharmacologiques de groupe interdisant l'usage ultérieur de la classe médicamenteuse.

D. ERYTHRODERMIE ET SYNDROME D'HYPERSENSIBILITE

On peut observer des érythrodermies sèches ou vésiculo-oedémateuses, prurigineuses parfois difficile à distinguer d'une hémato-dermie. Elles font souvent partie d'un syndrome

d'hypersensibilité associant érythrodermie ou éruption maculo-papuleuse, oedème du visage, hyperéosinophilie, présence de lymphocytes hyperbasophiles dans le sang. Surtout il s'y associe des atteintes viscérales, parfois sévères. Ce syndrome d'abord décrit surtout avec les anticonvulsivants : carbamazépine, hydantoïne, s'observe également avec les sulfones, le captopril, la cimétidine, le diltiazem, l'isoniazide, la minocycline. Il existe une susceptibilité particulière de certains groupes ethniques : africains, afro-américains et antillais.

V. TRAITEMENT

La meilleure thérapeutique consiste à supprimer le médicament qui est responsable de l'exanthème. Si les réactions sont bénignes, il suffira d'appliquer des crèmes, pommades ou pâtes à action anti-inflammatoire douce. Dans les cas plus sérieux, en présence de bulles, par exemple, il peut être indiqué de prescrire des corticostéroïdes. Des antihistaminiques oraux seront ajoutés en cas de fortes démangeaisons. Le syndrome de Lyell nécessite l'hospitalisation au mieux en centre spécialisé, et ce, dès les premiers signes.

Lorsqu'un médicament a induit une réaction cutanée, il est préférable de ne plus jamais l'administrer surtout si la réaction était potentiellement grave. Parfois, et ceci est très actuel avec les patients infectés par le VIH, il est indispensable de réutiliser le médicament ; le problème se pose aussi parfois avec les anticonvulsivants. On a alors recours à la méthode de l'accoutumance progressive, le produit étant réintroduit d'abord à

très faibles doses progressivement croissantes souvent sous couvert de prednisone. Cette méthode n'est pas dénuée de risques.

La prévention des accidents chez de tels sujets (en pratique actuelle surtout les épileptiques) pourrait se faire par l'analyse in vitro de leur sensibilité aux anticonvulsivants avant la première introduction du médicament (ce qui permettrait de choisir une dose progressive et aussi avant d'introduire un autre anticonvulsivant en cas de réaction à un produit antérieur, en raison de la fréquence des réactions croisées).

3. NOTRE ETUDE

I. LES APHTES AU NICORANDIL

A. LES PREMIERS CAS CLINIQUES D'APHTOSE BUCCALE GEANTE INDUITE PAR LE NICORANDIL

1. DEUX CAS D'APHTOSE GEANTE RECIDIVANTE LIEE A LA PRISE DE NICORANDIL DECOUVERTS AU C.H.R.U. DE LIMOGES, DANS LE SERVICE DE DERMATOLOGIE (11).

N°1 : Une femme de 85 ans, aux antécédents de cholécystectomie, ayant une ostéoporose et une incontinence urinaire d'effort, consultait pour 6 grandes lésions (de 1 à 3 cm dans le plus grand axe), des muqueuses gingivales, labiales et linguales, ulcérées, à bords abrupts et à fonds jaunâtres, entourées d'un halo inflammatoire, très douloureuses, gênant l'alimentation (amaigrissement de 7 kgs), évoluant depuis 3 mois. Les traitements locaux symptomatiques s'étaient révélés inefficaces. Son traitement habituel comprenait de l'oxybutynine et du lorazépam. Depuis 4 mois, le nicorandil avait été ajouté pour une symptomatologie angineuse à la dose de 30 mg/j. La malade était alors hospitalisée pour un bilan étiologique qui était négatif. Avec l'accord de son médecin traitant, tous les médicaments étaient supprimés. L'amélioration, lente au début (15 jours), était significative à 1 mois

et la guérison obtenue en 2 mois. L'oxybutynine et le lorazépam étaient réintroduits sans récurrence avec un recul de 4 mois.

N°2 : Un homme de 68 ans, ayant une prothèse totale de hanche depuis 8 ans et un angor avec extra-systolie ventriculaire depuis 2 ans, avait une dizaine d'aphtes (de 1 à 2 cm dans le plus grand axe), des muqueuses gingivales, labiales, linguales et jugales, évoluant depuis 9 mois par poussées. Son traitement habituel était composé d'isosorbide dinitrate depuis 3 ans, de disopyramide et de phénindione depuis 2 ans. Plusieurs bilans étiologiques déjà réalisés étaient négatifs et les traitements entrepris peu efficaces (colchicine ; pentoxifylline). Le nicorandil, à la dose de 40 mg/j, avait été débuté 2 mois avant l'apparition des premiers aphtes buccaux. Sur ces données chronologiques, il était supprimé. Durant les 8 premiers jours, 2 nouvelles lésions se constituaient et, 1 mois après, l'amélioration était franche sans aphte récent.

1. Critères d'imputabilité, établi selon la méthode décrite par Bégaud et al. (5)

A noter que, étant donné le caractère douloureux et invalidant des lésions, la réintroduction du nicorandil n'a pas été effectuée

Imputabilité intrinsèque Imputabilité extrinsèque

cas n°1 :

Adancor	C2+S3=I3(vraisemblable)	B0(jamais décrit)
Ditropan	CO+SO=IO	B0
Témesta	CO+SO=IO	B0

cas n°2 :

Adancor	C2+S3=I3(vraisemblable)	B2(1 ref+notre cas)
Rythmodan	CO+SO=IO	B0
Pindione	CO+S2=IO	B1(1 cas)

Selon cette méthode, l'adancor est donc vraisemblablement imputable aux lésions buccales.

2. DEUX CAS IDENTIQUES RAPPORTES A NANCY (83)

N°1 : Une femme de 80 ans, admise en dermatologie pour des aphtes buccaux majeurs. Elle avait un passé d'aphtose mineure avec 1 à 2 aphtes par an, régressant en 10 jours. A cause d'une coronaropathie sévère, son traitement comprenait du furosémide, du chlorure de potassium, aténolol, lysine d'acétyl salicylate, molsidomine, simvastatine, allopurinol et maléate de perhexilline. Un traitement par nicorandil a été débuté à la dose de 20 mg/j, puis à 40 mg/j quinze jours plus tard. La patiente a alors développé une aphtose majeure chronique, qui la conduisa à l'hospitalisation 3 mois après. Sa coronaropathie étant trop sévère, le nicorandil n'a pu être retiré. Un traitement par colchicine à 1 mg/j fut alors débuté associé à une dose dégressive de 20 mg/j de nicorandil. Une totale guérison fut observée. La colchicine ayant pu être stoppé après 5 semaines.

N°2 : Un homme de 61 ans fut admit pour une histoire d'aphtose géante recouvrant la langue, les lèvres, le palais dur et l'intérieur des joues. L'histoire médicale du patient incluait un infarctus du myocarde pour lequel il était traité avec de l'acétylsalicylate de lysine et de l'aténolol sans aucune complication. Trois semaines après que soient commencés 40 mg/j de nicorandil et l'énapril, il développa des ulcérations extensives et chroniques, de la bouche, sans lésion génitale, qui entraîna l'amaigrissement de 6 kg durant 6 mois. Le nicorandil est alors arrêté et le patient guérit en 5 semaines, sans récurrence avec un recul de 6 mois .

Selon la méthode de Bégau et al. (5), on peut résumer les critères d'imputabilité comme suit :

Imputabilité intrinsèque Imputabilité extrinsèque

cas n°1 :

Adancor	C1+S3=I2(plausible)	B1
Furosémide	CO+SO=IO	BO
Chlorure de potassium	CO+S2=IO	B2
Aténolol	CO+SO=IO	BO
Acétyl salicylate de lysine	CO+S2=IO	B2
Molsidomine	CO+SO=IO	BO
Simvastatine	CO+SO=IO	BO
Allopurinol	CO+SO=IO	BO
Maléate de Perhexiline	CO+SO=IO	BO

cas n°2:

Adancor	C2+S3=I3	B1
	(vraisemblable)	
Acétylsalicylate de lysine	CO+S2=IO	B0
Aténolol	CO+SO=IO	B0
Enapril	CO+SO=IO	B0

La encore, l'imputabilité de l'adancor vis à vis des lésions constatées est plausible ou vraisemblable.

C. EN RESUME :

_ Le caractère géant des lésions est commun, ainsi que le caractère isolé (pas de muqueuses, autre que buccales, ne semblent atteintes)

_ La guérison est lente (de 5 semaines à 2 mois),

_ La notion de dose seuil apparait : 20 à 40 mg /j

_ Une attention particulière semble intéressante à prendre, vis à vis des patients ayant des antécédents d'aphtes mineurs.

_ Les mécanismes d'action de l'Adancor, comme les autres médicaments induisant des aphtes, sont inconnus.

La formule chimique du nicorandil est cependant proche de l'acide nicotinique, responsable de glossite d'après Zürcher et Krebs (105).

Un mécanisme immuno-allergique peut exister, ou même toxique, par la notion de dose seuil. Il se présente aussi le fait d'une susceptibilité des patients, déjà connus pour avoir présenté des aphtes dans leur passé clinique.

Les premiers cas d'aphtose buccale apparaissent seulement deux ans après la commercialisation du produit, ce qui peut faire penser à, un effet rare, démasqué par une augmentation de sa prescription, ou un effet indésirable méconnu.

B. LE NICORANDIL (2)

1. COMPOSITION ET PRESENTATION

1.1. Formule unitaire théorique

Principe actif : nicorandil DCI : 10 mg ou 20 mg

Excipients :

- amidon de maïs
- carboxyméthylcellulose sodique
- acide stéarique
- mannitol

1.2.. Présentation

Etui carton contenant 3 plaquettes de 10 comprimés dosés à 10 mg ou 20 mg de nicorandil DCI, soit 30 comprimés par étui.

A noter une capsule déshydratante (silicagel) à l'extrémité de chaque plaquette, sur laquelle est mentionné "NE PAS OUVRIR CETTE PARTIE. NE PAS AVALER."

1.3. Voie d'administration

Voie orale.

2. CONTROLE PHYSICO-CHIMIQUE

2.1. Dénomination de la spécialité

Adancor[®]10 mg comprimés

Adancor[®]20 mg comprimés

Ikorel[®]10 mg comprimés

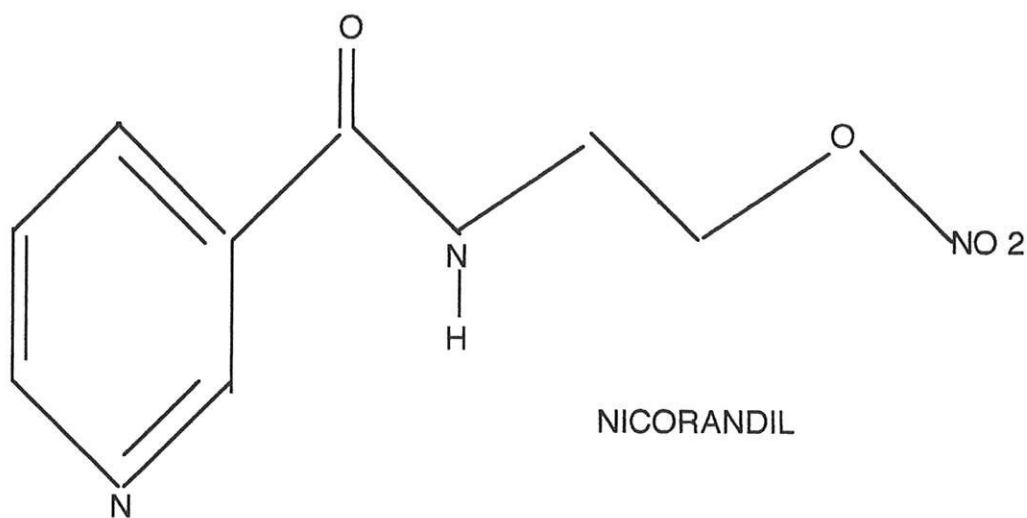
Ikorel[®]20 mg comprimés

2.2. Dénomination commune internationale

Nicorandil

2.3. Nom chimique et formule développée

N-(2 - Hydroxyéthyl) nicotinamide - nitrate (ester)



2.4. Formule brute et poids moléculaire

C₈ H₉ N₃ O₄

PM = 211,18 g/mol

Le PH du nicorandil en solution aqueuse à 1% est compris entre 5,5 et 7.

3. MECANISME D'ACTION- INDICATIONS

Le nicorandil est un nitro-ester de nicotinamide.

La molécule est composée de deux parties possédant chacune une activité particulière et des propriétés spécifiques (voir figure 1). La partie principale de la molécule est responsable de l'action agoniste (ou activatrice) des canaux potassiques, tandis que la présence d'un groupement -NO₂ sur la chaîne latérale explique les propriétés complémentaires que présente le nicorandil.

3.1. Mode d'action des activateurs des canaux potassiques (ACP)

Avec les activateurs des canaux potassiques, apparaissent de nouveaux médicaments dont le mode d'action est d'ouvrir sélectivement certains canaux potassiques : les canaux potassiques ATP-dépendants. Ces derniers semblent être plus particulièrement impliqués dans les phénomènes d'ischémie cellulaire, ce qui explique les propriétés des molécules les activant.

Les activateurs des canaux potassiques, dont le nicorandil fait partie, sont un groupe de molécules capables d'ouvrir ou de prolonger l'ouverture de certains canaux potassiques situés dans la membrane cellulaire.

L'ouverture de ces canaux provoque une sortie passive du potassium de la cellule vers le milieu extra-cellulaire. Cet efflux d'ions positifs va créer un courant électrique responsable d'une modification du potentiel de membrane. Selon l'état de la cellule à l'ouverture de ces canaux, il s'agira d'une hyperpolarisation ou d'une repolarisation. Ceci rendant la cellule moins excitable, dans le premier cas et la durée du potentiel d'action raccourcie, dans le deuxième.

Ces activateurs des canaux potassiques, comme le nicorandil, n'ouvrent que ceux qui sont ATP-dépendants.

Ils peuvent agir à différents niveaux : vaisseaux, coeur, pancréas... Mais en fonction des molécules, on observe une sélectivité cardio-vasculaire plus ou moins marquée, permettant d'éviter des effets latéraux indésirables.

3.1.1. Action sur la cellule musculaire lisse.

Elle aboutit à la relaxation vasculaire

3.1.2. Action sur la cellule cardiaque.

Cardioprotection.

Ces effets se traduisent par une action inotrope négative sur la cellule cardiaque, une bradycardie sinusale et, au plan électrophysiologique, par un raccourcissement de la durée des potentiels d'action et des périodes réfractaires aussi bien au niveau auriculaire que ventriculaire.

L'un des intérêts des ACP réside dans leur propriétés cardio protectrice, qui s'exerce en cas d'ischémie myocardique, en réalisant un "préconditionnement cellulaire à l'ischémie".

3.1.3. Action sur les autres tissus

En fait, les médicaments récemment développés tels que le nicorandil, ont un tropisme cardiovasculaire exclusif, et n'agissent pas sur les autres tissus aux concentrations utilisées en thérapeutique.

Seuls des produits plus anciens et moins sélectifs tels le diazoxide ont, par exemple, une action pancréatique, qui en freinant la libération d'insuline peut entraîner une hyperglycémie.

3.2. Mode d'action du nicorandil

3.2.1. Action activatrice des canaux potassiques

Le nicorandil, par la partie nicotinamide de la molécule, active les canaux potassiques ATP-dépendants, entraînant une relaxation de la cellule musculaire lisse et donc une vasodilatation.

Il améliore la récupération de la contractilité myocardique altérée par l'ischémie et permet de diminuer la taille de l'infarctus expérimental.

Ces propriétés sont expliquées d'une part par l'effet vasodilatateur du nicorandil qui permet une augmentation de la perfusion du tissu ischémique, mais aussi par un effet direct sur la cellule myocardique.

3.2.2. Effets cellulaires liés au groupement -NO₂

Le groupement -NO₂, situé sur la chaîne latérale de la molécule de nicorandil, et responsable d'une action spécifique sur la cellule musculaire lisse, conduisant là aussi, à une relaxation de cette cellule.

3.2.3. Traduction pharmacologique des effets observés au niveau cellulaire.

Le nicorandil est une molécule originale possédant un double mécanisme d'action. Sur le plan hémodynamique, ces deux mécanismes se complètent, créant une réduction de la pré-charge par veinodilatation associée à une réduction de la post-charge par dilatation artérielle. Au niveau des artères coronaires, ces deux modes d'action se potentialisent induisant une puissante coronodilatation et un effet spasmolytique sur les sténoses coronaires dynamiques.

Ainsi, le nicorandil associe des propriétés essentielles pour un antiangineux :

- _ diminution du travail cardiaque et donc de la consommation d'oxygène du myocarde par réduction mixte de la pré et post-charge,

- _ augmentation des apports en oxygène au myocarde par coronodilatation et effet spasmolytique.

3.3. Indications

Traitement prophylactique de la crise d'angor d'effort isolément ou en association à d'autres antiangineux (à l'exclusion des dérivés nitrés et de la molsidomine)

4. PHARMACOCINETIQUE HUMAINE

4.1. Pharmacocinétique chez le sujet sain et chez le patient coronarien

4.1.1. Absorption - Biodisponibilité

L'absorption du nicorandil est rapide et complète et ceci pour des gammes allant de 5 à 40 mg.

En effet, la concentration plasmatique maximale est obtenue environ une demi-heure après l'administration orale.

La biodisponibilité est d'environ 75 à 79%. Ceci signifie que 75 à 79% du produit administré per os est retrouvé dans le sang et qu'il n'existe pas de phénomène notable de 1er passage hépatique.

La cinétique du nicorandil est linéaire dans la gamme des doses étudiées, c'est à dire entre la dose administrée et la quantité de nicorandil retrouvée dans le plasma.

4.1.2. Distribution

Le nicorandil se distribue rapidement dans l'organisme. Il est faiblement lié à l'albumine (19,4%) de même qu'à la totalité des protéines plasmatiques. Ceci est un avantage chez les patients traités par plusieurs produits puisqu'il y a peu de risque d'interaction pharmacocinétique.

4.1.3. Métabolisme et élimination

_ Métabolisme (43)

Le nicorandil est complètement métabolisé puisque moins de 1% de la dose administrée est retrouvé inchangé dans les urines.

Il existe deux voies métaboliques principales :

- oxydation en nicorandil N-oxyde et en hydroxy-2 nicorandil

- dénitration en alcool ; celle-ci se fait au niveau hépatique et permet d'obtenir le principal métabolite, pharmacologiquement inactif, le N-2 hydroxyéthyl nicotinamide. Ce composé subit ensuite plusieurs dégradations de la chaîne latérale donnant des métabolites apparentés aux nicotinamides, notamment l'acide nicotinique et le N-méthyl nicotinamide.

Ainsi, les métabolites du nicorandil rejoignent le pool endogène des nucléotides pyrimidiques, NAD et NADP, c'est à dire le

système physiologique d'oxydo-réduction jouant un rôle vital dans le fonctionnement de l'ensemble des métabolismes de l'organisme.

_ Elimination

L' élimination des métabolites ne rejoignant pas le "pool" endogène des coenzymes NAD et NADP s'effectue principalement par voie urinaire. Moins de 2% de la dose administrée est exercée dans la bile.

La quantité de ces métabolites retrouvée dans les urines correspond environ à 21% de la quantité de nicorandil administrée.

4.1.4. Evolution des concentrations plasmatiques après administration en dose unique et en doses répétées.

Après une administration orale unique de 20 mg de nicorandil, sa disparition dans le plasma résulte d'un phénomène biphasique :

Il existe une phase initiale d'élimination rapide qui s'étend de 0 à 8 heures après l'absorption. Ceci concerne plus de 95% du produit inchangé et 85 à 90% des métabolites. La demi-vie apparente d'élimination du nicorandil au cours de cette phase est d'environ une heure.

Puis suit une deuxième phase d'élimination, beaucoup plus lente, responsable de la persistance de taux plasmatiques faibles, longtemps après l'administration du produit. L'intervention d'un "compartiment de stockage" profond, possiblement au niveau de l'endothélium vasculaire, est suspecté pour expliquer ce phénomène.

Lors d'administrations répétées du nicorandil, on note un phénomène d'accumulation modéré. L'ensemble des données cliniques et de pharmacovigilance du dossier a montré que ce phénomène était sans conséquence. Ceci d'autant que la dégradation du nicorandil aboutit à la formation de composés endogènes.

L'état d'équilibre est rapidement atteint : en 72 à 96 heures avec le dosage 20 mg administré 2 fois par jour.

4.2. Pharmacocinétique chez le patient "fragilisé"

4.2.1. Chez le sujet âgé

L'analyse des données n'a pas montré de différence significative entre les sujets jeunes et âgés en ce qui concerne les paramètres pharmacocinétiques.

4.2.2. Chez l'insuffisant hépatique

Le profil pharmacocinétique du nicorandil est peu modifié par l'insuffisance hépatique.

4.2.3. Chez l'insuffisant rénal

Là aussi, les paramètres pharmacocinétiques obtenus ne sont pas en relation avec le degré d'insuffisance rénale.

4.3. Autres facteurs susceptibles de modifier la pharmacocinétique : recherche d'interactions pharmacocinétiques

4.3.1. L'alimentation :

son influence n'est que très modérée. Il n'est pas nécessaire de tenir compte de ce facteur pour les horaires d'administration du produit.

4.3.2. Association avec les inhibiteurs ou les inducteurs enzymatiques hépatiques :

dans les deux cas, il en résulte qu'il n'est pas nécessaire de modifier la posologie du nicorandil.

4.3.3. Association avec les anticoagulants :

aucune interaction n'a été observé, ce qui était prévisible puisque le nicorandil est faiblement lié aux protéines plasmatiques.

5. TOLERANCE ET SECURITE D'EMPLOI, EN DEHORS DES CAS D'APHTES BUCCAUX NOUVELLEMENT TROUVES.

La fréquence des effets secondaires sous nicorandil est faible. Il s'agit principalement de céphalées qui s'amendent avec la poursuite du traitement.

L'incidence des effets secondaires n'est pas en rapport avec la posologie reçue, ni avec l'âge du patient.

En administration chronique et aux posologies préconisées, le nicorandil ne retentit ni sur la fréquence cardiaque ni sur la pression artérielle. Il n'est pas dépresseur myocardique.

A court et à long terme, il est bien toléré avec une fréquence d'évènements indésirables équivalente à celle rapportée pour les autres antiangineux majeurs.

L'association avec d'autres antiangineux est possible et ne majore pas le taux d'effets secondaires.

Enfin le nicorandil n'interfère pas avec le métabolisme lipidique, une action favorable a même été observée (augmentation du HDL-cholestérol de 23%).

6. TOXICOLOGIE

La toxicité aiguë du nicorandil administrée par voie orale est faible.

Dans les études de toxicité par administration répétée, le nicorandil per os induit, chez le chien et le rat, des signes cliniques transitoires liés à l'action vasodilatatrice du produit : hyperhémie, pouls jugulaire, tachycardie, polydipsie et augmentation de la diurèse.

A cette symptomatologie liée à l'activité pharmacologique du nicorandil, s'ajoute, lors des études de toxicité subaiguë, un nombre limité d'effets secondaires ou toxiques : atteintes testiculaires ou musculaires chez le rat et modifications cardiovasculaires, surtout visibles chez le chien. Ces effets ont été observés à des niveaux de doses respectivement 300, 600 et 25 fois supérieurs à ceux préconisés chez l'Homme à posologie journalière maximale (40 mg/j) ; par ailleurs, ces lésions n'ont pas été retrouvées dans les études de toxicité chronique (1 an) réalisées sur les mêmes espèces.

Les études de reproduction n'ont pas mis en évidence une action tératogène du nicorandil chez le rat et le lapin. Les doses sont sans effet sur la fertilité et les capacités de reproduction chez le rat, ni sur le comportement péri- et postnatal des petits.

Dans les conditions expérimentales retenues (doses ou concentrations plasmatiques très supérieures à celle attendues chez l'Homme), n'a pas d'effet mutagène sur les tests validés par leur positivité aux produits de référence, et n'a pas induit d'augmentation de l'incidence des tumeurs, comparativement aux groupes témoins, dans les études de cancérogénèse.

II. ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

A. DEFINITION DES BUTS

1. OBJECTIFS PRIMAIRES

Nos objectifs principaux étaient de retenir les cas où le diagnostic d'aphte buccal était certain et de savoir s'ils étaient effectivement médicalement induit, avec des critères chronologiques compatibles.

2. OBJECTIFS SECONDAIRES

En recherchant différents critères associés, nous avons essayé de discerner les mécanismes possibles des toxidermies.

B. MATERIEL

Nous avons élargi la recherche des médicaments pouvant induire des aphtes buccaux aux médicaments pouvant induire des ulcérations orales, afin de ne pas méconnaître des aphtes authentiques, mal reconnus.

Trois sources principales nous ont permis de faire cette revue de la littérature.

La première est le livre de ZÜRCHER et KREBS intitulé "Cutaneous drugs reactions", au chapitre "Oral mucosal lesions" (105). Dans ce chapitre, les auteurs dressent une liste de médicaments et produits susceptibles d'induire des aphtes ou des ulcérations buccales.

La seconde source provient du système de recherche bibliographique Medline (utilisé à partir des deux critères suivants : d'une part, aphtes et médicaments, d'autre part, ulcérations et médicaments).

La troisième résulte de l'interrogatoire de la pharmacovigilance de l'hôpital de Limoges.

La revue de la littérature effectuée, s'arrête à la fin de l'année 1997, et la bibliographie est classée par ordre alphabétique.

C. METHODE

Un total de 222 articles a été récupéré. Nous avons d'abord éliminé les cas d'ulcérations buccales qui s'avéraient être induites par le simple mécanisme de la maladie elle-même, soit 46 articles.

Ainsi, beaucoup de médicaments décrits comme responsables d'ulcérations buccales entraînaient un syndrome de Stevens Johnson, un syndrome de Lyell, un érythème polymorphe, un érythème pigmenté fixe, un lupus médicalement induit, une dermatose post-bulleuse ou "exfoliatrice".

Un cas d'ulcération buccale dans le cadre de réactions orales lichénoïdes était noté.

Nous avons éliminé systématiquement toutes les descriptions qui ne mettaient pas en évidence de critères aphtoïdes ou des ulcérations buccales, soit un nombre de 52 articles.

Ainsi, nous avons relevé des cas d'hypersensibilités, d'éruptions allergiques cutanées, des érosions superficielles et une nécrose de la

langue, par vaso-constriction de l'artère temporale, attribuée à l'ergotamine.

Des aires érythémateuses, des hyperpigmentations, étaient éliminées. Enfin, 20 articles se sont révélés être des cas de sècheresse buccale ou de stomatite sans ulcération, ni aphte.

Nous avons donc retenu 68 articles concernant les aphtes et ulcérations buccales. Les autres articles inclus dans la bibliographie correspondent aux généralités.

Deux tableaux ont été dressés (voir annexes A et B). Le premier (annexe A) était voué à répertorier les aphtes buccaux. Nos trois critères d'inclusion comportaient, soit l'existence du mot "aphte" ou "aphtoïde", soit une description clinique compatible. Celle-ci correspondait à une ulcération arrondie, de quelques millimètres de diamètre, à bords généralement nets et à fond jaunâtre ou grisâtre. Elle est entourée d'un halo érythémateux et la muqueuse alentour est oedématiée. Enfin, une photographie correspondant à cette description était notre troisième critère d'inclusion.

Le deuxième tableau (annexe B) comportait les médicaments induisant des ulcérations buccales sans caractère aphtoïde. Ainsi, le premier tableau se composait d'une liste de médicaments pouvant induire des aphtes buccaux, tandis que le second répertoriait des médicaments non suspects d'induire des aphtes.

Pour chaque article, nous avons précisé l'origine des citations ou descriptions des lésions. Ainsi, nous avons séparé celles qui émanaient d'un dermatologue ou d'un oto-rhino-laryngologiste, celles qui provenaient de stomatologues, et celles des internistes.

Dans chaque tableau étaient ensuite répertoriés les critères chronologiques des médicaments.

Le nombre et la taille des lésions étaient également notés. Ceci afin de différencier les aphtes géants pouvant se rapprocher de ceux retrouvés suite à l'utilisation du nicorandil, de ceux des autres tailles plus fréquemment rencontrées.

Nous nous sommes efforcés de repérer les doses seuils pour lesquelles apparaissaient les lésions lorsqu'elles étaient notées.

Les autres atteintes cutanéomuqueuses ou signes associés étaient également spécifiés dans ces tableaux.

Enfin, la recherche d'un mécanisme étiologique était tout particulièrement étudié.

D. RESULTATS

1. LES MÉDICAMENTS INDUISANT DES APHTES :

(Annexe A)

1.1. Parmi les analgésiques et les anti-inflammatoires utilisés en rhumatologie :

Parmi les anti-inflammatoires non stéroïdiens, ce serait principalement ceux des groupes salicylates, acides phénylacétiques et acides propioniques qui seraient concernés (40).

L'acide acétyl salicylique, a été citée par des dermatologues pour induire des lésions nommées aphtes. Il s'y associait parfois des ulcérations buccales, une stomatite, une éruption morbilliforme ou vésiculo-bulleuse, un urticaire, un purpura ou une photosensitivité (7).

Les acides propioniques et phénylacétiques ont été signalés par des stomatologues, comme responsables d'aphtes après plus de deux ans d'utilisations. Il s'y associait parfois des ulcérations génitales (pas forcément en même temps). Leur nombre était de 3 à 5. La guérison se faisait en 5 à 10 jours (40).

Le piroxicam fut rapporté par des stomatologues avec des photographies typiques, comme inducteur d'aphtes buccaux. La lésion associée était une stomatite (93).

Le kétorolac, a été noté responsable dans l'apparition d'aphtes buccaux, par des internistes (14).

Les aphtes buccaux induits par l'acide niflumique et les sels d'or ont été décrits et photographiés avec précision par des dermatologues et des stomatologues. Les aphtes étaient de petites tailles (1 à 3 mm de diamètre). Ils apparaissaient après 6 semaines d'utilisation pour les sels d'or. La guérison était inférieure à une semaine pour les deux médicaments. Les signes associés comportaient parfois un aspect évocateur d'érythème polymorphe, d'urticaire, de photosensibilité ou de stomatite, sans que des mécanismes allergiques clairs n'aient été cités (50, 99).

La D-pénicillamine serait responsable également de telles lésions, d'après les internistes. Le délai d'apparition était de 6 mois à la dose de 150 mg/j, sans essai de dose seuil. Des ulcérations oesophagiennes ou buccales s'y associaient parfois dans un contexte de stomatite pouvant être très sévère (74). Les lésions faisaient 4 à 8 mm de diamètre et une toxicité directe était discutée (56, 79).

1.2. Parmi les médicaments anti-infectieux :

Un stomatologue notait le céfaclor, responsable d'aphtes oraux associés à des vésicules ou bulles du visage et palmo-plantaires, ou parfois un rash maculo-papulaire. La guérison était obtenue 2 jours après l'arrêt de la prise de ce médicament (8).

Le ddC (didéoxycytidine) était également cité, par des internistes, comme induisant des aphtes après 1 à 4 semaines de prise. Il existait parfois une éruption maculo-vésiculaire ou de la fièvre avec un malaise général. Une dose seuil élevée semblait être en cause, mais à un taux non précisé. La guérison apparaissait en 7 à 14 jours, même sans interruption du traitement (104).

1.3. Parmi les médicaments cardiovasculaires et gastro-intestinaux :

Le captopril, inhibiteur de l'enzyme de conversion agissant comme anti-hypertenseur, a été plusieurs fois incriminé dans des cas d'aphtose buccale (18, 20, 69, 91). Ceux-ci ont été décrits et photographiés avec précision, par des dermatologues et des internistes. Le délai d'apparition variait de 8 à 16 semaines. La réintroduction était positive. Une dose seuil de 100 ou de 300 mg/j était notée. Un cas d'érosion génitale a été noté, ainsi qu'une agueusie. La guérison allait de l'arrêt à 2 semaines après l'arrêt. Plusieurs mécanismes étaient évoqués :

- l'augmentation de la perméabilité vasculaire ;
- l'action du groupement sulfhydrile -SH serait pour certains à l'origine des altérations de la substance intercellulaire ;
- un système immunitaire avec des anticorps anti-membrane.

Le nicorandil a été incriminé dans des cas d'aphtoses par des dermatologues. Les lésions ont été citées par certains auteurs et décrites avec précision, accompagnées de photographies, pour d'autres. Ces aphtes étaient nombreux (6 à 10) et de grandes tailles (2 à 3 cms dans leur plus grand axe). Le délai d'apparition allait de 2 à 3 mois pour une dose de 20 mg/j, ou de 2 semaines pour une dose de 40 mg/j. Ceci évoquait la notion de dose seuil. Il n'était pas mentionné d'autre atteinte cutanéomuqueuse. Les lésions guérissaient lentement de 1 à mois (11, 83). Des antécédants d'aphtoses étaient notés dans certains cas (83).

Le labétolol, alpha bloquant et bêta bloquant était cité par des internistes pour induire des lésions aphtoïdes, après 6 semaines de traitement et avec une guérison en 7 jours après l'arrêt de ce produit. Les mécanismes invoqués étaient toxiques et/ou immuno-allergiques (77).

La phénindione, dérivée de la pindione, parmi les antivitamine-K, a été mentionnée avec détails, par des dermatologues et des stomatologues, pour provoquer de nombreuses et petites lésions buccales typiques d'aphtes. Des photographies s'y joignaient. Un érythème cutané apparaissait. La guérison était inférieure à 7 jours et des phénomènes immuno-allergiques seraient impliqués (50).

1.4. Médicaments psychotropes

Le phénobarbital, fut bien décrit par un stomatologue comme entraînant des aphtes géants après quelques semaines à quelques mois d'absorption. La guérison s'est faite en 5 à 7 jours

après arrêt de la prise. Un phénomène idiosyncrasique était évoqué (46, 59).

1.5. Médicaments anti-néoplasiques et immunitaires

L'hydroxy-urée et le pipobroman, ont été cités par des internistes, pour induire des lésions semblables à des aphtes. Ils étaient associés à une leucopénie, une thrombopénie et des troubles de la cicatrisation, sans que l'on ait pu incriminer ces seuls mécanismes (68).

L'interleukine 2 a été décrit comme provoquant des aphtes par des dermatologues, avec un érythème, selon un mécanisme inconnu (33).

1.6. Traitements endocriniens

La L-thyroxine fut citée par des stomatologues comme induisant des aphtes 8 semaines après la prise quotidienne. L'aphtose serait probablement due à un changement alimentaire ou à une déficience vitaminique (29).

1.7. Autres produits

L'amalgame de mercure a été rapporté par des dermatologues, comme responsable d'aphtes, avec des tests épicutanés positifs et un mécanisme allergique probable (12).

Les saveurs à base de menthol, retrouvées dans les dentifrices et bains de bouche, ainsi que l'huile de menthe poivrée, l'acide benzoïque, l'acide sorbique et le citron, ont été cités par des dermatologues, pour induire des lésions aphtoïdes.

Les patchs-tests étaient positifs. Pour le menthol, la guérison était observée 3 jours après l'arrêt (66).

Tous ces produits seraient des agents sensibilisants, induisant une hypersensibilité.

Le sulphate de lauryl sodium (dans les pâtes dentifrices et les bains de bouche) a été également impliqué par des stomatologues dans l'élévation de l'incidence des aphtes, chez des sujets prédisposés à en avoir. Le phénomène serait dû à l'augmentation de la perméabilité épithéliale via la dénaturation de la couche de mucine de la muqueuse orale (28).

Les antiseptiques chlorés furent décrits avec précision par des dermatologues pour donner des aphtes. Ils apparaissaient après une semaine d'application et régressaient à l'arrêt. Le mécanisme serait un effet irritant direct par une haute concentration d'antiseptique, ainsi que des lésions dues à du candida albicans sur une mince muqueuse orale (64).

1.8. Produits alimentaires

- Per os :

La pomme de terre, le café et le chocolat ont donné de larges aphtes buccaux et génitaux, comme l'ont signalé des internistes. Le mécanisme serait un déficit enzymatique, avec des difficultés à métaboliser certains aliments (30).

Des dermatologues ont mentionnés des cas d'aphtose par absorption régulière d'alcool. Les patch-tests à l'éthanol étaient

positifs. Il s'y associait un exanthème et une brûlure douloureuse. Le délai de guérison était spontané à l'arrêt de l'alcool. Un effet immuno-allergique serait probable (32).

- Par application locale :

La propolis (colle fabriquée par les abeilles pour consolider leur ruche et aux nombreuses vertus semblables à la gelée royale) en chewing-gum provoquerait des aphtes. Ceux-ci apparaissent au bout de 4 semaines, avec une stomatite et un eczéma péri-oral. Les dermatologues qui ont cité ces cas retrouvent des patch-tests positifs à 48 et 72 heures, ainsi que des tests de provocation positifs. Certains auteurs ont noté une co-sensibilisation avec des résines d'arbres.

D'autres auteurs ont montré une sensibilité croisée avec le baume du Pérou, présumant qu'il devait y avoir des agents sensibilisants communs dans la gelée royale et le baume du Pérou. La propolis et le baume du Pérou contiennent de l'acide cinnamique. Une réaction croisée entre les différents dérivés cinnamiques serait possible (101).

2. LES MEDICAMENTS INDUISANT DES ULCERATIONS BUCCALES : (Annexe B)

2.1. Parmi les antalgiques et les anti-inflammatoires :

Des stomatologues ont cité des cas d'ulcères buccaux, avec l'acide acétyl salicylique. Ces ulcères étaient parfois associés à des ulcères gastriques. Ils seraient causés par contact prolongé avec

l'épithélium, prenant la forme de nécroses. Il n'était cité aucun critère chronologique (7).

Le phénylbutazone a été rapporté par des stomatologues et décrit par des dermatologues comme inducteur d'ulcérations buccales, 4 semaines après le début du traitement et s'arrêtant 4 semaines après la fin de l'administration (59).

Des internistes ont cité des cas d'ulcérations, apparues après 8 à 12 semaines de traitement par sulphasalazine à 1,5 g/j. Ces lésions disparaissaient à l'arrêt ou la diminution des doses. La co-existence de leucopénie et de thrombocytopénie pourrait être en cause (4).

La buprénorphine a été citée par des stomatologues, avec une réaction allergique et une répétition des contacts avec la muqueuse orale (87).

Le ténoxicam, signalé par des internistes, sans caractère chronologique reporté, induirait des ulcérations buccales. Elles se voyaient à la dose de 20 mg/j, sur un terrain d'atteinte cutanéomuqueuse à type de gastrite, colite, érythème, rash et urticaire (45, 85).

Des ulcérations buccales étaient imputables au kétoprofène d'après des internistes. Elles survenaient après deux semaines d'administration à la dose de 200 mg/j, avec rash et ulcères gastriques associés (41).

Les stéroïdes inhalés induiraient, d'après des internistes, des ulcérations buccales entre un jour à deux semaines après l'utilisation d'aérosols de corticoïdes, de manière continue ou

intermittente. Ceci semblerait être la conséquence d'un effet direct irritant (75).

Les sels d'or en administration parentérale, se sont vu imputable, par des internistes, à des ulcérations buccales avec une notion de dose-dépendance. Le mécanisme invoqué était immunologique par idiosyncrasie (23).

Le méthotrexate (6, 51, 70) fut déclaré, par des dermatologues, être responsable d'ulcérations buccales multiples. Ceci après une moyenne d'utilisation de dix jours (de 1 à 34 jours), à la dose de 7,5 à 25 mg/semaine. Les lésions s'amendaient en 9 semaines. Il s'y associait parfois une insuffisance rénale ou une hypoalbuminémie. Des interactions médicamenteuses (en particulier avec les anti-inflammatoires non stéroïdiens) seraient possibles.

D'autres dermatologues ont mentionné, lorsqu'il s'ajoutait du furosémide et de la pénicilline au métotrexate, des ulcérations associées au niveau des bras et de la poitrine. Plusieurs phénomènes étaient alors évoqués : une atteinte hépatique, une leucothrombocytopenie et une compétition au niveau de la sécrétion tubulaire avec la pénicilline et le furosémide (70).

2.2. Parmi les antibiotiques :

La streptomycine (42, 54) a été citée, à plusieurs reprises par des internistes comme induisant des ulcérations buccales, associées à une éruption morbilliforme, maculopapulaire, ou urticarienne. Il n'a pas été relevé de critères chronologiques

d'imputabilité. Seule l'apparition des lésions à la dose de 125 mg/j était notée sans que différentes doses soient testées.

L'isoniazide (42, 72) a été citée par des internistes et des dermatologues, à plusieurs reprises. Les critères chronologiques notaient un délai d'apparition des ulcérations orales de 18 mois pour un cas, sans qu'il ait été relevé pour les autres. La réintroduction était positive et les patch-tests négatifs. Le délai de guérison était en moyenne de 10 jours après l'arrêt du médicament. Les lésions s'accompagnaient facilement d'érythème, voire de syndromes tels que Stevens Johnson, érythème polymorphe ou lupus érythémateux disséminé.

Le phénomène semblait dose-dépendant, avec une dose seuil de 50 mg/j. Les mécanismes invoqués étaient l'hypersensibilité, une origine toxique et individuelle de l'isoniazide.

L'acide para-aminosalicylique (PAS) (94) anciennement largement utilisée dans le traitement de toutes les formes de tuberculose, fut cité par des internistes comme entraînant des stomatites ulcérales. Celles-ci s'associaient à des rash cutanés et/ou de la fièvre. Le mécanisme évoqué était une hypersensibilité.

Parmi la famille des macrolides, la midécamycine a été signalée responsable de stomatite ulcérales. La citation était faite par des internistes. Les doses lors de l'apparition des lésions étaient de 40 mg/j (61).

Parmi les quinolones, des stomatologues ont incriminé l'ofloxacine dans la survenue d'ulcérations buccales. Une réaction allergique, suite à des contacts répétés avec la muqueuse buccale a été évoqué (87).

La ddC (didéoxycytidine) pourrait être responsable d'ulcérations buccales d'après des internistes. Ceci se ferait en fonction de la dose administrée, après 8 semaines, dans un contexte de rash cutané, sans anomalie hématologique durant le traitement (104).

Des ulcérations furent citées par des internistes comme imputables au proguanil. Ces lésions survenaient à la dose de 200 mg/j au bout de deux semaines. Ceci était conforté par une réintroduction du médicament positive et une guérison des lésions au bout d'une semaine (21, 22).

L'halofantrine fut citée par des stomatologues pour avoir induit des ulcérations. Ceci serait dû à des contacts répétés avec la muqueuse orale et une réaction allergique (87).

Le lévamisole a été également cité par des internistes à plusieurs reprises, pour entraîner des lésions ulcérales. La date de leur apparition était très variable : parfois précoce dès le 2^{ème} mois, voire tardive jusqu'à 26 mois. Les mécanismes invoqués à l'origine de telles lésions feraient appel à une réaction immunologique type Arthus. Un phénomène de dose-dépendance semblerait aussi exister (57, 67) .

2.3. Parmi les médicaments à visée cardiaque :

Des dermatologues ont décrit des ulcérations avec sècheresse des lèvres, imputables au propranolol. Elles apparaissaient après deux semaines de traitement à 120 mg/j et la guérison s'observait au bout de 12 semaines. La réintroduction était positive (97).

Le practolol (premier bêta-bloquant, actuellement retiré du marché), a été cité par des internistes pour induire ulcérations buccales. Elles survenaient après une durée variable de 8 à 43 mois à la dose de 200 mg/j, dans un contexte de kératoconjonctivite et d'ulcères nasaux. Des anticorps antinucléaires ont été retrouvés dans 25 % des cas et les auteurs pensaient à une étiologie immunitaire (103).

L'alpha- méthyl dopa utilisé dans l'hypertension fut cité par des dermatologues comme responsable d'ulcères buccaux. Leur survenue se faisait après 18 mois de traitement et elles régressaient totalement dans les 4 semaines après son arrêt (59).

L'hydralazine, antihypertenseur, fut cité responsable d'ulcérations buccales par des stomatologues. Ceci serait dû à une réaction allergique par contacts répétés avec la muqueuse orale (87).

Différents internistes ont incriminé le bromide d'émépronium, parasymphicolytique, non commercialisé en France mais dans certains pays européens, de donner des ulcérations. Elles se voyaient en 1 à 5 semaines d'utilisation du médicament à la dose de 500 à 600 mg/24 heures, pour cicatriser en 10 à 14 j après son arrêt (et 4 à 6 j si on administre du sodium). L'épreuve de réintroduction était positive. Des ulcérations génitales, cutanées ou oesophagiennes pouvaient se voir, ainsi qu'une agueusie. Le mécanisme invoqué à chaque fois était une irritation locale sur une sécheresse buccale qui pourrait être un facteur additionnel (37, 38, 96).

2.4. Les traitements anti-néoplasiques :

Beaucoup de chimiothérapies anti-cancéreuses ont été citées comme inductrices d'ulcérations buccales avec souvent comme on peut s'en douter, une agranulocytose, voire une aplasie médullaire qui pourraient être responsables, du moins en partie, des lésions (47, 100). La sévérité des lésions dépendrait habituellement des doses et du rythme d'administration, mais des phénomènes de sensibilité pourraient exister et se produire pour des doses minimales (27).

Les ulcérations buccales surviennent assez rapidement après le début du traitement (3 à 10 j) et disparaissent entre 2 et 15 j après l'arrêt. Elles s'accompagnaient de stomatite (13).

Ainsi, le 5 FU (5 fluoro-uracil) était cité par des dermatologues, après 3 à 5 j d'administration et une acmé vers le 10-15^{ème} j. La réintroduction du produit s'était avérée positive et une notion de dose-dépendance était apparue. Une toxicité pure semblait être à l'origine des lésions avec une guérison totale en 10 à 15 jours (36).

Parmi les antracyclines, l'actinomycine D a été régulièrement citée par des dermatologues. Les lésions surviennent en 4 à 10 jours de traitement, pour s'amender en 2 à 6 jours. Les ulcérations étaient notées nombreuses et de grandes tailles, voire confluentes. Des atteintes des muqueuses rectales et génitales étaient fréquemment associées. Enfin une notion de rythme et de dose dépendance, avec un minimum de 0,4 mg/kg faisait penser à une toxicité (10).

Des internistes ont cités la bléomycine comme induisant des ulcérations buccales à la dose de 300 mg/sem. La cicatrisation se faisait en deux semaines après l'arrêt du traitement (39).

Les alkylants, la cyclophosphamide, la vincristine et le méthyl-GAG furent cités par des internistes comme précurseurs d'ulcères buccaux, associés à des ulcères pharyngés (47).

L'aminoglutéthamide a été signalé par des internistes pour induire des ulcérations orales. Elles survenaient durant les trois semaines qui suivaient la première injection. Elles guérissaient dans les 36 heures après l'arrêt de ce médicament. Il existait aussi une fièvre élevée, un rash cutané, une conjonctivite et une thrombopénie modérée, mais aucune atteinte des muqueuses génitales (16).

2.5. Parmi les médicaments psychotropes :

Des ulcérations buccales ont été cités par des internistes comme étant induites par le tégrétole. Elles survenaient avec une dose de 600 mg/j au bout de 60 j. La guérison était notée plusieurs semaines après (95).

Le trifluopérazine, commercialisé en Allemagne au sein des neuroleptiques, a été incrimé par des stomatologues suite aux contacts à la muqueuse et selon une réaction allergique (87).

Le chloral hydrate (le plus ancien hypnotique), a été cité comme responsable d'ulcérations orales par des dermatologues. Ils notaient une association à une éruption eczématisée et un purpura (15).

2.6. Autres produits.

Les phénols, le nitrate d'argent, les acides et alcalins en général, le peroxyde d'hydrogène, le perborate de sodium, le violet de gentiane, les extraits pancréatiques, l'isoprotérénol, bronchodilatateur, étaient cités et les ulcérations buccales photographiées par des stomatologues. (102)

De même, beaucoup de solutions topiques comme le menthol, le phénol, le camphre, l'acide trichloracétique, la chlorhexidine, l'eau oxygénée étaient citées par des stomatologues. Une réaction allergique après des contacts répétés avec la muqueuse orale serait en cause (87).

Les comprimés de potassium à libération prolongée étaient mentionnés par des internistes pour provoquer des lésions qui cicatrisent 7 à 10 j après avoir remplacé les comprimés à sucer par des comprimés effervescents. Ainsi, fut évoqué la haute concentration du produit, en contact avec une faible région de muqueuse (62).

Les saveurs citronnées et notamment le chewing-gum au citron, entraînaient des ulcérations buccales qui ont été décrites et photographiées par des stomatologues, avec une réintroduction positive et une guérison 2 jours à 1 semaine après arrêt du produit (3).

Pour le dentifrice au fluor et les préparations vitaminées au fluor, les internistes citaient des lésions apparaissant dans les 15 minutes après le contact. Un phénomène allergique avec des patch-tests positifs était fortement suspecté (92).

La cocaïne induirait des ulcérations orales d'après des stomatologues, secondairement à plusieurs semaines d'application. La régression se ferait en des durées variables avec une moyenne de deux mois. Les auteurs penseraient à un phénomène de nécrose secondaire au propre pouvoir constrictif de la cocaïne. A noter que ces auteurs avaient également cité des cas d'aphtose chez des consommateurs de cocaïne porteurs du VIH. On ne sait pas, par conséquent, si ce n'est pas la maladie elle-même qui induirait ces aphtes (78).

D. DISCUSSION

1. LES OBSERVATIONS

Un total de 19 médicaments (avec le nicorandil), 9 produits et saveurs divers et 4 produits alimentaires ont été recensés comme pouvant induire des aphtes buccaux (cf : les deux listes suivantes).

Un cas noté "stomatite ulcéralive" par un service de dermatologie pédiatrique comportait en fait une description typique d'aphte ; ceci concernait les antiseptiques chlorés (64). De même, le phénobarbital était répertorié dans une "stomatite" par des stomatologues. Ceci nous amène donc à discuter nos critères de sélection basés sur la probable bonne utilisation de l'entité "aphte" par les dermatologues et stomatologues (46, 59).

1.1. Critères primaires :

Seuls huit médicaments ont été recensés comme induisant des aphtes buccaux, avec une description clinique complète typique ou une photographie prouvant le diagnostic d'aphte.

La liste de ces médicaments est :

- l'acide niflumique (50)
- le piroxicam (93)
- les sels d'or (50, 99)
- le captopril (18, 20, 69, 91)
- le nicorandil (11, 83)
- la phénindione (50)
- le phénobarbital (46,59)
- les antiseptiques chlorés (64)

Deux médicaments : les antiseptiques chlorés (64) et le phénobarbital (46, 59) étaient suspectés d'induire des ulcérations buccales, mais leur description correspondait à des cas d'aphtes.

Les médicaments et produits suspects d'induire une aphtose mais dont les lésions étaient seulement mentionnées "aphtes" sans description ni photographie typiques sont :

- l'acide acétyl salicylique (7)
- les acides propioniques (40)
- les acides phénylacétiques (40)
- le kétorolac (14)

- la D-pénicillamine (56, 74, 79)
- le céfador (8)
- le ddC (104)
- le labétolol (77)
- l'hydroxy-urée (68)
- le pipobroman (68)
- l'interleukine 2 (33)
- la L-thyroxine (29)
- l'amalgame de mercure (12)
- les saveurs à base de menthol (66)
- l'huile de menthe poivrée (66)
- l'acide benzoïque (66)
- l'acide sorbique (66)
- le citron (66)
- le sulfate de lauryl sodium (28)
- l'alcool (32)
- la propolis (101)
- la pomme de terre (30)
- le café (30)
- le chocolat (30)

Les critères chronologiques sont imputables pour chacun de ces médicaments et produits (aphtes confirmés ou suspects), à des degrés divers (voir le tableau d'imputabilité au chapitre "2. L'IMPUTABILITE").

1.2. Critères secondaires

1.2.1. Classement selon les descripteurs

Pour huit médicaments : kétorolac (14), sels d'or (99), D-penicillamine (56, 74, 79), captopril (18, 20, 69, 91), labétolol (77), hydroxy-urée (68), pipobroman (68), ddC (104) et trois produits alimentaires : pomme de terre , café, chocolat (30), le diagnostic d'aphtes buccaux a été fait par des internistes.

Dans trois articles différents les lésions induites par le captopril ont bénéficiées d'une description clinique complète de l'aphte. Dans un article, elle s'est faite en collaboration avec des dermatologues (20). Dans un autre, une photographie accompagnait la description (69).

Le mot aphte simple était juste cité pour : kétorolac (14), sels d'or (en association avec le groupement HLA-B35) (99), D-penicillamine (56, 74, 79), labétolol (77), hydroxy-urée, pipobroman (68), ddC (104), pomme de terre, café et chocolat (30).

Les stomatologues ont portés le diagnostic vis à vis de neuf médicaments : anti-inflammatoires des familles des acides propioniques et phénylacétiques (40), piroxicam (14), acide niflumique, sels d'or, phénindione (50), L-Thyroxine (29),

céfaclor (8), phénobarbital (46,59) et pour le sulphate de lauryl sodium (28).

La description était complète pour : acide niflumique, sels d'or, phénindione (50), phénobarbital (46).

Le mot aphte était simplement cité pour : acides propioniques, acides phénylacétiques (40), céfaclor (8), L-thyroxine (29) et sulphate de lauryl sodium (28).

Une photographie typique d'aphte accompagnait les articles concernant le piroxicam (93), l'acide niflumique, les sels d'or et la phénindione (50).

Sept médicaments : acide acétyl salicylique (7), acide niflumique, sels d'or (50), captopril (18, 20, 69, 91), nicorandil (11, 83), phénindione (50), interleukine 2 (33), cinq saveurs menthol, menthe poivrée, acide benzoïque, acide sorbique et citron (50) et quatre produits divers amalgame de mercure (12), antiseptiques chlorés (64), propolis (101) et alcool (32) en tant que boisson) ont été cités ou décrits par des dermatologues.

La description typique d'aphte a été faite pour : acide niflumique, sels d'or, phénindione (50), captopril (18, 69), nicorandil (11) et antiseptiques chlorés (64).

Une description fortement évocatrice d'aphte mais non complète, et sans photographie associée, a été écrite pour l'interleukine 2 (33).

Le mot aphte simple était noté pour : acide acétyl salicylique (7), amalgame de mercure (12), saveur à base de menthol,

menthe poivrée, acide benzoïque, acide sorbique, citron (66), alcool (32) et propolis (101).

Une photographie correspondant à la définition d'aphte accompagnait les descriptions de l'acide niflumique, les sels d'or, la phénindione (50), le captopril (18, 69, 91) et le nicorandil (11).

Au total, nous retenons comme médicaments et produits induisant des aphtes buccaux :

- d'après des internistes : le captopril (18, 69, 91), les sels d'or (99),

- d'après des stomatologues : le piroxicam (93), l'acide niflumique, les sels d'or, la phénindione (50), le phénobarbital (46, 50).

- d'après des dermatologues : l'acide niflumique, les sels d'or (50), le captopril (20), le nicorandil (11, 83), la phénindione (50), les antiseptiques chlorés (64).

La description clinique des lésions induites par l'interleukine 2 (33) et faite par des dermatologues, n'est pas complète, mais fortement évocatrice d'aphte.

1.2.2. Les critères chronologiques

Les délais d'apparition des lésions après le début de la prise des médicaments étaient très variables, allant de une semaine à quatre mois. Les longues périodes de latence orientant plutôt vers une toxicité : captopril (18, 20, 69, 91), L- thyroxine (29), labétolol (77), nicorandil (11, 83). Cependant, d'après les notions

générales sur les toxidermies, le délai d'apparition des lésions n'est pas considéré comme un critère fiable d'imputabilité et de prédiction d'un mécanisme de survenue de ces lésions. Ainsi, l'exemple de la survenue d'une urticaire à la pénicilline dont le délai est très variable pour une même réaction immunologique de type I (selon Gell et Coombs) (89).

Le délai de guérison des aphtes après arrêt du médicament semble beaucoup plus unanime, allant de 3 à 15 jours après arrêt d'utilisation du produit, avec une médiane à moins d'une semaine. Cette notion générale ne permet donc pas, à priori, de discerner facilement un mécanisme plutôt qu'un autre.

Seuls les aphtes induits par le ddC (104) ont été spécifiés comme guérissant même sans interruption du traitement.

Pour de nombreux cas la réintroduction du médicament n'a pas été effectuée, compte tenu du caractère invalidant et douloureux des lésions buccales. Elle est pourtant un bon critère d'imputabilité ; elle fut pratiquée et rapidement positive pour le captopril (18, 20, 69, 91) et le labétalol (77).

1.2.3. La notion de dose seuil

La dose seuil n'est que rarement étudiée. Il est plus fréquemment noté la dose pour laquelle sont apparus les aphtes qui correspond, en fait, à la dose thérapeutique habituelle, sans que le seuil soit véritablement étudié. Parfois, après la découverte des lésions aphteuses, des diminutions de dose sont tentées. Ainsi, pour le nicorandil, il est apparu un cas de totale régression après une diminution de la moitié de la dose (2x10 mg/j) (83).

Par contre, l'apparition des lésions à doses élevées est mentionnée pour le ddC (104), sans préciser la dose réelle.

Cette notion de dose seuil nous orienterait sur un mécanisme de toxicité.

1.2.4. Nombre et taille des lésions

L'étude du nombre et des tailles des lésions aphtoïdes buccales induites par les médicaments montre des chiffres variés. Cependant, il est inhabituel de trouver un aphte buccal isolé. Les tailles sont souvent de 1 à 3 mm de diamètre, pour les plus courants, et de 1 à 4 centimètres pour les aphtes considérés comme de grande taille.

Les médicaments et produits retrouvés comme induisant des aphtes de grande taille sont le captopril (18, 69, 91), le phénobarbital (46), la pomme de terre, le café et le chocolat (30).

1.2.5. Les tests cutanés et in vitro entrant dans les critères sémiologiques

Pour ce qui est des tests cutanés, les patchs-tests effectués ont été positifs pour la propolis (101), l'alcool (32), l'amalgame de mercure (12), les saveurs à base de menthol, menthe poivrée et acide benzoïque (66). Il est à noter cependant, que ces tests ne sont fiables, c'est à dire spécifiques, que s'ils sont testés en parallèle sur des personnes témoins en bonne santé.

Les patchs-tests furent négatifs pour le phénobarbital (46), laissant penser plutôt à une idiosyncrasie qu'à une allergie médicamenteuse.

Il est à noter que les métabolites des médicaments sont rarement testés *in vivo*, car rarement disponibles et que ce sont eux qui pourraient être, du moins pour certains, inducteurs d'aphtes.

Des tests allergologiques *in vitro* furent pratiqués et positifs avec le nifluril (50) et le labétolol (77). Malheureusement, ces tests *in vitro* ne sont pas encore entrés dans la pratique courante car leur réponse négative vis à vis du médicament suspecté dans une toxidermie ne suffit pas à l'écarter. De même, il existe de nombreux faux positifs.

1.2.6. Autres étiologies possibles

Une autre cause non médicamenteuse est retrouvée pour quelques produits qui sont : les sels d'or (50, 99), le ddC (104), le pipobroman (68) et l'interleukine 2 (33), par leucopénie et parfois anémie.

Au total, le meilleur argument en faveur du diagnostic de toxidermie aphtoïde reste donc les circonstances d'apparition de l'éruption après prise d'un médicament, et la guérison définitive après suppression de ce médicament (critères chronologiques) (50). Il reste à définir les critères sémiologiques cliniques de l'affection "aphte", pour qu'elle soit reconnue par tout le monde, avec certitude. Ainsi, nous avons trouvé des ulcérations qui pouvaient être des aphtes, et vice-versa, avec des descripteurs habitués à en voir régulièrement ou non.

Le double emploi de certains médicaments (acide acétyl salicylique (7), sels d'or (50, 99), ddC (104), menthol et

citron (66)) pour des lésions nommées aphtes et ulcérations buccales, pose soit le problème de la définition clinique de l'aphte, soit l'induction de deux lésions différentes par un même produit. Dans ce deuxième cas, quels phénomènes priment pour induire un aphte plutôt qu'une ulcération ? Ou bien l'aphtose serait-elle un certain degré de sévérité d'une ulcération, qui se développerait sur un terrain particulier ?

Cela soulève le problème de la fiabilité des diagnostics purement cliniques, sans possibilité de confirmation par des examens paracliniques.

1.2.7. Autres atteintes cutanéomuqueuses

Pour certains produits, d'autres muqueuses sont parfois touchées, en association à l'éruption aphtoïde. Ainsi, la D-pénicillamine (56, 74, 79) peut induire des ulcères oesophagiens et oraux, ainsi qu'une stomatite.

Le captopril (18, 69, 91) a entraîné une érosion au niveau génital (18).

La pomme de terre, le café et le chocolat (30) ont provoqué des ulcères vaginaux.

La phénindione, les sels d'or (50), l'alcool (32), le labétalol (77), le phénobarbital (46, 59), l'acide acétylsalicylique (7) et le piroxicam (93) ont associé des stomatites aux aphtes.

Les AINS des groupes acides propioniques et acides phénylacétiques (40) peuvent induire des ulcérations génitales.

Le kétorolac (14) a ajouté aux aphtes buccaux une atteinte oculaire.

L' interleukine 2 (33) provoquerait une glossite, un énanthème buccal et une langue dépapillée.

La propolis (101) présente un énanthème oral.

Pour d'autres produits, l'association s'est faite avec une éruption cutanée diverse : érythémateuse, érythrodermie eczémateuse, éruption morbilliforme, urticaire, rash maculo-papulaire ou sensibilité.

- sels d'or (50) : eczéma ou éruption cutanée le plus souvent associée (99).

- propolis (101) : eczéma péri-oral

- cefaclor (8) : autres lésions variées, allant de petites vésicules aux bulles, sur la peau de la face et des extrémités, ou un rash maculo-papulaire.

- amalgame de mercure (12) : dermatite péri-orale

- acide acétyl salicylique (7) : érythèmes divers

- Interleukine 2 (33) : ulcérations superficielles multiples cutanées.

- ddC (104) : éruptions cutanées maculo-vésiculaires fébriles

L'association à une atteinte cutanéomuqueuse évoque une notion de toxidermie aphtoïde buccale accompagnée, à la différence

de l'aphtose buccale. Cependant, il n'est pas retrouvé de mécanisme prédictif, toxique ou allergique, à cette toxidermie accompagnée.

1.2.8. Terrain particulier

Par ailleurs, on a remarqué que pour plusieurs cas, les patients avaient des antécédents d'aphtes buccaux ou de sensibilité à certains produits. Et on pourrait même se demander si un médicament auquel un sujet est sensibilisé ne serait pas susceptible de déclencher une poussée d'aphtose chez ce sujet, surtout s'il présente des antécédents d'aphtes buccaux.

Ainsi,

- deux patients avaient une histoire d'aphtose récurrente mineure, avant de faire une aphtose géante sous nicorandil (83) ;

- concernant les aphtes à la phénindione (50), une malade avait déjà eu des aphtes et présentait des antécédents d'allergie à la Pénicilline ;

- pour l'alcool, les patientes avaient un passé d'eczéma, de dermatite, sans atteinte orale (32) ;

- menthol et menthe poivrée (66) : il était noté une hypersensitivité aux additifs alimentaires ;

- phénobarbital (46) : quelques malades avaient des antécédents d'aphtes récurrents buccaux ;

- sulfate de lauryl sodium : prédisposition chez ceux qui avaient déjà fait des aphtes buccaux (28).

Chez les caucasiens et la population israélienne, il y a un lien déséquilibre entre HLA B35 et DR1. HLA-B35 était significativement plus fréquent chez les patients Israéliens atteints de polyarthrite rhumatoïde, développant des lésions cutanéomuqueuses induites par les sels d'or (99).

Les résultats confirment une forte association entre les lésions cutanéomuqueuses induites par les sels d'or et HLA-35, malgré les différentes bases génétiques de ces populations et l'utilisation de composés auriques différents (aurothioglucose).

Des réactions d'hypersensibilité à des antigènes exogènes peuvent jouer un rôle dans les stomatites aphtoïdes. Des médicaments peuvent initialiser les lésions chez des patients prédisposés. De plus, il existe une évidente susceptibilité polygénique, mais avec une pénétrance variable probable.

Une autre analyse plus fine révèle que des signes subjectifs cliniques (prurit, brûlure) pourraient être annonciateurs de phénomène cutanéomuqueux plus sévères :

- captopril (18, 69) : aphtes parfois précédés d'agueusie ;
- labétolol (77) : sècheresse extrême de la bouche et un prurit discret, avant l'éruption aphtoïde.

Les excipients du nicorandil n'ont pas été retrouvés dans la littérature comme induisant des aphtes.

2. IMPUTABILITE

LES CRITERES D'IMPUTABILITE DES MEDICAMENTS
INDUISANT DES APHTES BUCCAUX :

Actualisation de la méthode utilisée en France,
selon Bégaud B. et al (5)

C3 : chronologie vraisemblable ; C2 : plausible ; C1 : douteuse ;

C0 : paraissant exclure le rôle du médicament.

S3 : sémiologie vraisemblable ; S2 : plausible ; S1 : douteuse.

I4 : imputabilité intrinsèque très vraisemblable ; I3 : vraisemblable

I2 : plausible ; I1 : douteuse ; I0 : paraissant exclue.

	Imputabilité intrinsèque	Imputabilité extrinsèque
Acide niflumique	$C2+S3=I3$	B2
Piroxicam	$C2+S3=I3$	B2
Sels d'or	$C2+S2=I2$	B2
	$C2+S3=I3$	B2
Captopril	$C3+S3=I4$	B3
Nicorandil	$C2+S3=I3$	B2
Phénindione	$C2+S2=I2$	B2
Phénobarbital	$C2+S2=I2$	B2
Antiseptiques chlorés	$C2+S2=I2$	B2

	Imputabilité intrinsèque	Imputabilité extrinsèque
--	-----------------------------	-----------------------------

D-pénicillamine	$C2+S2=I2$	B3
Acide acétyl salicylique	$C1+S2=I1$	B2
Kétorolac	$C1+S2=I1$	B2
Céfaclor	$C2+S2=I2$	B2
ddC	$C1+S2=I1$	B2
Labétalol	$C3+S1=I3$	B2
Hydroxy-urée	$C1+S2=I1$	B2
Pipobroman	$C1+S2=I1$	B2
Interleukine 2	$C1+S2=I1$	B2
L-Thyroxine	$C1+S2=I1$	B2
Amalgame de mercure	$C1+S3=I2$	B2
Menthol	$C2+S3=I3$	B2
Menthe poivrée	$C2+S3=I3$	B2
Acide benzoïque	$C0+S0=I0$	B1
Acide sorbique	$C0+S0=I0$	B1
Citron	$C0+S0=I0$	B1
Sulphate de lauryl sodium	$C1+S2=I1$	B2
Pomme de terre, café et chocolat	$C1+S3=I2$	B2
Propolis	$C1+S3=I2$	B2
Alcool	$C2+S3=I3$	B2

Selon cette méthode, l'imputabilité intrinsèque est :

- très vraisemblable pour :
 - le captopril (18, 20, 69, 91) ;
- vraisemblable pour :
 - l'acide niflumique (50) ;
 - le piroxicam (93) ;
 - les sels d'or (50) ;
 - le nicorandil (11, 83) ;
 - le labétolol (77) ;
 - le menthol (66) ;
 - la menthe poivrée (66) ;
 - l'alcool (32).
- plausible pour :
 - la phénindione (50) ;
 - le phénobarbital (46, 59) ;
 - les sels d'or (99) ;
 - les antiseptiques chlorés (64) ;
 - la D-pénicillamine (56, 74, 79) ;
 - le céfaclor (8) ;
 - l'amalgame de mercure (12) ;
 - la pomme de terre, le café, le chocolat (30) ;
 - la propolis (101).

- douteuse pour :

- le sulfate de lauryl sodium (28) ;
- l'interleukine 2 (33) ;
- la L-thyroxine (29) ;
- le pipobroman (68) ;
- l'hydroxy-urée (68) ;
- le ddC (104) ;
- le kétorolac (14) ;
- l'acide acétyl salicylique (7) ;

- paraissant exclue pour :

- l'acide sorbique (66) ;
- le citron (66) ;
- l'acide benzoïque (66) ;

Ainsi, parmi les médicaments et produits que nous avons retenu comme induisant des aphtes, le captopril a une imputabilité intrinsèque très vraisemblable, l'acide niflumique, le piroxicam et le nicorandil ont une imputabilité vraisemblable. Les sels d'or ont, selon les articles, une imputabilité vraisemblable ou douteuse. La phénindione, le phénobarbital et les antiseptiques chlorés ont une imputabilité plausible.

A noter que l'imputabilité extrinsèque du nicorandil, dans l'induction d'aphtes buccaux, vient de passer au stade B3, puisque cet effet est bien mentionné dans l'édition 1998 du VIDAL.

3. LES MECANISMES POSSIBLES

La pathogénésie de l'aphtose récurrente n'est pas connue.

Antoon et Miller ont revu un nombre facteurs potentiellement précipitant, incluant les traumatismes, les maladies systémiques pré-cliniques, les déficiences nutritionnelles, les endocrinopathies, le stress, et les allergies.

Vincent et Lilly ont également publié une liste importante de facteurs exacerbants, mais concluent aussi à la non-connaissance de la cause primaire (31).

POUR CE QUI EST DU NICORANDIL :

Il n'est pas retrouvé d'orientation étiologique dans le bilan effectué.

Le fait qu'il apparait y avoir une dose-dépendance nous fait évoquer un mécanisme toxique, mais si on considère que les aphtes semblent apparaître sur un terrain d'hypersensibilité, ou d'antécédents d'aphtes buccaux, cela nous orienterait sur un phénomène immuno-allergique. Dans cette dernière éventualité, l'association à une dose croissante semble peu probable. Des phénomènes intriqués sont cependant possibles.

On ne sait pas non plus expliquer pourquoi le délai d'apparition des aphtes induits par le nicorandil est en moyenne de plus de 1 mois, ni pourquoi le délai de guérison est autour de 2 mois (alors que pour les autres cas d'aphtes médicamenteux, il est d'environ une semaine).

A noter qu'un des métabolites du nicorandil est l'acide nicotinique qui a été signalé par Krebs et Zürcher (105), responsable d'entraîner des glossites. Cependant, Rees montre que les chewing-gums à la nicotine protégerait des aphtes (81)

POUR LES AUTRES MEDICAMENTS :

Le captopril (18, 20, 69, 91) a été étudié à plusieurs reprises et avance deux mécanismes : un pharmaco-dynamique et un immunitaire.

Le premier résulte d'une élévation des kinines au niveau des territoires cutanés, du fait même de l'action du produit, entraînant une vasodilatation, une augmentation de la perméabilité capillaire, un oedème et un infiltrat périvasculaire qui seraient responsables des observations cliniques (rash divers et lésions urticariennes) (20). Cette action pourrait être le facteur prédisposant à une toxidermie régie par un mécanisme immunitaire.

Celui-ci pourrait provoquer des modifications de la substance intercellulaire et lui conférer des propriétés antigéniques aboutissant à l'induction d'anticorps anti-substance intercellulaire.

Les métabolites du captopril sont essentiellement les formes disulfures : captopril-glutathion, captopril-cystéine, captopril-captopril, un S-méthylcaptopril a également été identifié. Cependant, c'est l'action du groupement sulfhydrile -SH (libre au niveau de la molécule du captopril) qui serait, pour certains, à l'origine des altérations de la substance intercellulaire (48).

A noter que la possibilité d'une dégradation en acide nicotinique pour le captopril n'a jamais été évoquée jusqu'alors (48).

Le même processus d'induction d'anticorps antisubstance intercellulaire a été invoqué pour rendre compte des toxidermies à la D-pénicillamine et il est troublant de constater l'analogie de structure biochimique des deux produits (20).

Ceci soulève un problème de biochimie, à savoir si l'analogie structurale de deux molécules peut suffire à présumer des effets physiologiques similaires de ces molécules.

Concernant le terrain génétique avec le groupe HLA, les mécanismes évoqués sont divergents ; est-ce un phénomène immuno-allergique ou une idiosyncrasie ? Tishler montre une prédisposition aux réactions cutanées aux sels d'or chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et HLA-B35. Mais faut-il qu'il y ait association de cette maladie, de l'HLA-B35 et l'administration de sels d'or, pour développer des aphtes?

Pour ce qui est des médicaments anti-néoplasiques, la muqueuse orale est très vulnérable à la chimiothérapie avec une croissance rapide et une vitesse élevée du "turnover" cellulaire (55). De plus, l'action de ces produits entraîne une immuno-dépression qui peut être un facteur prédisposant ou exacerbant. En effet, une étude menée par Wahlin et Matsson a montré une tendance à l'accroissement du nombre et de la sévérité des ulcérations buccales durant la période d'induction thérapeutique. Une corrélation entre la présence des ulcérations buccales et le faible taux de granulocytes était trouvée (100).

Par ailleurs, il est souvent difficile de faire la différence entre l'étiologie d'aphtose due à la maladie primaire, comme la sérologie positive au V.I.H. ou beaucoup d'autres immuno-dépressions ou sensibilités, et celle due au traitement lui-même.

Peut-on penser alors que les aphtes seraient un haut degré de sévérité des ulcérations, avec des signes cliniques francs (en particulier une douleur très marquée et à chaque fois retrouvée) et annonciateurs d'une atteinte cutanéomuqueuse plus sévère ?

4. CRITIQUE DE LA LITTÉRATURE

Le diagnostic d'aphtose n'étant que clinique et les descriptions cliniques des lésions n'étant pas toujours notées ou complètes, il est souvent difficile de retenir ce diagnostic avec certitude. Beaucoup de lésions médicalement induites seront ainsi nommées ulcérations, par manque de précision.

Par ailleurs, les pathologies sous-jacentes, pour lesquelles les traitements ont été administrés, sont elles-mêmes souvent des causes d'aphte. C'est notamment le cas des immunodépressions par néoplasies ou HIV. Cette notion n'est pas toujours spécifiée.

CONCLUSION

Cette revue de la littérature nous a permis de confirmer l'imputabilité des médicaments dans l'induction des aphtes buccaux, en précisant ceux pour lesquels les lésions induites sont réellement des aphtes, et les nombreux impliqués dans de simples ulcérations buccales. Ainsi, cette analyse bibliographique a confirmé l'implication des sels d'or, de certains AINS, du captopril et a mis en évidence d'autres médicaments comme la phénindione, le phénobarbital, les antiseptiques chlorés, ou plus récemment, le nicorandil.

La comparaison de ce travail à une étude rétrospective récente sur l'imputabilité des médicaments dans l'apparition des aphtes (84) conforte l'origine des AINS et particulièrement le piroxicam, ainsi que le captopril.

Une description clinique détaillée devrait être définie et notée à chaque évocation d'une lésion aphtoïde, afin d'éclaircir les mécanismes multiples conduisant à ces aphtes buccaux. Ainsi, pourrait-on savoir si certaines prédispositions sont nécessaires à induire des aphtes plutôt que des ulcérations, et si certains médicaments entraînent certaines formes d'aphtoses.

BIBLIOGRAPHIE

1. ACAD NATL CHIR DENT.

Traitement des aphtes et aphtoses.

Bull Acad Natl Chir Dent 1984-85;30:119-26.

2. ADANCOR : NICORANDIL.

Dossier scientifique.

Merck Clevenot. 1992

3. ALLEN C.M., BLOZIS G.G.

Oral mucosal reactions to cinnamon-flavored chewing gum.

J Am Dent Assoc 1988;116:664-7

4. AMOS R.S., PULLAR T., BAX D.E., SITUNAYAKE D., CAPELL
H.A. , MAC CONKEY

Sulphasalazine for rheumatoid arthritis: Toxicity in 774 patients
monitored for one to 11 years;

Br Med J 1986;293:420-3

5. BEGAUD B., EVREUX J.C.

Imputabilité des effets inattendus ou toxiques des médicaments.
Actualisation de la méthode utilisée en France.

Thérapie 1985;40:111-8

6. BERGSTRESSER P.R., SCHREIBER S.H., WEINSTEIN G.D.

Systemic chemotherapy for psoriasis.

Arch Dermatol 1976;112:977-81

7. BIGBY M. STERN R

Cutaneous reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs.

J Am Acad Dermatol 1985;12:866-876

8. BLIGNAUT E.

Cefaclor associated with intra-oral ulceration (letter).

S Afr Med J 1990;77:426-7

9. BOISNIC S., TOVARU S.

Bilan et traitement des aphtoses buccales.

Ann Dermatol Venereol 1991;118:53-9

10. BONADONNA GIANNI

Clinical evaluation of Adriamycin, a new antitumour antibiotic

Br Med J 1969 ; 3, 503-6

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

Aphtose buccale géante induite par le nicorandil.

Presse Med 1997 Apr 12, vol : 26 (12) : 558

12. BREHLER R., PANZER B., FORCK G., BERTRAM H.P.,

Mercury sensitization in amalgam fillings. Assessment from a dermatologic viewpoint.

Dtsch Med Wochenschr 1993 ; vol : 118 : 451-6

13. BRONNER A.K.,HOOD A.F.

Cutaneous complications of chemotherapeutic agents.

J Am Acad Dermatol 1983;9:645-663

14. BUCKLEY M.M.-T., BROGDEN R.N.

Ketorolac. A review of its Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Properties, and therapeutic Potential.

Drugs 1990 ; 39 : 86-109

15. CHRISTIANSON H B, PERRY H O

Reactions to Chloral Hydrate

Arch Dermatol 1956 ; 74 : 232-40

16. COLTART R.S.

Severe mucocutaneous reaction to amino-glutethamide.

Br J Radiol 1984;57:531-2

17. CONVIT J., GOIHMAN-YAHR M., RONDON-LUGO A.J.

Effectiveness of dapsone in Behcet's disease.

Br J Dermatol, 1984;111:629-30

18. CORONE S., DAVIDO A., CORONE P.

A rare complication of captopril : ulceration of the lingual and jugal mucosae.

Rev Med Interne 1987;8:73-4

19. COUJARD R., POIRIER J., RACADOT J.

Précis d'histologie humaine

MASSON, Paris 1980

20. DANIEL F., FOIX C., BARBET M., SCHWEBIG A., PLOIN F.,
MENARD J., BAVEIRA A.

Toxidermies au captopril : incidence au cours d'un traitement de
1321 mois/ patients

Ann Dermatol Venereol 1983;110:441-6

21. DANIELS A.M.

Mouth ulceration associated with proguanil (letter).

Lancet 1986;1:269

22. DAVIDSON N.M.

Mouth ulceration associated with proguanil (letter).

Lancet 1986;1:384

23. DAVIS P., EZEIKE A., MUNRO J., et al

Immunological studies on the mechanisms of gold hypersensitivity
reactions.

Br Med J 1973;iii:676-8

24. DELAUNAY M.

Effets cutanés indésirables de la chimiothérapie antitumorale

Ann Dermatol Venereol;1989;116:347-61

25. DENMAN A. R., SCHIFF A. A.

Recurrent oral ulceration. Treatment with mysteclin: a controlled
study.

Br Med J. 1979;1:1248-9

26. DIETTE C.

Evaluation du traitement de l'aphtose par la thalidomide.

Th Univ, Med, Limoges, 1995, n°139.

27. DJIAN B., SANTONI A., GUILHOU J., MEYNADIER J.

Traitement de l'aphtose vulgaire récidivante par la colchicine.

Nouv Presse Med 1982;11:3799

28. FACKRY SC, DIN C, NATHOO S A, GAFFAR A.

Clearance of sodium lauryl sulphate from the oral cavity.

J Clin Periodontol 1997; 24 (5) : 313-7

29. FIELDS M.J.

A case of aphtous ulceration

Br. Dent. J. 1981;150 : 85

30. FINN Ronald, COHEN H.N.

"Food allergy" : fact or fiction ?

Lancet 1978 ; 25 426-8

31. FISCHMAN Stuart L.

Oral Ulcerations

Seminars in Dermatol, vol 13, N° 2 (June), 94:pp 74-7

32. FREGERT S., GROTH O., HJORTH N., MAGNUSSON B.,
RORSMAN H., OVRUM P.

Alcohol dermatitis.

Acta Derm Venereol 1969;49:493-7

33. GASPARI A.A., LOTZE M.T., ROSENBERG S.A., STERN J.B., KATZ S.I.

Dermatologic changes associated with interleukin 2 administration.

JAMA 1987;258:1624-9

34. GIRDLER N.M., McGURK M., AQUAL S., PRINCE M.

The effect of epidermal growth factor mouthwash on cytotoxic-induced oral ulceration. A phase I clinical trial.

Am J Clin Oncol 1995 ; 18 : 403-6

35. GRAYKOWSKI E.A., BARILE M.F., LEE W.B., STANLEY H.R.

Recurrent aphthous stomatitis, clinical therapeutic, histopathology and hypersensitivity aspects.

JAMA 1966;196:637-44

36. GUILLAUME J.C., CARP E., ROUGIER P.

Effets secondaires cutanéomuqueux des perfusions continues de 5-Fluorouracile : 12 observations.

Ann Dermatol Venereol 1988 ; 115 : 1167-9

37. HABESHAW T., BENNETT J.R.

Ulceration of mouth due to emepronium bromide.

Lancet 1972;2:1422

38. HALE J.E., BARNARDO D.E.

Ulceration of mouth due to emepronium bromide.

Lancet 1973;1:493

39. HALNAN K.E., BLEEHEN N.M., BREWIN T.B. et al

Early clinical experience with bleomycin in the United Kingdom in series of 105 patients.

Br Med J 1972 ; iv : 635-8

40. HEALY C.M.

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

J Oral Pathol Med 1995 ; 24 : 46-8

41. HINGORANI K., TEMPLETON J.S.

A comparative trial of azapropazone and ketoprofen in the treatment of acute backache.

Curr Med Res Opin 1975 ; 3 : 407-12

42. HOLDINESS M.R.

Adverse cutaneous reactions to anti-tuberculous drugs.

Int J Dermatol 1985 ; 24 : 280-5

43. IKOREL : NICORANDIL.

Dossier scientifique.

Rhône-Poulenc RORER. 1992

44. KATZ J. LANGEVITZ P., SHEMER J., BARAK S., LIVNEH A.

Prevention of recurrent aphthous stomatitis with Colchicine: an open trial.

J Am Acad Dermatol, 1994 ; 3 : 459-61

45. KATZMANN W

Tenoxicam : Safety and efficacy review after 2 years. Marketing experience.

Drug investigation, 1990 ; 2 (suppl 3) : 31-7

46. KENNET S.,

Stomatitis medicamentosa due to barbiturates.

Oral Surg 1968 ; 25 : 351-6.

47. KNOCK F.E.

Newer anticancer agents.

Med Clin North Am 1964 ; 48 : 501-27

48. KOMAI T.

In vitro studies on the metabolic pathway of SQ 14225 (Captopril) and mechanism of mixed disulfide formation.

J Pharm Dyn 1981 ; 4 : 677-84

49. KREBS A., BOILLAT-ARMAGNI C., SAURAT J.H.

Réactions cutanées aux médicaments in SAURAT J.H., GROSSHANS E., LAUGIER P., LACHAPELLE J.M.

Dermatologie et Vénérologie.

MASSON, Paris, 1990 ; 345-353.

50. KUFFER R., BAUMONT M., BROCHERIOU C.

Oral aphthoid toxic dermatoses.

Rev Stomatol Chir Maxillofac 1976;77:747-55

51. LAWRENCE C.M., DAHL M.G.C.

Two patterns of skin ulceration induced by methotrexate in patients with psoriasis.

J Am Acad Dermatol 1984;11:1059 -65

52. LEE MICHAEL B.,

Pharmacist/Dentist reviews causes of oral ulcerations

J Wis Dent Assoc 1984 ; 4 : 272-5

53. LEHNER T., WILTON J. M. A., IVANYI L.

Double blind crossover trial of Levamisole in recurrent aphtous ulceration.

Lancet 1976;2:926-9

54. LEVANTINE A, ALMEYA J.

Cutaneous reactions to antituberculous drugs.

Br J Dermatol 1972 ; 86 : 651-5

55. LEVANTINE A., ALMEYDA J.

Cutaneous reactions to cytostatic agents.

Br J Dermatol 1974;90:239-42

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

Penicillamine : review and cutaneous manifestations.

J Am Acad Dermatol 1983;8:548-58

57. LIOTE F., LUCAS V., CYWINER-GOLENZER C., GROSSIN M.,
DRYLL A. et al

Complications cutanées tardives du lévamisole au cours de la
Polyarthrite Rhumatoïde.

Rev Rhum Mal Ostéoartic 1989;56:11-3

58. MACALISTER AD

The management of oral ulceration.

Drugs 1973 ; 5 : 453-61

59. MACKIE B.S.

Drug-induced ulcer of the lip.

Br J Dermatol 1967;79:106-10

60. MATSUMURA N., MIZUSHIMA Y.

Leucocyte movement and Colchicine treatment in Behcet's disease.

Lancet 1975;2:813

61. MAYAMA T., MARUYAMA K., NAKAZAMA T., IIDA M.

A survey of of the side effects of midecamycin acetate
(miocamycin) dry sirup after marketing.

Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol 1990 ; 28 : 245-50

62. McAVOY B.R.

Letter : Mouth ulceration and slow-release potassium tablets.

Br Med J 1974;4:164-5

63. McCARTAN BE, SULLIVAN A,

The association of menstrual cycle, pregnancy, and menopause with recurrent oral aphthous stomatitis : a review and critique.

Obstet-Gynecol 1992 ; 80 : 455-8

64. MENNI S., PICCINNO R., PISTRITTO M.G.

Ulcerative stomatitis in a neonate due to a chlorine antiseptic.

Contact Dermatitis 1988;18:320-321

65. MIZUSHIMA Y., MATSUMURA N., MORI M., SHIMIZU T.,
FUKUSHIMA B., MIMURA Y., SAITO K., SUGIURA S.

Colchicine in Behcet's disease.

Lancet 1977;2:1037

66. MORTON C.A., GARIOCH J., TODD P., LAMEY P.J.,
FORSYTH A.,

Contact sensitivity to menthol and peppermint in patients with intra-oral symptoms.

Contact Dermatitis 1995;32:281-4

67. MULTICENTRE STUDY GROUP

Levamisole in rheumatoid arthritis

Lancet 1978 ; 11 : 1007-12

68. NAJEAN Y.

Treatment of polycythemia vera with hydroxyurea or pipobroman.

Presse Med 1992;21:1753-7

69. NICHOLLS M.G., MASLOWSKI A.H., IKRAM H., ESPINER E.A.

Ulceration of the tongue : a complication of captopril therapy.

Ann Intern Med 1981 ; 94 : 659

70. NIERENBERG D.W., MAMELOK R.D.

Toxic reaction to methotrexate in a patient receiving penicillin and furosemide. A possible interaction.

Arch Dermatol 1983;119:449-50

71. NOLAN A., LAMEY PJ

Recurrent aphtous ulceration and food sensitivity.

J Oral Pathol Med 1991;20: 4735.

72. PARISH LC and al

Mucosal reaction from isonicotinyl hydrazide.

Int J Dermatol 1973 ; 12 : 324-5

73. PEDERSEN A., HORNSLETH A.

Recurrent aphtous ulceration : a possible clinical manifestation of reactivation of varicella zoster or cytomegalovirus infection.

Oral Pathol Med 1993;22 : 648.

74. PIERRE P.K.

Severe stomatitis caused by Penicillamine

Brit Dent J , 1980 ; 149:80

75. PILLANS P

Mouth blistering and ulceration associated with inhaled steroids (letter).

Respir Med 1994 ; 88 (2) : 159-60

76. PINQUIER L., REVUZ J.

Traitement de l'aphtose buccale récidivante.

Ann Dermatol Venereol 1987;114:751-7

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

Aphthoid stomatitis induced by labetalol.

Therapie 1992;37:695-7

78. QUART AM, SMALL CB, KLEIN RS.

The cocaine connection. Users imperil their gingiva.

J Am Dent Assoc 1991 ; 122 (1) : 85-7

79. RAMBOER C., VERHAMME M.

D-Penicillamine-induced oesophageal ulcers.

Acta Clin Belg 1989;44:189-91

80. RATTAN J., SCHNEIDER M., ARBERE N., GORSKY M., DAYAN D.

Sucrulfate suspension as a treatment of recurrent aphtous stomatitis.

J Intern Med 1994; 236:341-3

81. REES TERRY D. , BINNIE W.H.

Recurrent aphtous stomatitis

Dermatologic Clinics 1996 ; 14 : (2) 243-56

82. REICHART P.A.

Oral ulceration and iatrogenic disease in HIV infection.

Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1992;73:212-4

83. REICHERT S, ANTUNES A, TRECHOT P, BARBAUD A, WEBER M, SCHMUTZ JL.

Major aphtous stomatitis induced by nicorandil.

Eur J Dermatol 1997 ; 7 : 132-3.

84. REIX SANDRINE

Enquête cas-témoin sur l'imputabilité des médicaments dans l'apparition des aphtes.

Th Univ, Med, Limoges, 1998

85. ROCHE & CO. SWITZERLAND

Data on file : tenoxicam (Ro 120068) safety data.

Hoffmann-La Roche, Basel, 1990

86. ROUVIERE H., DELMAS A.,

Anatomie humaine descriptive, topographie et fonctionnelle.

MASSON, Paris 1978;1:431-2

87. SAPONE A., BASAGLIA R., BIAGI G.L.

Drug-induced changes in the teeth and mouth.

Clin Ter 1992;140:575-83

88. SAURAT J.H.

Maladie de Behçet in SAURAT J.H., GROSSHANS E., LAUGIER P.,
LACHAPELLE J.M.

Dermatologie et Vénérologie.

MASSON, Paris 1990;354-5,

**89. SAURAT J.H., GROSSHANS E., LAUGIER P., LACHAPELLE
J.M.**

Dermatologie et Vénérologie.

MASSON, Paris, 1990 ; 370-1, 471-3, 658-61 et 824-5

90. SCULLY C., PORTER S.R.

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

J Oral Pathol Med 1989;18:21-7

91. SEEDAT Y.K.

Aphthous ulcers of mouth from captopril (letter).

Lancet 1979;2:1297-1298

92. SHEA J.J., GILLESPIE S.M., WALDBOTT G.L.

Allergy to fluoride.

Ann Allergy 1967 ; 25 : 388-91

93. SIEGEL M.A., D.D.S., M.S.,

Medication can induce severe ulcerations

JADA 1991 ; 122 : 75-7

94. SIMPSON D.G., WALKER J.H.,

Hypersensitivity to Para-Aminosalicylic Acid

Am J Med 1960 ; Aug : 297-305

95 SPILLANE D.

The treatment of trigeminal neuralgia : Preliminary experience with Tegretol.

Practitioner 1964 ; 192 : 71-7

96. STROUTHIDIS T.M., MANKIKAR G.D., IRVINE R.E.

Ulceration of mouth due to emepromium bromide.

Lancet 1972 ; i : 72

97. TANGSRUD S.E., GOLF S.

Cheilostomatitis associated with propanolol treatment.

Br Med J 1977 ; ii : 1385-6

98. TERNER C, ADLER P

Effects of Halidor on soft oral structures.

J Dental Research 1969 ; 48 : 484

99. 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 ; 4 : 215-7

100. WAHLIN Y.B., MATSSON L.

Oral mucosal lesions in patients with acute leukemia and related disorders during cytotoxic therapy.

Scand J Dent Res 1988;96:128-36

101. WANSCHER B.

Contact dermatitis from propolis.

Br J Dermatol 1976;94:451-5

102. WRIGHT J.M.,

Oral manifestations of drug reactions

Dental Clinics of North America 1984; 28 : 529-43

103. WRIGHT P.,

Untoward effects associated with practolol administration :
oculomucocutaneous syndrome

Br Med J 1975 ; 15, 595-8

104. YARCHOAN R., MITSUYA H., MYERS C.E., BRODER S.

Clinical pharmacology of 3'-azido-2', 3'-dideoxythymidine
(zidovudine) and related dideoxynucleosides.

N Engl J Med 1989;321:726-38

105. ZURCHER K, KREBS A.

Drug-induced mucosal disorders.

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

TABLE DES MATIERES

PLAN	13
INTRODUCTION	21
1. L'APHTOSE BUCCALE	22
I. DONNEES GENERALES	23
A. RAPPELS ANATOMIQUES ET HISTOLOGIQUES	23
B. DEFINITION	25
II. ASPECTS CLINIQUES ET ANATOMO-PATHOLOGIQUES	27
A. APHTOSE BUCCALE MINEURE	27
B. APHTOSE MAJEURE OU MALADIE DE SUTTON	28
C. LA MALADIE DE BEHCET	29
1. ETIOPATHOGENIE	31
2. DIAGNOSTIC	31
3. PRONOSTIC, EVOLUTION	33
4. ANATOMO-PATHOLOGIE	33
D. APHTOSE BUCCALE HERPETIFORME	34
III. HYPOTHESES ETIOLOGIQUES ET PHYSIOPATHOLOGIQUES	36
A. FACTEURS GENETIQUES	36
B. FACTEURS PSYCHOSOMATIQUES	38
C. FACTEURS NUTRITIONNELS ET METABOLIQUES	39
D. FACTEURS HORMONAUX	41
E. FACTEURS IMMUNITAIRES	41
F. FACTEURS INFECTIEUX	43
G. FACTEURS TRAUMATIQUES	46
H. ROLE DU TABAC	47
I. FACTEURS ALLERGIQUES	48

J. ASSOCIATION DE L'APHTOSE A UNE AUTRE AFFECTION	49
K. ROLE TOXIQUE DES MEDICAMENTS	49
IV. BILAN D'UNE APHTOSE BUCCALE	51
A. CLINIQUE	51
B. EXAMENS COMPLEMENTAIRES	52
V. TRAITEMENTS DE L'APHTOSE BUCCALE	53
A. TRAITEMENTS LOCAUX	53
1. TRAITEMENT LOCAL A VISEES ANTALGIQUE ET ANTI-INFLAMMATOIRE	54
2. LES TOPIQUES CAUSTIQUES	55
3. TRAITEMENT ANTISEPTIQUE LOCAL	55
4. LES ANTIBIOTIQUES LOCAUX	56
5. LES STEROIDES LOCAUX	57
6. LE SUCRALFATE	58
7. CAS PARTICULIERS	58
B. TRAITEMENTS GENERAUX	59
1. LA VITAMINE C	60
2. TRAITEMENT A VISEE IMMUNOLOGIQUE	60
3. LA CORTICOTHERAPIE GENERALE	62
4. LES ANTIPALUDEENS DE SYNTHESE	62
5. LA DISULONE®	62
6. LES GAMMAGLOBULINES	63
7. L'ISOPRINOSINE	64
8. LA COLCHICINE	64
9. LA THALIDOMIDE	66
2. REACTIONS CUTANEEES AUX MEDICAMENTS : TOXIDERMIES	68

I. DEFINITION - EPIDEMIOLOGIE	69
II. PATHOGENIE	70
A. REACTIONS IMMUNOLOGIQUES	70
B. MECANISMES NON IMMUNOLOGIQUES	72
C. FACTEURS INDIVIDUELS FAVORISANTS	73
III. DIAGNOSTIC	74
A. ANAMNESE	74
B. REINTRODUCTION	75
C. TESTS CUTANES	76
D. TESTS IN VITRO	77
IV. ASPECTS CLINIQUES	77
A. ERYTHEME PIGMENTE FIXE	78
B. EXANTHEMES MACULO-PAPULEUX	79
C. URTICAIRE ET OEDEME DE QUINCKE (URTICAIRE PROFONDE)	80
D. ERYTHRODERMIE ET SYNDROME D'HYPERSENSIBILITE	80
V. TRAITEMENT	81
3. NOTRE ETUDE	83
I. LES APHTES AU NICORANDIL	84
A. LES PREMIERS CAS CLINIQUES D'APHTOSE BUCCALE GEANTE INDUITE PAR LE NICORANDIL	84
1. DEUX CAS D'APHTOSE GEANTE RECIDIVANTE LIEE A LA PRISE DE NICORANDIL, DECOUVERTS AU C.H.R.U. DE LIMOGES, DANS LE SERVICE DE DERMATOLOGIE.	84
2. DEUX CAS IDENTIQUES RAPPORTES A NANCY.	87
B. LE NICORANDIL	90
1. COMPOSITION ET PRESENTATION	90
1.1. Formule unitaire théorique	90

1.2. Présentation	91
1.3. Voie d'administration	91
2. CONTROLE PHYSICO-CHIMIQUE	91
2.1. Dénomination de la spécialité	91
2.2. Dénomination commune internationale	92
2.3. Nom chimique et formule développée	92
2.4. Formule brute et poids moléculaire	92
3. MECANISME D'ACTION - INDICATIONS	93
3.1. Mode d'action des activateurs des canaux potassiques (ACP)	93
3.1.1. Action sur la cellule musculaire lisse	94
3.1.2. Action sur la cellule cardiaque	95
3.1.3. Action sur les autres tissus	95
3.2. Mode d'action du nicorandil	96
3.2.1. Action activatrice des canaux potassiques	96
3.2.2. Effets cellulaires liés au groupement - NO ₂	96
3.2.3. Traduction pharmacologique des effets observés au niveau cellulaire	97
3.3. Indications	97
4. PHARMACOCINETIQUE HUMAINE	98
4.1. Pharmacocinétique chez le sujet sain et chez le patient coronarien	98
4.1.1. Absorption - Biodisponibilité	98
4.1.2. Distribution	99
4.1.3. Métabolisme et élimination	99
4.1.4. Evolution des concentrations plasmatiques après administration en dose unique et en doses répétées	100
4.2. Pharmacocinétique chez le patient "fragilisé"	101
4.2.1. Chez le sujet âgé	101
4.2.2. Chez l'insuffisant hépatique	101
4.2.3. Chez l'insuffisant rénal	102

4.3. Autres facteurs susceptibles de modifier la pharmacocinétique : recherche d'interactions pharmacocinétiques	102
4.3.1. L'alimentation	102
4.3.2. Association avec les inhibiteurs ou les inducteurs enzymatiques hépatiques	102
4.3.3. Association avec les anticoagulants	102
5. TOLERANCE ET SECURITE D'EMPLOI, EN DEHORS DES CAS D'APHTES BUCCAUX NOUVELLEMENT TROUVES	103
6. TOXICOLOGIE	104
II. ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE	105
A. DEFINITION DES BUTS	105
B. MATERIEL	105
C. METHODE	106
D. RESULTATS	108
1. LES MEDICAMENTS INDUISANT DES APHTES	108
1.1. Parmi les analgésiques et les anti-inflammatoires utilisés en rhumatologie	108
1.2. Parmi les anti-infectieux	110
1.3. Parmi les médicaments cardio-vasculaires et gastro-intestinaux	110
1.4. Médicaments psychotropes	111
1.5. Médicaments anti-néoplasiques et immunitaires	112
1.6. Traitements endocriniens	112
1.7. Autres produits	112
1.8. Produits alimentaires	113
2. LES MEDICAMENTS INDUISANT DES ULCERATIONS BUCCALES	114
2.1. Parmi les antalgiques et les anti-inflammatoires	114
2.2. Parmi les antibiotiques	116
2.3. Parmi les médicaments à visée cardiaque	118
2.4. Les traitements anti-néoplasiques	120
2.5. Parmi les médicaments psychotropes	121
2.6. Autres produits	122

D. DISCUSSION	123
1. LES OBSERVATIONS	123
1.1. Critères primaires	123
1.2. Critères secondaires	126
1.2.1. Classement selon les descripteurs	126
1.2.2. Les critères chronologiques	128
1.2.3. La notion de dose seuil	129
1.2.4. Nombre et taille des lésions	130
1.2.5. Les tests cutanés et in vitro entrant dans les critères sémiologiques	130
1.2.6. Autres étiologies possibles	131
1.2.7. Autres atteintes cutanéomuqueuses	132
1.2.8. Terrain particulier	134
2. L'IMPUTABILITE	136
3. LES MECANISMES POSSIBLES	140
4. CRITIQUE DE LA LITTERATURE	143
CONCLUSION	144
BIBLIOGRAPHIE	145
TABLE DES MATIERES	163

ANNEXE A

Tableau I: Principaux signes cliniques des médicaments et produits, rapportés comme induisant des aphtes buccaux.

* d = dermatologue ou O.R.L.; s = stomatologue; i = interniste

** D = description typique; P = description par photographie; C = cité par l'auteur.

Médicament	Médecin descripteur *	Description **	Délai d'apparition en semaines	Réintroduction (R) Tests cutanés	Dose seuil	Exanthème, éruption et/ou autres signes associés	Nombre et taille	Délai de guérison après arrêt du médic'	Mécanisme
Acide acétyl salicylique (7)	d	C				- ulcération buccale - stomatite - éruption morbilliforme ou vésiculo- bulleuse - urticaire, purpura et photosensibilité	3 à 5	5 à 10 j	
Acides propioniques	s	C	> 2 ans			ulcérations génitales (pas forcément en même temps)			
Acides phénylacétiques (40)	s	C+P				stomatite			
Kétorolac (14)	i	C				atteinte oculaire			
Acide niflumique (50)	d+s	D+P				fond globalement érythémateux	Ø : 1 à 3 mm	6 j	
Or + HLA-B35 (99)	i	C				stomatite aphteuse		à l'arrêt	- immuno- allergique? - idiosyncrasie
Sels d'or (50)	d+s	D+P	1er cas : 6 2ème cas : 6			sialorrhée, diarrhée, fièvre, brûlure, prurit, urticaire, photosensibilité	Ø : 1 à 3 mm ; nombreux	< 7 j	
D-pénicillamine (56, 74, 79)	i	C			seuil non testé, mais à 500 mg/j	ulcères oesophagiens	Ø : 4 à 8 mm		toxicité directe discutée
	i	C	24		seuil non testé, mais à 150 mg/j	- ulcères oraux - stomatite			incertain
Céfalor (8)	s	C				- vésicules ou bulles du visage, et palmo-plantaires - parfois, rash maculo-papulaire jusqu'à l'érythème polymorphe		2 j	
ddC (104)	i	C	1 à 4		haute dose mais non précisée	- éruption cutanée maculo-vésiculaire - fièvre, malaise	tailles variées	7 à 14 j, même sans interruption du traitement	- neuropathie ? (avec 1 dose toxique minimale de 0.06 mg/kg/j), par un produit métabolique toxique.

Tableau I : Principaux signes cliniques des médicaments et produits, rapportés comme induisant des aphtes buccaux.

* d = dermatologue ou O.R.L. ; s = stomatologue ; i = interniste

** D = description typique ; P = description par photographie ; C = cité par l'auteur.

Médicament	Médecin descripteur *	Description **	Délai d'apparition en semaines	Réintroduction (R) Tests cutanés	Dose seuil	Exanthème, éruption et/ou autres signes associés	Nombre et taille	Délai de guérison après arrêt du médicament	Mécanisme
Captopril (18, 20, 69, 91)	i	D	12	R +	non testée 100 à 150 mg X 3/j 300 mg/j	- ulcères douloureux du gland - agueusie	grande taille (15 x 10 mm)	15 j	- Kinine qui → la perméabilité capillaire, - immunitaire : - AcS anti-membrane, - structure chimique anologue à la D-Penicillamine. - accessoires : - leucopénie, insuff. rénale passagère
Captopril (avec Propranolol)	i	D+P	16	R + (dans un laps de temps très court)	100 mg/j (à priori)	- 1 cas d'érosion génitale - agueusie parfois	- Grande taille : 2-3 cms	< 15 j	
Nicorandil (11, 83)	d	D+P	4 à 12	R + (en 2 j)	100 mg X 3/j 40 mg/j			à l'arrêt du captopril 1 à 2 mois 5 semaines à 3 mois	
Labétolol (77)	i	C	6	R + (48h après)	200 mg/j	- lèvre inférieure, sillon gingivo-labial et muqueuse jugale, - muqueuse labiale granuleuse, - 1 lésion bulleuse - sécheresse buccale - prurit	6	7 j	- toxique (période de latence) - hypersensibilité (R+ en 48h) A noter l'absence de réaction croisée du labétolol avec le propranolol et l'acébutolol.
Phényndione (50)	d + s	D + P				érythème cutané		< 7 j	- immuno-allergique
Phénobarbital (46, 59)	s	D	de quelques semaines à 1 an	Patch-tests -	30 mg à 200 mg/j	stomatite	grande taille		idiosyncrasie
Hydroxy-urée ou Pipobroman (68)	i	C			10 mg/kg/j	troubles de la cicatrisation			- leucopénie ? - thrombopénie ?
Interleukine 2 (33)	d	D				- érythème - glossite			extravasation capillaire étendue de mécanisme inconnu

Tableau I : Principaux signes cliniques des médicaments et produits, rapportés comme induisant des aphtes buccaux.

* d = dermatologue ou O.R.L. ; s = stomatologue ; i = interniste
 ** D = description typique ; P = description par photographie ; C = cité par l'auteur.

Médicament	Médecin descripteur *	Description **	Délai d'apparition en semaines	Réintroduction (R) Tests cutanés	Dose seuil	Exanthème, éruption et/ou autres signes associés	Nombre et taille	Délai de guérison après arrêt du médicament	Mécanisme
L-Thyroxine (29)	s	C	8						un changement diététique ou une déficience vitaminique immuno-allergique
Amalgame de Mercure (12)	d	C		Tests épicutanés +					
- Saveur à base de menthol (dentifrice et bain de bouche) - Huile de menthe poivrée - Acide benzoïque, acide sorbique et citron (66)	d	C		Patch-tests +	30 mg			3 j (pour le menthol)	agents sensibilisants : hypersensibilité
Sulphate de lauryl sodium (pâtes dentifrices et bains de bouche) (28)	s	C							augmenterait la perméabilité épithéliale en dénaturant la couche de mucine de la muqueuse orale
Antiseptiques chlorés (64)	d	D	i					à l'arrêt	effet irritant direct: - haute concentration d'antiseptique - lésions sur une mince muqueuse orale dues à du candida albicans
Alcool (32)	d	C		Patch-test à l'éthanol +		- éruption, - brûlure - douleur		à l'arrêt du médicament	immuno-allergique probable
Propolis (101)	d	C	4	Patch-test + (après 48 à 72h) Provocation-test +		- stomatite - eczéma péri-oral	2		- atteinte de l'effet stabilisateur du composé flavonoïde, - alcool et acide cinnamique; cross-reaction avec baume du Pérou
Pomme de terre Café Chocolat (30)	i	C				ulcères vaginaux	larges		déficit enzymatique avec difficulté à métaboliser certains aliments

ANNEXE B

Tableau II : Principaux signes cliniques des médicaments et produits, induisant des ulcérations buccales.

* d = dermatologue ou O.R.L. ; s = stomatologue ; i = interniste

** D = description typique ; P = description par photographie ; C = cité par l'auteur.

Médicament	Médecin descripteur *	Description **	Délai d'apparition des ulcérations	Réintroduction (R) Tests cutanés	Dose seuil	Exanthème, éruption et/ou autres signes associés	Nombre et taille	Délai de guérison après arrêt du médicament	Mécanisme
Acide acétyl salicylique (7)	s	C							contacts prolongés causant des nécroses de l'épithélium
Phénylbutazone (59, 87)	s d	C D	4 semaines		200 mg X 3 / j	kératose solaire	1 à 1,5 cms dans le plus grand axe	4 semaines	dégénération solaire de la peau
Sulphasalazine (4)	i	C	8 à 12 semaines		1.5g/j	fièvre		à l'arrêt ou la diminution des doses	- leucopénie ? - thrombocytopénie?
Buprénorphine (87)	s	C							- réaction allergique par contacts répétés avec la muqueuse orale
Ténoxycam (45, 85)	i	C			20 mg / j	gastrite, colite, rash, érythème, urticaire			
Kétoprofène (41)	i	C	17 jours		200 mg/j	ulcères gastriques, rash			effet irritant direct
Stéroïdes inhalés par aérosols (75)	i	C	d'1 j à 2 semaines d'utilisation de manière continue ou intermittente						
Méthotrexate (MTX) (6, 51, 70)	d	C	1 à 34 j (10j)		12.5 à 25 mg/sem 7.5 à 20 mg/sem	douleur cutanée généralisée	multiples	9 semaines	insuffisance rénale parfois - hypoalbuminémie - interactions médicamenteuses (avec AINS possible) - atteinte hépatique
+ Furosémide + Pénicilline	d	C	2 j après la 3 ^{ème} inj° de MTX (5j après la 2 ^{ème}) et 8 j après 250 mg/j de Pénicilline (furosémide en continu)			ulcérations au niveau des bras et de la poitrine			- leucothrombocytopénie - compétition au niveau de la sécrétion tubulaire, avec pénicilline et furosémide
Sels d'or (23)	i	C							réaction immunologique par idiosyncrasie

Tableau II : Principaux signes cliniques des médicaments et produits, induisant des ulcérations buccales.

* d = dermatologue ou O.R.L. ; s = stomatologue ; i = interniste

** D = description typique ; P = description par photographie ; C = cité par l'auteur.

Médicament	Médecin descripteur *	Description **	Délai d'apparition des ulcérations	Réintroduction (R) Tests cutanés	Dose seuil	Exanthème, éruption et/ou autres signes associés	Nombre et taille	Délai de guérison après arrêt du médicament	Mécanisme
Streptomycine (42,54)	i	C		125 mg/j		- érythème morbilliforme, maculo-papulaire - urticaire			
Isoniazide (42, 72)	i	C			50 mg/j	lupus érythémateux disséminé (LED) sd de Stevens Johnson	quelques j		hypersensibilité
	d	C	18 mois ?	R+ Patch-tests -	dose- dépendance 100mg/j	érythème polymorphe - pelagre, - érythème, - vésicules parfois	10 jours		hypersensibilité, toxique et individuel de l'isoniazide
	i	C				- érythème, - vésicules	à l'arrêt		hypersensibilité
Acide para- amino-salicylique (94)	i	C				- stomatite, - rash et/ou fièvre			hypersensibilité
Midécamycine (61)	i	C			40 mg/j				
Ofloxacine (87)	s	C							réaction allergique par contacts répétés avec la muqueuse orale
Didéoxycytidine (ddC) (104)	i	C	8 sem		dose- dépendance (surtout pour le rash)	rash			(sans toxicité hématologique durant les 8 sem de ddC)
Proguanil (21, 22)	i	C	2	R+	200 mg/j		1 sem		réaction allergique aux contacts
Halofantrine (87)	s	C							réaction immunologique type d'Arthus
Lévamisole (57, 67)	i	C	2 à 26 mois		dose- dépendance probable	- érythème, - prurit souvent inaugural, - fièvre parfois			réaction idiosyncrasique
	i	C				- rash, - stomatite			
Propranolol (97)	d	D	2 sem	R+	120 mg/j	sécheresse des lèvres	12 sem		anticorps antinucléaires dans 25 % des cas : immunitaire
Practolol (103)	i	C	8 à 43 mois		200 mg/j	- kératoconjunctivite - ulcères nasaux			
Alpha-méthyl-dopa (59)	d	C	18 mois				à l'arrêt		réaction allergique après contacts répétés avec la muqueuse orale
Hydralazine (87)	s	C							

Tableau II :

Principaux signes cliniques des médicaments et produits, induisant des ulcérations buccales.

* d = dermatologue ou O.R.L. ; s = stomatologue ; i = interniste

** D = description typique ; P = description par photographie ; C = cité par l'auteur.

Médicament	Médecin descripteur *	Description **	Délai d'apparition des ulcérations	Réintroduction (R) Tests cutanés	Dose seuil	Exanthème, éruption et/ou autres signes associés	Nombre et taille	Déjà de guérison après arrêt du médicament	Mécanisme
Bromide d'émépronium (37, 38, 96)	i	C	1 à 5 semaines	R+	300 mg/j et 200 mg/nuit	ulcérations génitales et cutanées		10 à 14 j et 4 à 6 j si administration de sodium-carbénocolligé 2 sem	- irritation locale - sécheresse buccale (facteur additionnel) - aguesie

	i	C	5 semaines		200 mg X 3 / j	ulcérations oesophagiennes			contact prolongé sur une sécheresse buccale
5 FU (36)	d	C	3 à 5 j (acmé vers 10-15 ^{ème} j)	R+	dose-dépendance	érythèmes acraux		10 à 15 j	toxicité pure
Antiracéclines Actinomycine D (10)	d	C	4 à 10 j		dose et rythme-dépendance (0.4mg/kg/j)	atteinte des muqueuses rectales et génitales	+/- nom-breuse et con-fluentes	2 à 6 j	- leucopénie, ou aplasie médullaire - toxicité +/- sensibilité
Bléomycine (39)	i	C			300 mg/sem			2 sem	
Alkylants Cyclophosphamide Vincristine Méthyl - GAG (47) Aminoglutéthamide (16)	i	C				ulcères pharyngés			
Tégréol (95)	i	C	3 sem			- rash, - stomatite, - conjonctivite, - fièvre élevée,		36 heures	thrombopénie ?
Trifluopérazine (87)	s	C	60 j		600 mg/j		un petit	plusieurs semaines	réaction allergique par contacts répétés avec la muqueuse
Chloral hydrate (15)	d	C				- éruption eczématisque, - purpura			réaction toxique au niveau de la muqueuse
Nitrate d'argent Phénols Acides ou Alcalins Péroxyde d'hydrogène Perborate de sodium Violet de gentiane Extraits pancréatiques Isoproterenol (102)	s	C+P							
Menthol Phénol Camphre Acide trichloracétique Chloréxidine Eau oxygénée (87)	s	C							réaction allergique par contacts répétés avec la muqueuse

Tableau II :

Principaux signes cliniques des médicaments et produits, incluant des ulcérations buccales.

* d = dermatologue ou O.R.L. ; s = stomatologue ; i = interniste

** D = description typique ; P = description par photographie ; C = cité par l'auteur.

Médicament	Médecin descripteur *	Description **	Délai d'apparition des ulcérations	Réintroduction (R) Tests cutanés	Dose seuil	Exanthème, érythème et/ou autres signes associés	Nombre et taille	Délai de guérison après arrêt du médicament	Mécanisme
Comprimés (cps) de potassium à libération prolongée (62)	i	C						7 à 10 j après avoir remplacé les cps à sucer par des cps effervescents	Forte concentration de potassium en contact avec une faible région mucosale
Chewing-gum au citron et autres saveurs citronnées (3)	s	D+P		R+, de 2 à 24 heures après Patch - tests +				2 j à 1 sem	inconnu
Dentifrice au fluor et préparations vitaminées au fluor (92)	i	C	15 min						allergie
Cocaïne (78)	s	C	après plusieurs semaines					moyenne de 2 mois	nécrose secondaire au propre pouvoir constrictif de la cocaïne

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 le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

BON A IMPRIMER N° 60

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

RESUME :

L'étiopathogénie de l'aphtose buccale demeure inconnue. Elle serait probablement multifactorielle avec, notamment, des théories immunitaires et allergiques qui ont été avancées. Des facteurs favorisants divers sembleraient intervenir.

De même, plusieurs médicaments ont été incriminés dans l'induction d'aphtes buccaux.

La définition de l'aphte reste essentiellement clinique, sans réel critère para-clinique pour affirmer ce diagnostic.

A partir de nouveaux cas découverts après la prise de nicorandil, une analyse critique bibliographique des aphtes médicamenteux a donc été réalisée. Elle avait pour objectifs primaires de discerner les lésions dont la description clinique ou photographique était typique d'aphte, à la différence des autres ulcérations, et d'analyser les critères d'imputabilités de ces médicaments inducteurs d'aphtes. Secondairement, une similitude de critères associés a été recherchée, afin de tenter de discerner des mécanismes d'induction d'aphtes.

Cette analyse a permis d'affirmer l'imputabilité de certains médicaments reconnus pour induire des aphtes. D'autres médicaments présumés induire des aphtes et pour lesquels les lésions n'ont pas bénéficié de description assez complète ou non compatible avec celle d'une aphtose, n'ont pas été retenus. Pour deux médicaments notés responsables d'ulcérations buccales, les lésions étaient, en fait, des aphtes.

Enfin, une prédisposition de certaines personnes à développer des aphtes semblerait apparaître.

Par ailleurs, il n'a pas été retrouvé de mécanismes pouvant expliquer l'induction d'aphtose.

MOTS-CLES :

- Aphte.
- Ulcération.
- Médicament.