

■ Le dossier – Dermatologie buccale

Aphtes et aphtoses

RÉSUMÉ : Les aphtes sont des ulcérations muqueuses, douloureuses, généralement observées dans la bouche, plus rarement dans la région génitale. Elles apparaissent soit isolées et ponctuelles, soit multiples et récidivantes définissant, dans ce dernier cas, l'aphtose.

Le diagnostic est basé sur l'anamnèse et l'examen clinique. Il faut différencier l'aphte des autres ulcérations buccales : infectieuses, médicamenteuses, tumorales (dont le carcinome épidermoïde), auto-immunitaires, traumatiques. De plus, en bouche, une bulle (ou des vésicules) donne rapidement une ulcération (ou des érosions). L'aphtose peut être secondaire à des affections gastro-intestinales (maladie cœliaque, recto-colite ulcéro-hémorragique et maladie de Crohn), des déficiences nutritionnelles (fer, folates, vitamines, zinc...), des médicaments, des désordres immunitaires (infection par le virus de l'immunodéficience acquise, neutropénies). La maladie de Behçet est responsable d'une aphtose souvent bipolaire.

Le traitement des aphtes est symptomatique. Les traitements locaux (anesthésiques, corticoïdes locaux et sucralfate) sont utilisés en première intention. En cas d'aphtose, un traitement systémique (colchicine ou vitamine B12) est associé aux traitements locaux. Le thalidomide, de grande efficacité, est réservé à l'aphtose sévère en raison de ses effets secondaires.



L. VAILLANT
Université François-Rabelais,
TOURS.

L'aphte est une forme particulière d'ulcération d'une muqueuse, habituellement buccale, plus rarement génitale. C'est une ulcération muqueuse, douloureuse, inflammatoire et récidivante caractérisée par son aspect sémiologique : ulcération ronde ou ovale à fond déprimé nécrotique, de couleur grisâtre ou jaunâtre ("beurre frais") et à bords nets cerclés d'un halo inflammatoire rouge vif (*fig. 1*).



Fig. 1 : Aphte commun.

■ Diagnostic des aphtes

La prévalence des aphtes dans la population générale est de 5 à 60 % [1]. Les aphtes sont plus fréquents chez les hommes (prévalence de 10 vs 5 %), les jeunes (moins de 30 ans) [1]. Ils sont situés habituellement sur la muqueuse buccale (lèvres, langue, plancher buccal, palais mou, luette...) et pharyngienne ; ils peuvent également s'observer dans la région génitale ou anale.

Les aphtes sont de taille variée (habituellement 0,5 à 1 cm de diamètre) et guérissent spontanément sans cicatrice. Ils sont suivis de récurrences espacées entre elles par des semaines ou des mois. Les poussées se situent dans des zones différentes. Les aphtes peuvent être herpétiformes (quelques millimètres) (*fig. 2*) ou géants (*fig. 3*) (plus de 2 cm, maladie de Sutton), inflammatoires et très douloureux pouvant guérir avec une bride cicatricielle.



Fig. 2 : Aphte miliaire.



Fig. 3 : Aphte géant.

Le diagnostic d'aphtes est clinique ; aucun examen biologique ou histologique n'aide au diagnostic. Le seul intérêt des examens complémentaires est d'exclure une autre pathologie, notamment en l'absence de guérison de l'aphte au-delà de 2 semaines. Dans ce cas, il est souvent porté avec excès. L'aphte peut être facilement confondu avec une ulcération buccale, une éro-



Fig. 4 : Herpès récidivant.

sion douloureuse (en particulier un lichen plan, un pemphigus). Si tous les signes cliniques d'un aphte ne sont pas présents, il faut rechercher une autre cause d'ulcération buccale [2] (**tableau I**). En pratique, il faut éliminer les infections virales (en particulier l'herpès récidivant) (**fig. 4**). La récurrence des lésions toujours au même endroit de la muqueuse buccale doit faire suspecter l'infection herpétique.

Facteurs de risque et facteurs déclenchants

Les aphtes pourraient être dus à une vascularite leucocytoclasique et l'aphtose être une maladie auto-immune.

Les individus ayant des antécédents familiaux d'aphtes, non fumeurs et avec une diminution de la vitamine B12 sont les plus à risque de survenue d'aphtes [1].

L'apparition d'aphtes après l'ingestion de certains aliments – fromages acides à pâte dure (gruyère, cantal, parmesan...), fruits secs (noix, noisettes, cacahuètes), fruits crus non pelés (tomates, raisins...) – est avérée et semble être de mécanisme non immunologique. Certains patients répondent bien à une stricte élimination des aliments déclenchant leurs poussées. Le traumatisme mécanique (prothèse inadaptée, injection...) favorise l'apparition d'aphte.

Un stress (surtout psychique) augmente significativement les risques de présenter une poussée d'aphtes dans les 7 jours [1]. L'apparition d'aphtes au moment des règles est rapportée.

Au contraire, le tabac a un effet protecteur (incidence des aphtes plus élevée chez les non-fumeurs que chez les fumeurs, soit 20 % vs 10 %). L'arrêt du tabagisme peut induire des poussées d'aphtes que

	Diagnostic différentiel
Ulcération unique	Traumatisme
	Carcinome épidermoïde
	Infections (syphilis, tuberculose, mycoses profondes telles que l'histoplasmosse...)
	Sialométaplasie nécrosante
Ulcération multiples	Érythème polymorphe
	Herpès (primo-infection et récurrences)
	Herpangine
	Varicelle, zona
	Syndrome pieds-mains-bouche
	Cytomégalovirus
	Syndrome de Stevens-Johnson
	Lichen érosif
	Pemphigus, pemphigoïde cicatricielle et autres maladies bulleuses auto-immunes
	Lupus, vascularites

Tableau I : Causes des ulcérations buccales en dehors des aphtes [2].

Le dossier – Dermatologie buccale

l'utilisation de tablettes de nicotine semble être capable de contrôler [2].

Traitement des aphtes

Le traitement symptomatique de l'aphte a pour objectif de diminuer la douleur et la durée de la lésion.

Dans tous les cas, il faut limiter les causes déclenchantes, en particulier alimentaires ou traumatiques.

Les traitements validés [2, 3] sont les antalgiques locaux (lidocaïne gel) et surtout le sucralfate en bains de bouche, qui diminue les douleurs et raccourcit la durée de cicatrisation [4].

>>> En 1^{re} intention, on utilise les anesthésiques locaux avant les repas pour faciliter l'alimentation. En pratique, il s'agit de la lidocaïne en gel ou pastilles. Le sucralfate (**fig. 5**) est sûrement une bonne alternative car son efficacité est bien validée quel que soit le type d'aphtose (y compris dans la maladie de Behçet). De plus, il accélère la cicatrisation de l'aphte. Il a l'inconvénient d'être utilisé en bains de bouche (3 à 4 fois par jour). Il existe aussi en gel mais

l'efficacité de cette galénique n'a pas été validée. Des agents couvrants (à base de carboxyméthylcellulose ou d'acide hyaluronique) sont des médicaments OTC (en vente libre) souvent utilisés à la satisfaction des malades pour des aphtes banals.

>>> En 2^e intention, les corticoïdes topiques sont les plus utilisés (consensus d'experts). Ils sont d'autant plus efficaces qu'ils sont commencés tôt [1]. Il faut utiliser des dermocorticoïdes de très forte activité jusqu'à cicatrisation de l'aphte. Leur efficacité est accrue lorsqu'ils sont utilisés en préparation magistrale dans une pâte adhésive. D'autres traitements sont utilisés (bains de bouche antiseptiques, cyclines en bains de bouche ou dans une pâte adhésive [3], cautérisation de l'aphte par lasers *low-level* ou CO₂).

Lorsque la poussée d'aphtes est étendue, très douloureuse et sévère (ou avec des aphtes géants), des traitements systémiques sont proposés. Un traitement par prednisone (25 mg/j) a montré une diminution des douleurs et du temps de cicatrisation, mais il n'a jamais été montré que les corticoïdes par voie systémique étaient supérieurs aux corticoïdes locaux [1]. Le thalidomide a montré son effica-

cité dans le traitement des formes sévères d'aphtes du patient VIH + et est utilisé pour les poussées sévères des patients immunocompétents [5].

Diagnostic des aphtoses

L'aphtose est définie par le caractère récidivant d'aphtes multiples, évoluant par poussées de plusieurs jours, au moins 3 fois par an (par analogie à la maladie de Behçet).

Le plus souvent, l'aphtose buccale est isolée, sans autre pathologie associée (aphtose buccale récidivante idiopathique). Elle peut être secondaire à différentes affections qu'elle vient révéler. Les aphtes peuvent apparaître des années avant les autres signes cliniques de la maladie (Crohn, Behçet).

Le caractère atypique de certains aphtes fait évoquer une aphtose secondaire : absence de signes inflammatoires (agranulocytose, réaction médicamenteuse), ulcérations en carte de géographie (médicaments) ou superficielles (entérocopathies, déficit vitaminique). Ils peuvent être associés à d'autres lésions orales (langue rouge vernissée des déficits vitaminiques), ulcérations linéaires (maladie de Crohn) avec aspect pavimenteux des joues et ulcérations buccales hémorragiques (rectocolite).

Le bilan systématique conseillé dans toute aphtose est montré dans le **tableau II**. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens et les β -bloqueurs étaient un facteur de risque pour la survenue d'aphtes (*Odds ratio* [OR] de 7 et 6 respectivement) dans une étude cas-témoins [6]. Une recherche bibliographique systématique a montré que captopril, sels d'or, nicorandil et inhibiteurs des canaux potassiques, acide niflumique, phénindione, phénobarbital, piroxicam et hypochlorite de sodium pouvaient être considérés à l'origine d'une aphtose buccale [6, 7], et plus récemment les inhibiteurs de mTor

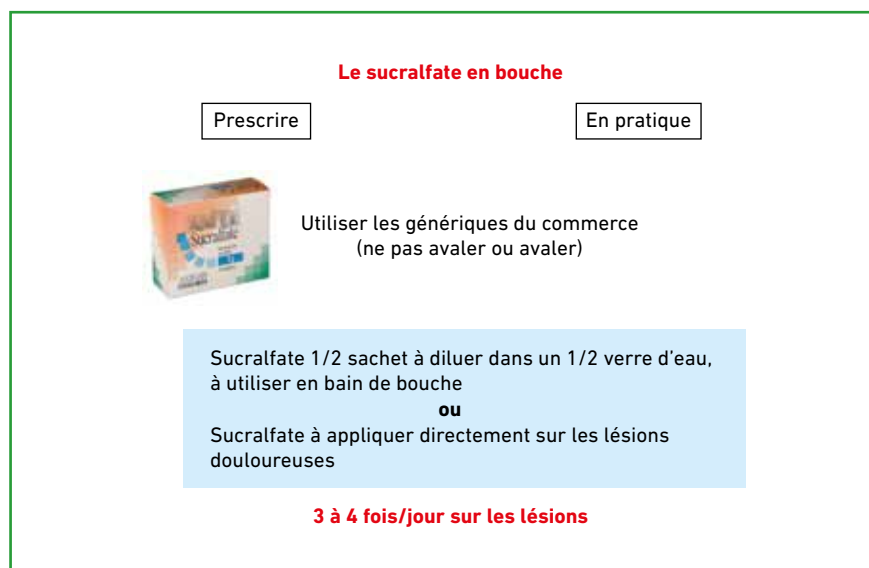


Fig. 5 : Utilisation pratique du sucralfate.

- Évaluation de l'état nutritionnel
- Recherche de symptômes digestifs
- Examen génital et anal
- Prises médicamenteuses
- Bilan biologique :
 - NFS
 - ferritinémie
 - folates
 - vitamine B12
 - éventuellement Ac anti-transglutaminase
 - en fonction du contexte : sérologie VIH, zincémie

Tableau II : Recherche d'une aphtose secondaire : bilan conseillé.

(dont le sirolimus) bupropion, tocilizumab et inhibiteurs d'IL-6R [2]. Les ulcérations buccales induites par contact direct sur la muqueuse buccale, liées à un mésusage du médicament (aspirine, desloratadine, bisphosphonates) ont rarement un aspect sémiologique d'aphtes [1].

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) sont plus souvent associées à d'autres types d'ulcérations orales qu'à une véritable aphtose. La prévalence des aphtes dans les MICI est de 1,4 % à 17 % [8]. Chez les patients sans signes digestifs, il n'existe pas d'argument pour rechercher systématiquement une MICI.

Chez les malades atteints de maladie cœliaque [9], la prévalence des aphtes a été évaluée à 22,7 % (OR = 4,3 ; $p < 0,0001$). Chez ces patients, la disparition de l'aphtose a été observée après 1 an de régime dans 89 % des cas. Le dépistage systématique, en l'absence de signes digestifs, est controversé ; il peut être fait par le dosage des IgA anti-transglutaminase.

Des patients ayant une carence en fer, zinc, folates ou vitamine B12 peuvent avoir une aphtose secondaire dont la disparition après supplémentation a été rapportée dans un certain nombre de cas [1]. Il n'y a pas de consensus sur l'intérêt de rechercher systématiquement une carence vitaminique.

Une méta-analyse de 7 études et 339 cas a montré un lien positif entre *Helicobacter pylori* et aphtose (OR = 1,85) [10]. L'hypothèse d'une interaction entre infection à *Helicobacter pylori* et absorption de vitamine B12 a été soulevée. La prévalence des ulcérations orales récidivantes chez les patients infectés par le VIH est de 1 à 5 % [11].

Les fièvres récurrentes sont des maladies auto-inflammatoires liées à des altérations de l'immunité innée. La neutropénie cyclique idiopathique, le syndrome PFAPA (ou syndrome de Marshall), le déficit en mévalonate kinase et la maladie périodique sont caractérisés par la survenue récurrente de fièvre qui permet de rattacher l'aphtose à la maladie causale [1].

Quelle qu'en soit la cause, une neutropénie peut induire des aphtes. Des aphtes majeurs peuvent se voir en cas d'effondrement des lymphocytes T ($CD4 < 100/mm^3$).

La maladie de Behçet est inaugurée dans 80 % des cas par des aphtes buccaux qui peuvent précéder de plusieurs années les autres atteintes de la maladie. Même devant une aphtose buccale "idiopathique" ancienne, il faut penser à rassembler les critères diagnostiques de cette maladie (*International Criteria for Behçet's Disease* de 2014) (**tableau III**) [12]. En pratique, des ulcérations génitales, une atteinte oculaire, des signes cutanés (érythème noueux, pseudo-

Critères diagnostiques ICB (International Criteria for BD) (d'après [12]).

- Diagnostic si score ≥ 4 après exclusion des autres pathologies :
 - aphtes buccaux ou génitaux récurrents : 2 pts chaque ;
 - lésions oculaires : 2 pts ;
 - atteinte SNC, lésions cutanées, test pathergique et manifestations vasculaires (thromboses artérielles, veineuses ou anévrismes) : 1 pt chaque.

Sensibilité : 95 % – spécificité : 91 %.

Tableau III : Critères diagnostiques de la maladie de Behçet. SNC : système nerveux central.

- **Aphtose bipolaire** (et ulcérations cutanées)
- Pseudo-folliculites et folliculites
- Nodules dermohypodermiques
 - hypodermite non spécifique ;
 - panniculite ;
 - phlébites ;
 - Sweet profond.
- Autres
 - placard papuleux (syndrome de Sweet) ;
 - *Pyoderma gangrenosum* ;
 - livédo, purpura.

Tableau IV : Lésions cutanées observées dans la maladie de Behçet et la maladie de Crohn.

folliculite, lésions papulo-pustuleuses ou nodules acnéiformes), mais aussi des thromboses veineuses ou artérielles et une atteinte du système nerveux central doivent conduire à reconsidérer le diagnostic d'aphtose et à faire évoquer une maladie de Behçet. Mais il ne faut pas oublier que l'aphtose bipolaire et les signes cutanés sont identiques dans la maladie de Crohn et la maladie de Behçet (**tableau IV**).

■ Traitement des aphtoses

Le traitement curatif de l'aphtose est le traitement de la cause. En l'absence de cause identifiée, un traitement préventif peut être décidé en raison du retentissement de l'aphtose sur la qualité de vie du patient, après évaluation du rapport bénéfice/risque.

>>> En 1^{re} intention, on utilise la colchicine (1 à 2 mg/j) qui réduit la fréquence et les douleurs dans l'aphtose [13]. Les effets secondaires sont certes fréquents (diarrhées, nausées, douleurs abdominales) mais constituent rarement la cause de l'arrêt du traitement. La vitamine B12 est une alternative, car une étude contre placebo [14] a montré son efficacité par voie orale à la posologie de 1 mg/j pendant 6 mois (rémission complète 3 fois plus fréquente ; $p < 0,02$) ; aucun effet secondaire n'a été observé.

Le dossier – Dermatologie buccale

	Amélioration importante	Effets secondaires	Étude contrôlée	Nombre de patients	Auteur
Thalidomide	100 %	98 %	O	73	Revuz, 1990
Colchicine	63 %	18,5 %	N	54	Fontes, 2002
Étanercept	45 %	10 %	O	40	Melikoglu, 2005
Azathioprine	75 %	23 %		34	Yazici, 1990
Ciclosporine	70 %	94 %	O	34	Masuda, 1989
Vitamine B12	74%	0 %	O	31	Volkov, 2009
Sucralfate	85%	0 %	O	26	Alpsoy, 1999

Tableau V : Efficacité des médicaments dans les aphtoses (principales études ayant inclus plus de 25 patients).

Les traitements adjuvants sont les dermocorticoïdes et surtout le sucralfate qui a montré son efficacité (vs placebo) dans la prévention des aphtoses. Il permet une diminution de leur fréquence (87,5 % vs 37,5 % ; $p < 0,003$) et sa tolérance est excellente [4].

>>> En seconde intention, on peut utiliser le thalidomide qui a une efficacité spectaculaire [15], démontrée par plusieurs études randomisées. Son utilisation est limitée par la fréquence et l'importance de ses effets secondaires, souvent mineurs (somnolence...), parfois plus graves (tératogénicité, thromboses veineuses et neuropathie périphérique de type axonale à prédominance sensitive). Ces effets secondaires graves et souvent irréversibles conduisent à considérer, avant toute prescription, le ratio bénéfice/risque de ce traitement. De ce fait, sont souvent utilisés en seconde intention des médicaments qui n'ont pas fait la preuve de leur efficacité ou dans des études comportant de nombreux biais, mais qui sont bien tolérés au long cours : montélukast (antagoniste du récepteur des leucotriènes), pentoxifylline, dapsone, doxycycline (**tableau V**) [3].

BIBLIOGRAPHIE

1. PARENT D, VAILLANT L. Aphtes, aphtose, maladie de Behçet. *EMC Dermatologie*, 2016;0:1-13 [Article 98-838-A-10].
2. VAILLANT L, SAMIMI M. Aphtes et Ulcérations buccales. *Presse Med*, 2016;45:215-226.
3. BROCKLEHURST P, TICKLE M, GLENNY AM *et al.* Systemic interventions for recurrent aphthous stomatitis (mouth ulcers). *Cochrane Database Syst Rev*, 2012;9:CD005411.
4. ALPSOY E, ER H, DURUSOY C *et al.* The use of sucralfate suspension in the treatment of oral and genital ulceration of Behçet disease. *Arch Dermatol*, 1999;135:529-532.
5. JACOBSON JM, GREENSPAN JS, SPRITZLER J *et al.* Thalidomide for the treatment of oral aphthous ulcers in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med*, 1997;336:1487-1493.
6. BOULINGUEZ S, REIX S, BÉDANE C *et al.* Role of drug exposure in aphthous ulcers: a case-control study. *Br J Dermatol*, 2000;143:1261-1265.
7. BOULINGUEZ S, CORNÉE-LEPLAT I, BOUYSSOU-GAUTHIER ML *et al.* Aphtes induits par les médicaments : analyse de la littérature. *Ann Dermatol Vénereol*, 2000;127:155-158.
8. LANKARANI KB, SIVANDZADEH GR, HASSANPOUR S. Oral manifestation in inflammatory bowel disease: a

review. *World J Gastroenterol*, 2013;19:8571-8579.

9. SEDGHIZADEH PP, SHULER CF, ALLEN CM. Celiac disease and recurrent aphthous stomatitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 2002;94:474-478.
10. LI L, GU H, ZHANG G. Association between recurrent aphthous stomatitis and Helicobacter pylori infection: a meta-analysis. *Clin Oral Investig*, 2014;18:1553-1560.
11. BRAVO IM, CORRENTI M, ESCALONA L *et al.* Prevalence of oral lesions in HIV patients related to CD4 cell count and viral load in a Venezuelan population. *Med Oral Pathol Oral Cir Bucal*, 2006;11:E33-39.
12. International Team for the Revision of the International Criteria for Behçet's Disease (ITR-ICBD). The International Criteria for Behçet's Disease (ICBD): a collaborative study of 27 countries on the sensitivity and specificity of the new criteria. *J Eur Acad Dermatol Vénereol*, 2014;28:338-347.
13. FONTES V, MACHET L, HÜTTENBERGER B *et al.* Aphtose buccale récidivante : traitement par colchicine. Étude ouverte de 54 cas. *Ann Dermatol Vénereol*, 2002;129:1365-1369.
14. VOLKOV I, RUDOY I, FREUD T *et al.* Effectiveness of vitamin B12 in treating recurrent aphthous stomatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Board Fam Med*, 2009;22:9-16.
15. REVUZ J, GUILLAUME JC, JANIER M *et al.* Crossover study of thalidomide vs. Placebo in severe recurrent aphthous stomatitis. *Arch Dermatol*, 1990;126:923-927.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.