

Le dossier – Dermatologie buccale

Lésions buccales : savoir évoquer une cause médicamenteuse

RÉSUMÉ : De nombreux médicaments peuvent être à l'origine d'une symptomatologie buccale. Le spectre de ces manifestations orales est large et inclut notamment les accroissements gingivaux, les hyperpigmentations, les réactions lichénoïdes, les ulcérations ou une xérostomie. Il est souvent très difficile d'affirmer une imputabilité médicamenteuse dans ce contexte mais un certain nombre de critères doit être systématiquement évalué : la chronologie d'apparition du symptôme, sa régression lente à l'arrêt du traitement et sa réapparition à la réintroduction du médicament potentiellement inducteur.

Devant tout symptôme endobuccal, le clinicien doit, de principe, envisager une cause médicamenteuse. Cela doit cependant rester un diagnostic d'élimination et toutes les autres causes potentielles doivent être évoquées (notamment néoplasiques). Les lésions buccales d'origine médicamenteuse restent probablement encore sous-estimées.



V. SIBAUD¹, E. VIGARIOS²

¹ Service d'Oncodermatologie, Institut Claudius Regaud et Institut Universitaire du Cancer de Toulouse Oncopole, TOULOUSE.

² Service de Médecine orale, Institut Claudius Regaud et Institut Universitaire du Cancer de Toulouse Oncopole, TOULOUSE.

De nombreux symptômes buccaux peuvent avoir une origine médicamenteuse. Certains sont maintenant très bien connus des cliniciens, par exemple les accroissements gingivaux observés avec la ciclosporine, les pigmentation muqueuses des antipaludéens de synthèse ou encore les mucites induites par la chimiothérapie. En fait, la très grande majorité des lésions endobuccales observées dans notre exercice quotidien peut être potentiellement induite par un médicament. Cette étiologie reste cependant trop rarement évoquée. En outre, en dehors de certaines situations aiguës bien individualisées (syndromes de Lyell/Stevens-Johnson, érythème polymorphe qui ne seront pas traités dans ce chapitre), le diagnostic est en général difficile à confirmer :

- la chronologie est souvent très délicate à faire préciser par le patient, devant ces lésions souvent de découverte fortuite et fréquemment asymptomatiques ;

- de très nombreux médicaments ou classes thérapeutiques ont été impliqués mais le niveau de preuve, permettant de préciser les critères d'imputabilité intrinsèque, reste faible dans la plupart des cas ;

- il est enfin rarement possible, pour des raisons éthiques, d'arrêter le médicament pour s'assurer de la régression des lésions (souvent lente) puis de le réintroduire pour confirmer l'imputabilité extrinsèque du médicament suspecté !

Il n'en reste pas moins que le clinicien doit adopter une approche rigoureuse devant tout symptôme endobuccal et considérer, de principe, une origine médicamenteuse. Il est cependant utile de rappeler que ce diagnostic reste un diagnostic d'élimination et que les autres causes potentielles doivent être systématiquement évoquées, notamment une origine néoplasique (par exemple lors d'une ulcération persistante).

Le dossier – Dermatologie buccale

Nous abordons ici les principales situations cliniques où une origine médicamenteuse doit être envisagée.

■ Accroissements gingivaux

Données générales

Le développement d'un accroissement gingival est un effet indésirable classique de certains médicaments [1]. Historiquement décrit avec la phénytoïne (40 % des cas), il s'agit d'une complication relativement rare et qui s'observe aujourd'hui en France surtout avec les inhibiteurs calciques (effet-classe, 6 à 80 % selon les séries, plus fréquent avec la nifédipine) (**fig. 1**) et avec la ciclosporine (30 % des cas lors des traitements chroniques). Quelques cas ont été sporadiquement rapportés avec le tacrolimus, l'érythromycine, certains bêtabloquants, l'allopurinol, l'acide valproïque, le mycophénolate mofétil, l'érythromycine ou plus récemment avec les inhibiteurs BRAF [1, 2].

L'accroissement gingival apparaît progressivement après quelques semaines ou mois de traitement. Les papilles dentaires sont d'abord concernées puis les gencives marginale et attachée. L'accroissement peut être initialement limité mais il est le plus souvent diffus au moment du diagnostic, prédominant sur les versants vestibulaires et sur la partie mandibulaire ou maxillaire antérieure. Si les lésions sont classiquement

non douloureuses, un saignement au contact est souvent présent et l'impact fonctionnel doit être systématiquement évalué (mastication, phonation, implantation dentaire...), notamment chez l'enfant. Cet accroissement gingival favorise également l'accumulation de la plaque dentaire, ce qui représente à la fois une conséquence et un facteur aggravant.

La physiopathologie de ces accroissements d'origine médicamenteuse reste mal connue, mais les lésions semblent surtout secondaires à une augmentation de la matrice extracellulaire du tissu conjonctif, avec accumulation des fibres de collagène. Celle-ci serait avant tout liée à un défaut de dégradation plutôt qu'à une augmentation de leur synthèse, notamment par une diminution d'activité de la collagénase [3]. Il n'y a donc pas systématiquement d'hyperplasie (augmentation du nombre des fibroblastes) ou d'hypertrophie (augmentation de la taille des fibroblastes) tissulaire associée et le terme d'accroissement apparaît donc plus approprié.

Les autres étiologies d'accroissement gingival doivent être de principe éliminées [1, 2] : néoplasies (carcinomes épidermoïdes ou verruqueux, leucémies aiguës myéloïdes), granulomatoses (maladie de Wegener, sarcoïdose, granulomatoses oro-faciale, maladie de Crohn), fibromatose gingivale héréditaire, scorbut, gingivite à plasmocytes...

La prise en charge repose avant tout sur le contrôle de l'inflammation gingivale, avec un accompagnement odontologique très rigoureux (réhabilitation bucco-dentaire, détartrage régulier, assainissement gingivo-dentaire). Ces mesures doivent être mises en place dès l'instauration d'un traitement potentiellement inducteur. Si la situation médicale le permet, un changement de classe thérapeutique doit être discuté. Les lésions régressent alors très progressivement à l'arrêt du traitement. Une gingivectomie peut être nécessaire dans certaines situations.



Fig. 1 : Accroissement gingival induit par la nifédipine (remerciements au Pr Fricain, Bordeaux).

■ Réactions lichénoïdes

1. Données générales

De nombreux médicaments peuvent induire une réaction lichénoïde de la muqueuse buccale. Il s'agit cependant d'une situation clinique ici aussi relativement rare, notamment en comparaison aux réactions lichénoïdes médicamenteuses à localisation cutanée. Ce diagnostic n'est donc pas souvent évoqué en pratique, les lésions pouvant se développer de nombreux mois après l'introduction de la molécule inductrice. De plus, ces lésions lichénoïdes sont dans la grande majorité des cas tout à fait comparables à celles du lichen plan, tant au niveau clinique qu'histologique [4]. Toutes les lésions élémentaires qui s'observent dans le lichen plan peuvent se voir : réseau réticulé, forme érythémateuse, atrophique et/ou érosive, ulcération, lésions en nappe. Certains auteurs ont toutefois proposé quelques critères distinctifs indirects : lésions unilatérales, atteinte de bastions atypiques, présence d'un infiltrat inflammatoire plus diffus, de corps apoptotiques intraépithéliaux ou, de façon plus fréquente, de mastocytes ou d'éosinophiles.

Le diagnostic doit avant tout reposer sur les critères d'imputabilité intrinsèque et extrinsèque (apparition progressive après introduction, régression à l'arrêt, récurrence à la réintroduction) lorsque l'anamnèse le permet. L'atteinte lichénoïde régresse à l'arrêt du traitement, ce qui la distingue du lichen plan idiopathique. Il faut noter que les lésions ne disparaissent souvent qu'après plusieurs mois. De plus, la situation médicale n'autorise pas toujours cette interruption thérapeutique. Dans tous les cas, une surveillance est nécessaire puisque le risque de transformation maligne n'est probablement pas nul, et potentiellement supérieur à celui du lichen plan. Le maintien du traitement inducteur doit donc se décider en concertation avec l'équipe médicale du patient et une biopsie doit être réalisée au moindre

doute. La prise en charge symptomatique repose avant tout sur la corticothérapie locale (clobétasol).

2. Principaux médicaments inducteurs

De nombreuses familles thérapeutiques ont été impliquées, en général à partir d'observations ou de courtes séries. Les médicaments les plus cités dans la littérature sont les sels d'or, la pénicillamine, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ou les inhibiteurs de l'enzyme de conversion. D'autres médicaments peuvent parfois aussi induire ces réactions lichénoïdes : les bêtabloquants, les sulfamides hypoglycémisants, l'interféron alpha (**fig. 2**), l'hydrochlorothiazide, la carbamazépine (**fig. 3A et B**), certains



Fig. 2 : Réaction lichénoïde apparue sous interféron alpha.



Fig. 3. A : Réaction lichénoïde induite par la carbamazépine. **B :** Régression de la réaction lichénoïde à 2 mois de l'arrêt de la carbamazépine.

antipaludéens de synthèse, l'allopurinol, le lithium... [5]

Plus récemment, de nouvelles molécules ont été incriminées, notamment en oncologie, incluant le rituximab (anticorps anti-CD20) et surtout l'imatinib (thérapie ciblée inhibant le PDGFR, BCR-ABL et c-KIT) et les nouveaux inhibiteurs de *checkpoints* immunologiques ciblant le récepteur PD-1 ou son ligand PD-L1 (pembrolizumab, nivolumab, atezolizumab). D'autres anticorps monoclonaux, ciblant le TNF alpha, ont également été cités (adalimumab, infliximab).

Pigmentations muqueuses

1. Données générales

De nombreux médicaments ou classes thérapeutiques peuvent favoriser le développement progressif d'une hyperpigmentation muqueuse endobuccale. Les mécanismes physiopathologiques à l'origine de ces pigmentations induites sont multiples et varient en fonction des médicaments :

- formation de complexes médicaments/fer-hémoglobine ou mélanine (tétracyclines, antipaludéens de synthèse, par exemple) ;
- stimulation directe de la mélanogénèse (agents chimiothérapeutiques, par exemple) ;
- couleur intrinsèque du médicament (clofazimine, par exemple) ;
- stimulation de l'ACTH ou pigmentation post-inflammatoire [5].

Les lésions sont asymptomatiques et le plus souvent de découverte fortuite. Elles peuvent être diffuses ou multifocales, la couleur variant du gris-bleu au marron-noir en fonction des molécules. L'ensemble des muqueuses (kératinisée ou non kératinisée) peut être concerné. Certaines localisations sont cependant assez évocatrices, notamment l'atteinte palatine. Une atteinte cutanée ou unguéale (mélanonychies) associée n'est pas rare et doit être systématiquement recherchée.



Fig. 4. A : Pigmentation de la face ventrale de la langue sous doxorubicine. **B :** Très nette régression de la pigmentation induite à 8 mois de l'arrêt de la doxorubicine.

Même si le contexte est très évocateur, il s'agit avant tout d'un diagnostic d'élimination et les autres causes d'hyperpigmentations diffuses ou multifocales buccales doivent être systématiquement évoquées [6] : pigmentation physiologique ethnique, mélanose tabagique, lentiginoses (maladies de Laugier-Hunziker ou exceptionnellement de Peutz-Jeghers), et surtout une maladie systémique sous-jacente (hémochromatose, maladie d'Addison, VIH). De même, la possibilité d'un mélanome doit être éliminée de principe et une biopsie réalisée au moindre doute.

L'évolution de ces pigmentations médicamenteuses est bénigne et les lésions régressent, là encore, lentement à l'arrêt du traitement (**fig. 4A et B**).

2. Principaux médicaments inducteurs [5]

● Antipaludéens de synthèse

Il s'agit d'une toxicité classique de la chloroquine. La pigmentation induite est fréquente au niveau cutané mais l'atteinte muqueuse est possible, d'aspect gris-bleu, notamment sur le palais dur [7]. Un

Le dossier – Dermatologie buccale

contrôle ophtalmologique systématique est nécessaire afin d'éliminer des dépôts rétinien associés. L'hydroxychloroquine est plus rarement en cause.

● Minocycline

L'os et les dents sont plus souvent concernés par une pigmentation secondaire. La muqueuse buccale peut cependant être aussi directement atteinte, que ce soit au niveau jugal ou gingival, des lèvres ou de la langue. Cela est plus rare avec la tétracycline.

● Chimiothérapies

La constatation d'une pigmentation orale est classique après traitement par des agents cytotoxiques. Les lésions sont souvent multifocales (**fig. 4A et B**). Les principales molécules inductrices sont l'hydroxyurée, la capécitabine, les taxanes, le pémétréxed, la bléomycine, le fluorouracile [8].

● Imatinib

Cette thérapie ciblée peut parfois s'associer à une pigmentation palatine bleutée assez caractéristique.

● Zidovudine

Le développement de lésions orales hyperpigmentées est significativement plus fréquent chez les patients VIH+, surtout en cas de traitement par zidovudine.

● Autres médicaments

Un certain nombre d'autres médicaments ont été associés à la survenue de pigmentations orales, même si leur imputabilité n'a pas toujours été strictement établie : kétoconazole, interféron alpha, phénytoïne, clofazimine (coloration orangée), amiodarone, chlorpromazine, certains contraceptifs oraux.

● Traitements topiques

Citons notamment le tacrolimus en pommade ou surtout la chlorhexidine

en bain de bouche, qui peut induire une coloration brunâtre de la langue et surtout des dents.

■ Xérostomie

1. Données générales

La xérostomie est un symptôme qui se définit par une sécheresse de la cavité buccale. Son incidence dans la population générale est mal connue. Elle peut être subjective (sensation de bouche sèche) ou objective (hyposalie) [9]. Les étiologies de l'hyposalie sont variées (irradiation cervico-faciale, syndrome de Goujerot-Sjögren...) mais l'étiologie médicamenteuse reste la plus fréquente [10]. Les mécanismes physiopathologiques varient selon les médicaments : blocage des récepteurs muscariniques par effet anticholinergique (antidépresseurs tricycliques, par exemple), effet sympathomimétique (certains anti-hypertenseurs centraux, par exemple), inhibition de canaux calciques voltage-dépendants (inhibiteurs calciques, par exemple), atteinte lymphocytaire de type auto-immun au niveau des glandes salivaires (immunothérapie ciblant PD-1/PD-L1) [5].

Le diagnostic d'hyposalie repose sur la mise en évidence de signes fonctionnels (besoin de boire plus fréquent, sensation de brûlure) et de signes cliniques (muqueuse buccale vernissée par absence de lubrification, atrophie muqueuse, dépôt de salive riche en mucine...). Un test au sucre doit être préconisé à titre systématique pour mieux objectiver le déficit salivaire. D'autres examens paracliniques peuvent être indiqués mais leur mise en œuvre complexe (débitmétrie salivaire) et leur coût (scintigraphie) en limitent l'utilisation en pratique courante. La prise en charge de la xérostomie d'origine médicamenteuse repose sur une adaptation posologique ou une substitution du traitement inducteur, associé parfois à un traitement substitutif sialagogue [11].

2. Principaux médicaments inducteurs

Voici une liste non exhaustive des principaux médicaments inducteurs [5, 10] :

- antidépresseurs imipraminiques (tricycliques), inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (IRS), inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) ;
- antipsychotiques, quelles que soient les classes ;
- antihistaminiques de première génération ;
- chimiothérapies : de nombreuses molécules de chimiothérapies cytotoxiques sont à l'origine d'une xérostomie qui peut parfois persister très à distance de l'arrêt ;
- immunothérapies anticancéreuses : une xérostomie est observée chez moins de 5 % des patients traités par anti-PD-1 ou anti-PD-L1. Elle peut en revanche être parfois très sévère (**fig. 5**) ;
- certains antihypertenseurs (bêtabloquants, IEC, sartans, inhibiteurs calciques notamment) ;
- autres médicaments (diurétiques, rétinoïdes, antispasmodiques, antiparkinsoniens, bronchodilatateurs, triptans, opioïdes, inhibiteurs de la pompe à protons...).



Fig. 5 : Xérostomie apparue sous immunothérapie (nivolumab).

■ Ulcérations

1. Données générales

Les ulcérations buccales sont un motif fréquent de consultation et présentent un large spectre étiologique [12]. De nombreux médicaments peuvent être à

l'origine d'ulcérations muqueuses mais une imputabilité exclusive reste souvent difficile à démontrer. L'ulcération médicamenteuse est le plus souvent douloureuse, monofocale et n'excède en général pas 1 cm. Elle survient préférentiellement sur la muqueuse non kératinisée, de façon non exclusive, et son aspect histologique est volontiers non spécifique. Il s'agit de lésions d'emblée ulcérées, évoluant sur un mode chronique et récidivant à la prise du médicament. Plus rarement, des ulcérations peuvent apparaître secondairement à des lésions bulleuses, par exemple dans le cadre de maladies bulleuses auto-immunes ou de toxidermies sévères induites par un médicament. Le temps d'apparition est variable, allant de quelques jours à parfois plusieurs mois. Les mécanismes physiopathologiques régissant ces ulcérations ne sont pas toujours bien connus et diffèrent selon les médicaments [5].

Il est cependant nécessaire de rappeler que devant toute ulcération persistante de la muqueuse buccale, il est indispensable d'éliminer les autres causes possibles d'ulcérations (traumatiques, infectieuses, hématologiques...) et surtout d'envisager systématiquement la possibilité d'un carcinome épidermoïde débutant. Une biopsie devra donc être réalisée au moindre doute [12].

2. Principaux médicaments inducteurs d'ulcération buccale

● *Nicorandil*

Il s'agit du médicament le plus fréquemment impliqué dans la survenue d'une ulcération buccale (0,2 à 5 % des patients traités) (*fig. 6*) [13]. Les lésions sont dose-dépendantes et se développent après plusieurs semaines de traitement, préférentiellement sur la langue. Elles évoluent sur un mode chronique, peuvent être multiples, plus ou moins profondes, souvent supracentimétriques et dépourvues de halo érythémateux. L'atteinte peut aussi concerner

les muqueuses génitale ou digestive et des ulcérations cutanées sont possibles. Ces ulcérations régressent en quelques semaines à l'arrêt du traitement. Cela a conduit à l'élaboration de restrictions à l'utilisation de cette molécule par l'ANSM.

● *Inhibiteurs de mTOR (évérolimus, temsirolimus)*

Ces thérapies ciblées inhibitrices de kinase, enregistrées notamment dans le cancer du sein et du rein métastatique, induisent des ulcérations aphtoïdes assez caractéristiques dans 20 à 50 % des cas. Les lésions sont souvent multiples, de petite taille et localisées sur la muqueuse non kératinisée (*fig. 7*). Elles peuvent nécessiter une concession posologique, notamment au début du traitement et en cas d'association avec l'exémestane.

● *AINS* (le piroxicam, le naproxène et les anti-COX-2) [10].



Fig. 6 : Ulcération linguale induite par le nicorandil (remerciements au Dr F. Campana, Marseille).



Fig. 7 : Multiples ulcérations aphtoïdes du voile du palais induites par inhibiteur mTOR (évérolimus).

● *Autres médicaments potentiellement inducteurs*

Chimiothérapies cytotoxiques (5-FU, cisplatine, méthotrexate...), inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, bêtabloquants, antiagrégants plaquettaires, immunosuppresseurs (mycophénolate mofétil, sirolimus, méthotrexate), lithium, autres thérapies ciblées (multikinases à activité antiangiogénique, anti-EGFR).

3. Médicaments inducteurs de maladies bulleuses auto-immunes

Le déclenchement d'une dermatose à IgA linéaire par un médicament est possible mais l'atteinte muqueuse est plutôt rare dans ce contexte. De nombreux cas ont été décrits avec la vancomycine mais d'autres médicaments peuvent être impliqués (furosémide, bêtalactamines, certains AINS, amiodarone, atorvastatine...) [14]. Beaucoup plus exceptionnellement, quelques cas de pemphigoïdes bulleuses/cicatricielles (spironolactone, antipsychotiques, sulfonamides) ou de pemphigus (pénicillamine, AINS, inhibiteurs de l'enzyme de conversion) ont été rapportés.

4. Érythème pigmenté fixe

L'érythème pigmenté fixe correspond à une réaction immunoallergique qui peut aussi se manifester par des lésions endobuccales. Il s'agit alors, dans la majorité des cas, d'ulcérations muqueuses récidivant sur la même zone anatomique et survenant après la prise cyclique de certains médicaments. Les lésions sont souvent multiples mais les localisations sur le palais dur et la face dorsale de la langue peuvent être évocatrices en cas de lésion unique [15]. Une pigmentation muqueuse résiduelle est très rarement observée.

Le diagnostic est difficile à évoquer en cas d'atteinte orale exclusive (5 % des cas). Les principaux médicaments inducteurs sont les antibiotiques

Le dossier – Dermatologie buccale

(bêtalactamines, cotrimoxazole, tétracyclines), les AINS, certains antihistaminiques ou le paracétamol.

BIBLIOGRAPHIE

1. SIBAUD V, VIGARIOS E, TAVITIAN S *et al.* Gingival enlargement: Practical management. *Ann Dermatol Venereol*, 2016;143:467-481.
2. KHERA P, ZIRWAS MJ, ENGLISH JC. Diffuse gingival enlargement. *J Am Acad Dermatol*, 2005;52:491-499.
3. BROWN RS, ARANY PR. Mechanism of drug-induced gingival overgrowth revisited: a unifying hypothesis. *Oral Dis*, 2015;21:e51-61.
4. DUDHIA BB, DUDHIA SB, PATEL PS *et al.* Oral lichen planus to oral lichenoid lesions: evolution or revolution. *J Oral Maxillofac Pathol*, 2015;19:364-370.
5. CAMPANA F, FRICAIN JC, SIBAUD V *et al.* Toxicités buccales des médicaments. Guide pratique. Paris : CdP, 2016, 197 p.
6. FRICAIN JC, SIBAUD V. Pigmentations de la muqueuse buccale. *Presse Med*, 2017;46:303-319.
7. JALLOULI M, FRANCÈS C, PIETTE JC *et al.* Hydroxychloroquine-induced pigmentation in patients with systemic lupus erythematosus. A case-control study. *JAMA Dermatol*, 2013;149:935-940.
8. SIBAUD V, FRICAIN JC, BARAN R *et al.* Pigmentary disorders induced by anticancer agents. part I: chemotherapy. *Ann Dermatol Venereol*, 2013;140:183-196.
9. SCULLY C. Drug effects on salivary glands: dry mouth. *Oral Dis*, 2003;9:165-176.
10. YUAN A, WOO SB. Adverse drug events in the oral cavity. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*, 2015;119:35-47.
11. TURNER MD. Hyposalivation and Xerostomia: Etiology, complications, and medical management. *Dent Clin North Am*, 2016;60:435-443.
12. VIGARIOS E, DE BATAILLE C, CAMPANA F *et al.* Ulcérations chroniques ou récidivantes de la langue. *Ann Dermatol Venereol*, 2016;143:297-308.
13. PISANO U, DEOSARAN J, LESLIE SJ *et al.* Nicorandil, gastrointestinal adverse drug reactions and ulcerations: a systematic review. *Adv Ther*, 2016;33:320-344.
14. INGEN-HOUZ-ORO S. Dermatozose à IgA lineaire: revue de littérature. *Ann Dermatol Venereol*, 2011;138:214-220.
15. ÖZKAYA E. Oral mucosal fixed drug eruption: characteristics and differential diagnosis. *J Am Acad Dermatol*, 2013;69:e51-e58.

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.