

QUESTIONS FLASH

Carences et maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

D. BESSIS

Département de Dermatologie,
Hôpital Saint Eloi, CHRU de MONTPELLIER.

Les dermatoses carencielles sont fréquentes au cours des maladies

inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI), mais leur prévalence est variable en fonction de l'atteinte primitive digestive (maladie de Crohn [MC] ou colite ulcéreuse), du type de micronutriment déficient (**tableau I**) [1-3]. Elles sont liées à plusieurs facteurs souvent intriqués :

- diminution de prise alimentaire (anorexie, régimes sélectifs “diminués en résidus” ou “en lactose”);
- augmentation des pertes intestinales (diarrhée, stéatorrhée et entéropathie exsudative);

- malabsorption (diminution de la surface d'absorption secondaire à l'inflammation, à une résection intestinale, un *bypass* ou une fistule);
- pertes excessives par augmentation du métabolisme;
- interactions médicaments-nutriments;
- nutrition parentérale totale prolongée.

Les déficits en micronutriments incluent :

- les vitamines hydrosolubles B1 (thiamine), B2 (riboflavine), B3 (niacine), B5

Vitamines, oligoéléments et acides gras essentiels	Sources alimentaires	Manifestations dermatologiques carencielles	Prévalence d'après [1-3]
Vitamine C (acide ascorbique)	Légumes, fruits Foie	Scorbut : purpura et hyperkératose périfolliculaire, hémorragies cutanées, gingivite hémorragique	> 50 % (MC)
Vitamine A	<i>Rétinol</i> : foie, lait, beurre, fromages, œufs et poissons <i>Caroténoïdes</i> : carottes, épinards, choux, courges, abricots, oranges et melons	Phrynodermie : papules kératosiques folliculaires des coudes et genoux, parfois diffuses (épaules, fesses, membres), xérose cutanée, hyperpigmentation	Non connue
Vitamine B1 (thiamine)	Levure de bière, graines de céréales (riz, blé), pain complet, soja, viande de porc, foie, œufs, lait et poissons	Signes cutanés du bériberi (second plan) : œdèmes des membres inférieurs, dermite séborrhéique, pigmentation brun-vert de la muqueuse jugale, kératodermie palmo-plantaire fissuraire, hémorragies unguéales	32 % (MC)
Vitamine B2 (riboflavine)	Levure, abats, lait, blanc d'œuf, poissons, viandes, légumes à feuilles vertes	Érythème facial type “dermite séborrhéique”, chéilite fissuraire, glossite, perlèche, érythème des organes génitaux externes, blépharo-conjonctivite	Rare
Vitamine B3 (niacine ou PP)	Levure, viandes, poissons, céréales Synthèse endogène à partir du tryptophane	Signes cutanés de la pellagre : érythème douloureux des zones photo-exposées, rouge puis brun « cannelle », collier de Casal, atteinte muqueuse inconstante (chéilite, glossite, perlèche, érosions orales et péri-anales)	Rare cas de pellagre
Vitamine B5 (acide pantothénique)	La plupart des aliments : œufs, viandes, lait, poissons, légumes, fruits	Alopécie avec canitie	Non connue
Vitamine B6 (pyridoxine)	Foie, farine de blé, maïs, viandes, poissons, fruits, légumes, œufs, lait	Dermite séborrhéique, glossite, érythème pellagroïde	10-30 % MICI
Vitamine B8 (biotine ou H)	Levure de bière, légumes, chocolat, foie, rognons, jaune d'œuf, produits laitiers, viandes	Eczéma péri-orificiel, alopécie, glossite atrophique Xérose cutanée, desquamation fine des extrémités	Rare
Vitamine B9 (acide folique)	Légumes verts, levure, lait, foie, viandes, œufs	Pigmentation brun-gris réticulée des zones corporelles photo-exposées ; glossite, chéilite	9-30 % MICI (surtout MC)
Vitamine B12 (cobalamine)	Foie, rognons, jaune d'œuf, viandes, poissons, fromage, lait	Hyperpigmentation acrale, parfois diffuse ; grisonnement pré-maturé et réversible des cheveux (rare) Glossite atrophique (Hunter)	11-22 % (MC) ; 48-100 % si résection iléale
Vitamine K	Végétaux verts (épinards, choux), foie, viandes Flore intestinale après la période néonatale	Purpura pétéchiol ou ecchymotique	31 % MICI
Zinc	Huîtres, foie de veau et de porc, germe de blé, pain complet, bœuf, jaune d'œuf, soja, poissons gras, crustacés, haricots secs, lentilles	Lésions de type acrodermatite entéropathique Lésions faciales à type de dermite séborrhéique Acné Chevelure clairsemée, lignes de Beau	Non connue
Fer	Viandes, volaille, poissons, abats	Alopécie, glossite, perlèche Fragilité unguéale, koïlonychie	36-90 % MICI
Sélénium	Poissons, coquillages, crustacés, produits laitiers, viandes	Dépigmentation (pseudo-albinisme) de la peau et des cheveux, leuconychies, lésions de type acrodermatite entéropathique	Non connue
Acides gras essentiels	Huiles de poisson (ω -3), huiles végétales (ω -6)	Alopécie, altération texture et couleur des cheveux, érosion des plis, xérose cutanée, lésions de type dermite séborrhéique	> 25 %

TABEAU I : Vitamines et oligoéléments : sources alimentaires et manifestations dermatologiques de leurs carences.

QUESTIONS FLASH

(acide pantothénique), B6 (pyridoxine), B8 (biotine), B9 (folates), B12 (cobalamine) et C (acide ascorbique);

- les vitamines liposolubles A, D, E et K;
- les macrominéraux : calcium, phosphore, potassium, magnésium et fer;
- les éléments-traces : zinc, cuivre, sélénium;
- les acides gras essentiels.

Les carences s'observent avec prédilection au cours de la MC, en particulier compliquée de fistules ou de sténoses. Elles peuvent cependant être présentes au cours de formes mineures de MICI, voire lors de leur rémission.

Les tableaux cliniques dermatologiques résultant des déficits nutritionnels au cours des MICI ne sont pas stéréotypés et ont le plus souvent pour origine des carences multiples (**tableaux I et II**) [4]:

● La dermite de type acrodermatite entéropathique (eczématiforme avec atteinte péri-orificielle et muqueuse) (**fig. 1**) ou d'aspect séborrhéique (**fig. 2**) s'observe électivement au cours des déficits en zinc, car les déficits en vitamines B2, B3, B8 sont rares au cours des MICI. Cependant, il s'agit le plus souvent d'un tableau clinique partiel, à évoquer face



FIG. 1: Dermite de type acrodermatite entéropathique au cours d'un déficit en zinc compliquant une maladie de Crohn, sous nutrition parentérale exclusive, sans apport supplémentaire en zinc.

à un intertrigo de la région génito-périnéale, un érythème et/ou un œdème sensible des organes génitaux externes ou un eczéma craquelé. Le rôle éventuel d'un déficit en acides gras essentiels associé (25 % au cours des MICI) n'est pas connu. L'abaissement du zinc plas-

matique n'est ni constant ni spécifique. Le traitement repose sur une supplémentation orale (à jeun) en zinc (1-3 mg/kg/j) permettant une rapide amélioration des lésions cutanées.

● L'hyperkératose folliculaire est évocatrice du déficit en vitamine C, en particulier si elle s'accompagne d'un purpura périfolliculaire localisé (scor-

Signes cutanéomuqueux	Déficit vitaminique ou en oligoéléments
Lésions de type dermite séborrhéique	B2, B6, B1, B3 (PP), B8 (H), zinc, acides gras essentiels
Lésions de type acrodermatite entéropathique	Zinc, B2, B3, B8, acides gras essentiels, sélénium
Intertrigo	B6, B8
Éruption ichtyosiforme, hyperkératose folliculaire	A, B2, E, acides gras essentiels
Hyperpigmentation	B12, B9, B3, C
Œdème	B1, C
Hyperkératose folliculaire avec purpura	C
Glossite, chéilite	B2, B6, B12, B8, B3, A, fer, zinc
Stomatite	B2, B6
Dermite photodistribuée	B3, B2, B6, zinc, acides gras essentiels
Purpura ecchymotique	C, K

TABEAU II: Principaux signes cutanéomuqueux au cours des déficits nutritionnels.



FIG. 2: Dermite de type séborrhéique au cours d'un déficit acquis en zinc.



FIG. 3 : Hyperkératose folliculaire et purpura folliculaire au cours d'un scorbut compliquant une maladie de Whipple.

but), avec prédilection sur les faces d'extension des membres et sur l'abdomen (**fig. 3**). Les altérations muqueuses (hypertrophie gingivale, érosions hémorragiques) sont évocatrices, mais souvent plus tardives. Le diagnostic est confirmé par la réponse thérapeutique rapide après supplémentation vitaminique C. L'hyperkératose folliculaire du déficit en vitamine A est plus rare. Elle touche les faces d'extension des membres et s'associe à une xérose cutanée et à un prurit.

- Une glossite incite à rechercher un déficit en fer (**fig. 4**), en vitamine B12 (glossite de Hunter) ou en vitamine B9. Dans ces deux derniers cas, une pigmentation muqueuse ou corporelle, parfois réticulée, peut s'observer.

- Un purpura pétéchial ou ecchymotique doit faire rechercher un déficit en vitamine C ou en vitamine K (**fig. 5**).



FIG. 4 : Glossite et chéilite contrastant avec une pâleur cutanée au cours d'une carence martiale.



FIG. 5 : Purpura ecchymotique et hémorragique au cours d'un déficit en vitamine C (coll. Dr Ribeyre, Rodez).

Bibliographie

1. HWANG C, ROSS V, MAHADEVAN U. Micronutrient deficiencies in inflammatory bowel disease: from A to zinc. *Inflamm Bowel Dis*, 2012;18:1961-1981.
2. VAVRICKA SR, ROGLER G. Intestinal absorption and vitamin levels: is a new focus needed? *Dig Dis*, 2012;30 Suppl 3:73-80.
3. SIGUEL EN, LERMAN RH. Prevalence of essential fatty acid deficiency in patients with chronic gastrointestinal disorders. *Metabolism*, 1996;45:12-23.
4. SCRIVENER Y, BESSIS D. Dermatoses carenciales. In: Bessis D, Francès C, Guillot B, Guilhou JJ (Éds), *Dermatologie et Médecine*, vol. 4 : Manifestations dermatologiques des maladies d'organes. Springer-Verlag France, 2011:77.1-77.8.

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

Gluten : intolérance ou allergie ?

P. TOUNIAN

Service de Nutrition et Gastroentérologie pédiatriques, Hôpital Trousseau, PARIS.

À l'instar de nombreuses stars planétaires, les individus prétendant améliorer leur état de santé après avoir exclu le gluten de leur alimentation sont de plus en plus nombreux. On parle d'hypersensibilité au gluten. S'agit-il d'un pur effet de mode ou d'une véritable maladie jusque-là sous-estimée ?

Comment définit-on l'hypersensibilité au gluten ?

Il s'agit d'une entité clinique se définissant par l'induction de symptômes digestifs ou extra-digestifs lors de l'ingestion de gluten et leur disparition après exclusion du gluten. Ce diagnostic ne peut être posé qu'après avoir exclu une authentique maladie cœliaque et une allergie au blé. Mais, contrairement à ces deux dernières pathologies, il n'existe aucun marqueur biologique ou histologique disponible pour étayer le diagnostic d'hypersensibilité au gluten.

À quoi pourrait être due l'hypersensibilité au gluten ?

Elle pourrait avoir trois origines potentielles.

1. Toxicité des FODMAPs

Les FODMAPs (*Fermentable Oligosaccharides, Disaccharides, Monosaccharides and Polyols*) rassemblent le fructose, le lactose, les oligosaccharides et les polyols. Ingerés en quantités significatives, ils provoquent de multiples troubles digestifs et extra-digestifs chez des sujets souffrant d'intestin irritable. Le blé et l'orge sont riches en oligosaccharides qui pourraient être responsables des symptômes attribués au gluten. Dans une étude randomisée, 37 sujets se déclarant hypersensibles au gluten ont reçu, pendant une semaine, un régime sans FODMAPs qui a diminué les symptômes allégués chez tous les patients. Puis, ils ont ingéré, en double aveugle et en *cross-over*, un placebo, 2 g ou 16 g de gluten pendant une semaine. Tous se sont plaints de la réapparition de leurs symptômes, mais sans aucune différence entre le placebo ou le gluten [1].

2. Allergie au blé atypique

Dans une étude comparant des patients se plaignant d'hypersensibilité au glu-

QUESTIONS FLASH

ten avec deux autres groupes, l'un ayant un intestin irritable et l'autre une maladie cœliaque, des auteurs ont montré une plus grande fréquence d'antécédents allergiques et une infiltration d'éosinophiles plus importante dans la muqueuse intestinale [2]. Ces résultats suggéreraient que ces patients pourraient souffrir d'une forme atypique d'allergie non IgE-médiée au blé pour laquelle il n'existe, à ce jour, aucun moyen diagnostique fiable.

3. Maladie cœliaque *a minima*

Dans la même étude précédemment citée [2], les auteurs ont montré que les patients ayant une hypersensibilité au gluten avaient des prévalences d'IgA et IgG anti-gliadine positives (comme presque toutes les maladies cœliaques) et d'un haplotype HLA DQ2 ou DQ8 (présent dans 100 % des maladies cœliaques) 2 à 4 fois supérieures à celles rencontrées chez les patients souffrant d'un intestin irritable. En outre, l'expression des lymphocytes CD3 au sein de la muqueuse intestinale (très augmentée en cas de maladie cœliaque) est plus importante chez ces patients que chez des sujets témoins [3]. Enfin, un tiers des patients ayant une hypersensibilité au gluten présente des lésions histologiques intestinales de type Marsh 1 (augmentation de la lymphocytose intra-épithéliale), qui correspond au premier stade histologique de la maladie cœliaque [4]. Tous ces éléments suggèrent que certains des patients se déclarant hypersensibles au gluten pourraient avoir une maladie cœliaque *a minima*.

Conclusion

Certains patients se déclarant hypersensibles au gluten ont, en fait, le plus souvent un intestin irritable amélioré par l'exclusion du blé ou, plus rarement, une allergie atypique au blé ou une maladie cœliaque *a minima*. Mais gardons bien

à l'esprit que, dans la majorité des cas, l'amélioration alléguée de l'état de santé après exclusion du gluten et sa détérioration dénoncée après réintroduction du gluten sont simplement liées à un effet placebo/nocebo.

Bibliographie

1. BIESIEKIERSKI JR, PETERS SL, NEWNHAM ED *et al.* No effects of gluten in patients with self-reported non-celiac gluten sensitivity after dietary reduction of fermentable, poorly absorbed, short-chain carbohydrates. *Gastroenterology*, 2013;145:320-328.
2. CARROCCIO A, MANSUETO P, IACONO G *et al.* Non-celiac wheat sensitivity diagnosed by double-blind placebo-controlled challenge: exploring a new clinical entity. *Am J Gastroenterol*, 2012;107:1898-1906.
3. SAPONE A, LAMMERS KM, MAZZARELLA G *et al.* Differential mucosal IL-17 expression in two gliadin-induced disorders: gluten sensitivity and the autoimmune enteropathy celiac disease. *Int Arch Allergy Immunol*, 2010;152:75-80.
4. VOLTA U, BARDELLA MT, CALABRÒ A *et al.* An Italian prospective multicenter survey on patients suspected of having non-celiac gluten sensitivity. *BMC Med*, 2014;12:85.

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

Hyperferritinémie, que faire ?

V. CANVA

Centre Expert Hépatites CHRU de Lille,
Réseau Hépatites Nord-Pas-de-Calais, LILLE

Protéine à double fonction, la ferritine est la protéine de stockage du fer. Elle intervient dans la réaction inflammatoire. Particulièrement présente dans les macrophages et les hépatocytes, son dosage sanguin est un reflet indirect des réserves en fer, mais non spécifique. Une hyperferritinémie est

définie par une valeur > 300 ng/mL chez l'homme et > 200 ng/mL chez la femme. Face à une hyperferritinémie, il convient en premier lieu d'écarter un certain nombre de diagnostics, tels qu'un syndrome inflammatoire, une consommation d'alcool, une hémolyse, ou une cytolyse hépatique ou musculaire. En second lieu, il faut, grâce au dosage du coefficient de saturation de la transferrine, rechercher une surcharge en fer, laquelle sera confirmée si deux dosages successifs objectivent une valeur > 45 % chez l'homme et > 40 % chez la femme. Elle sera quantifiée par l'IRM hépatique grâce à la détermination de la concentration intra-hépatique en fer (CHF, N < 36 µmol/g de foie sec) (**fig. 1A, B et C**).

Il existe 3 types d'hyperferritinémie :

- par surcharge en fer acquise ;
- par surcharge en fer génétique ;
- sans surcharge en fer.

Les hyperferritinémies par surcharge en fer acquise sont le fait de transfusions itératives ou d'une anémie par hémopathie chronique, d'une porphyrie cutanée tardive, d'une hépatopathie chronique telle que l'hépatite C. Néanmoins, le syndrome métabolique en est la cause la plus fréquente, avec un coefficient de saturation le plus souvent normal et une CHF en général inférieure à 3N.

Les hyperferritinémies par surcharge en fer génétique sont représentées en premier lieu, du fait de sa fréquence, par l'hémochromatose génétique HFE (type I) (mutation C282Y), avec une saturation souvent > 70 %. Très rarement, il s'agit de l'hémochromatose juvénile (type II) par mutation de l'hémojuvéline ou de l'hepcidine, de l'hémochromatose par mutation du gène codant pour le récepteur 2 de la transferrine (TFR2) (type III), toutes deux à saturation élevée, ou encore de l'hémochromatose par mutation de la ferroportine (type IV) ou de l'acéruloplasminémie congénitale, lesquelles sont souvent à saturation normale.

QUESTIONS FLASH

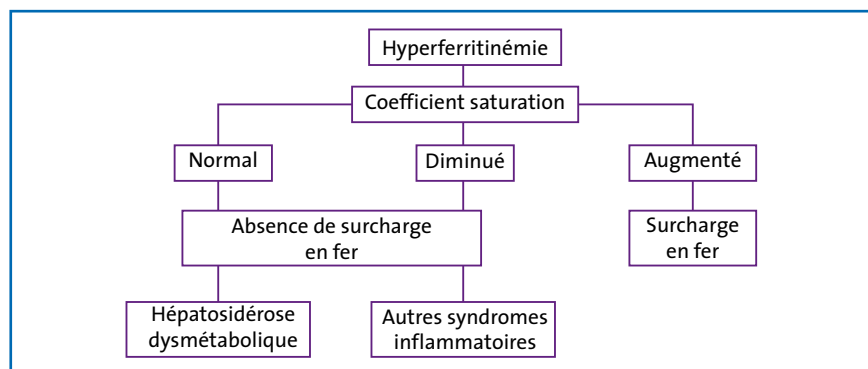


FIG. 1A.

Les hyperferritinémies sans surcharge en fer sont le fait du syndrome hyperferritinémie-cataracte par mutation sur la boucle IRE du gène FTL (L-ferritine) et la mutation du gène FTL (même tableau sans cataracte).

Pour en savoir plus

Conférence de consensus : http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_432802/en/management-of-patients-with-hfe-related-haemochromatosis-type-1-haemochromatosis

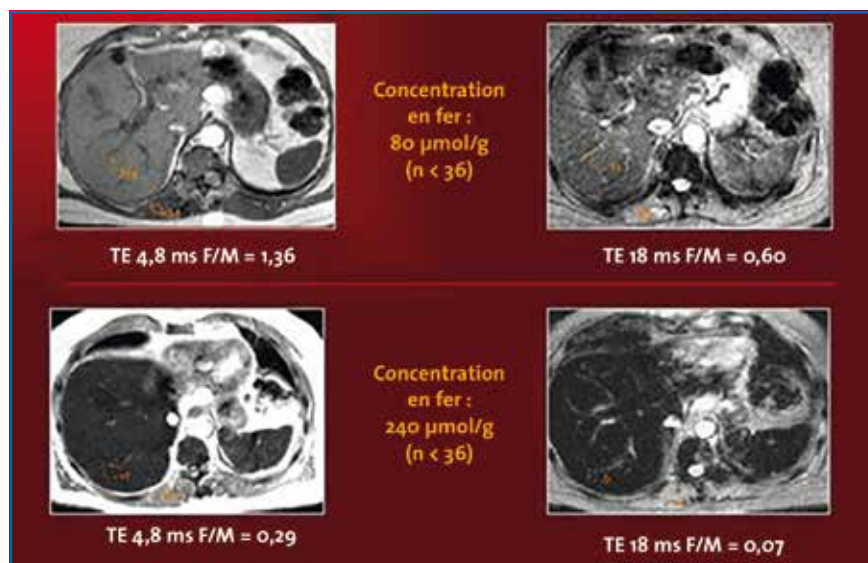


FIG. 1B.

Hépatite chronique virale C : quoi de neuf ?

V. CANVA

Centre Expert Hépatites CHRU de Lille,
Réseau Hépatites Nord-Pas-de-Calais, LILLE

L'actualité en matière d'hépatite C repose, d'une part, sur une véritable révolution thérapeutique, les nouvelles molécules permettant désormais d'atteindre des taux de guérison de 90 à 100 % et, d'autre part, sur une meilleure connaissance des manifestations extra-hépatiques du virus de l'hépatite C (VHC).

En effet, l'arsenal thérapeutique s'est considérablement enrichi depuis début 2014, avec la mise à disposition des nouveaux antiviraux à action directe (AADs). Ces molécules agissent à différents stades du cycle de réplication du VHC définissant les classes thérapeutiques : inhibiteurs de la protéase NS3 ou "prévir" (siméprévir, paritaprévir/ritonavir), inhibiteurs de NS5A ou "asvir" (daclatasvir, lédipasvir, ombitasvir) et inhibiteurs de la polymérase NS5B ou "buvir" (sofosbuvir, dasabuvir). Les différents schémas thérapeutiques reposent sur l'association de deux ou trois de ces AADs, avec ou sans ribavirine, et ce pour une durée de 12 ou 24 semaines. Outre l'efficacité remarquable de ces traitements, leur tolérance est excel-

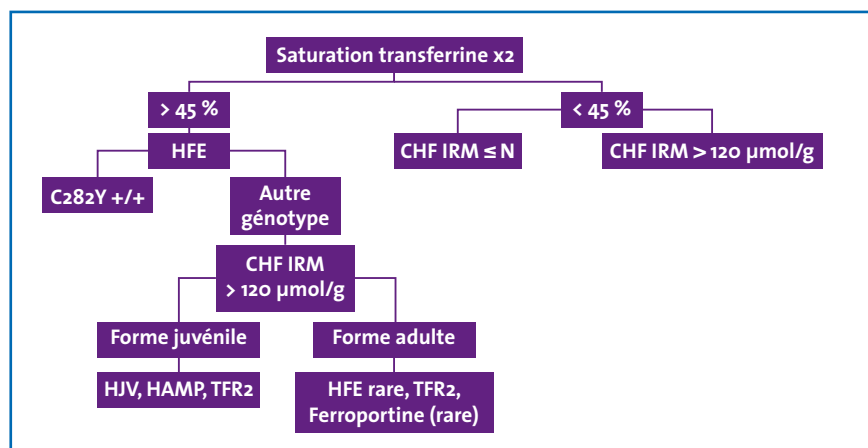


FIG. 1C.

QUESTIONS FLASH

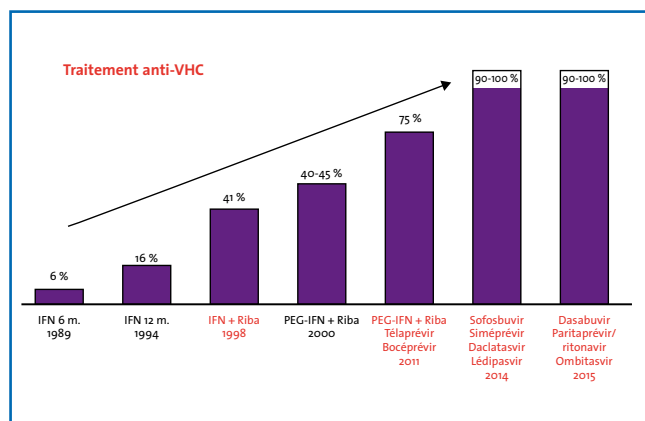


Fig. 1A.

lente, avec très peu d'effets indésirables (rares asthénies, céphalées ou nausées). À noter cependant, l'alerte de l'ANSM, en décembre 2014, sur les risques de bradycardie chez les patients recevant le sofosbuvir et le daclatasvir en parallèle d'un traitement par amiodarone ou bêtabloquants, constituant une contre-indication en termes d'association. D'autres interactions existent entre les AADs et certaines classes médicamenteuses, nécessitant une analyse pharmacologique préalable lors des RCP VHC, destinées quant à elles à valider l'indication thérapeutique. En effet, le remboursement de ces traitements n'est pas systématique et seuls les patients ayant des lésions de fibrose sévère ou de cirrhose font l'objet d'une prise en charge par l'Assurance maladie. L'existence d'une cryoglobulinémie sévère, d'un lymphome ou d'une infection VIH-VHC permet également l'accès aux AADs (**fig. 1A, B et C**).

Par ailleurs, il est souligné depuis peu le rôle du VHC dans certaines manifestations extra-hépatiques, ainsi que son impact délétère en termes de morbi-mortalité. Ainsi, la présence d'une réplique du VHC augmente significativement le risque de mortalité par maladie hépatique et cancer du foie respectivement de 12,8 et 10,4 % vs 1 % [1], mais aussi de mortalité extra-hépatique (19,8 % vs 12 %) [1-4]

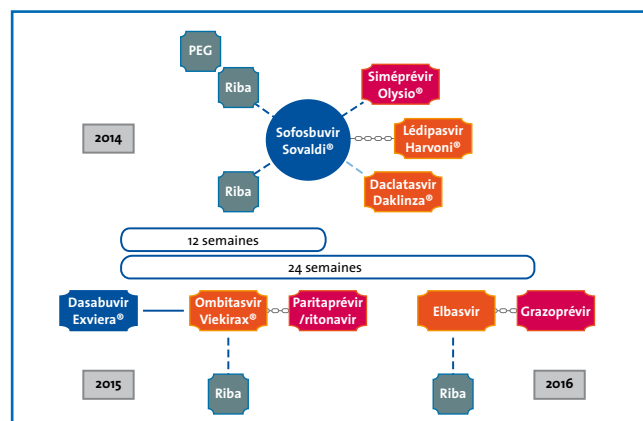


Fig. 1B.

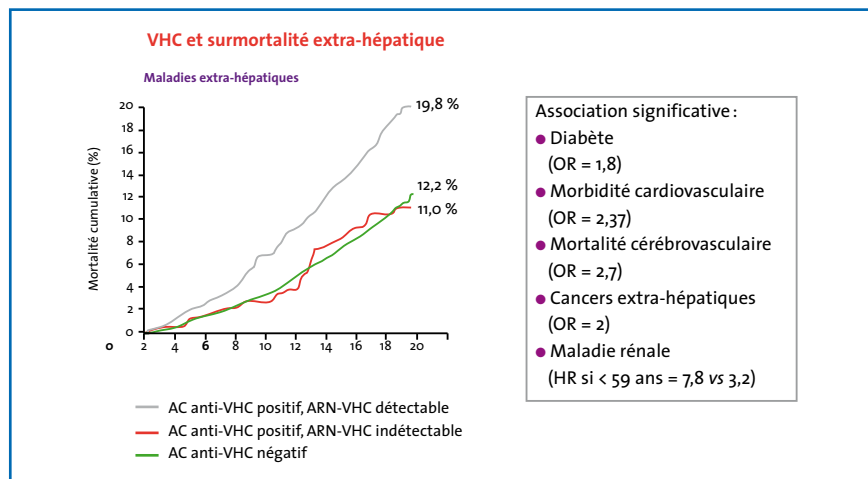


Fig. 1C.

Guérir l'hépatite C, c'est permettre d'améliorer significativement les lésions de fibrose, voire de faire régresser la cirrhose [5], mais aussi d'impacter la survie des patients de par la réduction de la mortalité à long terme *via* le contrôle des manifestations extra-hépatiques du VHC et la réduction du risque de cancer [1]. Éradiquer l'hépatite C est désormais possible, sous réserve de permettre un accès universel aux traitements par AADs.

Bibliographie

1. LEE MH, YANG HI, LU SN *et al*. Chronic hepatitis C virus infection increases mortality from hepatic and extrahepatic diseases: a community-based long-term prospective study. *J Infect Dis*, 2012;206:469-477.

2. KAKINAMI L, BLOCK RC, ADAMS MJ *et al*. Risk of cardiovascular disease in HIV, hepatitis C, or HIV/hepatitis C patients compared to the general population. *Int J Clin Pract*, 2013;67:6-13.
3. LEE MH, YANG HI, WANG CH *et al*. Hepatitis C virus infection and increased risk of cerebrovascular disease. *Stroke*, 2010;41:2894-2900.
4. SU FH, CHANG SN, CHEN PC *et al*. Association between chronic viral hepatitis infection and breast cancer risk: a nationwide population-based case-control study. *BMC Cancer*, 2011;11:495.
5. AKHTAR E, MANNE V, SAAB S. Cirrhosis regression in hepatitis C patients with sustained virological response after antiviral therapy: a meta-analysis. *Liver Int*, 2015; 35: 30-36.

L'auteur a déclaré être orateur, participer à des *boards* et être invitée en congrès par les laboratoires commercialisant les AADs (Abbvie, BMS, Gilead, Janssen et MSD).

QUESTIONS FLASH

Conduite à tenir en présence d'une aphtose récidivante

C. FRANCÈS

Service de Dermatologie-Allergologie, Hôpital Tenon, PARIS.

Diagnostic d'un aphte et de l'aphtose

L'aphte est un type d'ulcération répondant à des caractères cliniques précis. Il s'agit d'une ulcération douloureuse avec un fond jaunâtre ou grisâtre, une base infiltrée, des bords nets cerclés par un halo érythémateux (**fig. 1**). Il est douloureux, sans adénopathie satellite. Il évolue par poussées spontanément résolutive et récidive plus ou moins fréquemment. Il est souvent précédé, pendant 24 à 48 heures, par des picotements et des sensations de brûlure, avec une lésion érythémateuse évoluant rapidement vers une ulcération. Pour cette raison, certaines lésions n'ayant pas toutes les caractéristiques cliniques des aphtes sont désignées aphtoïdes ; leur prise en charge est grossièrement identique. La biopsie n'est pratiquée qu'en cas de doute diagnostique. Le diagnostic d'aphte est souvent porté en excès devant une érosion ou ulcération buccale. La maladie bulleuse la plus souvent confondue avec une



FIG. 1 : Aphte buccal typique à type d'ulcération "beurre frais" entourée d'une aréole inflammatoire.

Caractéristiques des aphtes	Formes cliniques		
	Mineure	Herpétiforme	Majeure
Forme	Ronde ou ovale	Ronde confluyente	Irrégulière
Taille	3 à 9 mm	0,5 à 1 mm	10 à 50 mm
Nombre	1 à 5	10 à 100	1 à 3
Guérison	5 à 10 jours	1 à 2 semaines	> 1 mois
Cicatrice	Sans	Sans	Possible

TABEAU 1 : Caractéristiques des différentes formes d'aphtose buccale récidivante.

aphtose est l'érythème polymorphe. L'aphtose est définie par la récurrence d'aphtes au moins 3 fois par an. Trois formes cliniques d'aphtose buccale récidivante ont été différenciées selon la forme, la taille, le nombre et l'évolution des aphtes (**tableau 1**). Ces 3 formes peuvent coexister chez un même malade. La forme de loin la plus fréquente est l'aphtose buccale mineure, représentant 60 à 80 % des aphtoses, puis l'aphtose majeure, représentant environ 10 % des cas.

Recherche de facteurs et/ou de maladies associés

L'interrogatoire et l'examen clinique sont les éléments clés de cette étape. L'interrogatoire précisera l'origine ethnique et géographique du sujet, les antécédents familiaux d'aphtose et de maladies systémiques. Il recherchera des antécédents personnels d'ulcérations génitales, de troubles gastro-intestinaux, cutanés, oculaires ou de plaintes rhumatologiques, de fièvre récurrente. Les traitements en cours seront notés. Il dépistera des facteurs de risque pour des carences (prises alimentaires, saignements, chirurgie gastro-intestinale, perte de poids ou maladie antérieure), des facteurs de risque pour le VIH ou pour une immunosuppression d'autre origine. Enfin, il précisera l'histoire de l'aphtose (âge de début, fréquence des rechutes, facteurs déclenchants, durée des rémissions...). L'examen clinique appréciera le type d'aphtose buccale, la présence de lésions génitales ou de

cicatrices, de lésions cutanées concomitantes, oculaires, gastro-intestinales ou gynécologiques.

Les examens paracliniques systématiques seront limités à une numération formule sanguine au cours d'une poussée d'aphtose. Des dosages de fer, d'acide folique, de zinc et de vitamine B12 seront réalisés en cas de suspicion de carence ; un bilan hépatique en cas de suspicion d'infection virale ; un dépistage du VIH en cas de facteurs de risque ; une culture virale pour herpès virus en cas de doute diagnostique ou de suspicion de surinfection ; et enfin, une biopsie de l'aphte en cas de passage à la chronicité.

L'aphtose buccale récidivante "idiopathique"

L'aphtose buccale récidivante "idiopathique" débute généralement dans les trois premières décades de la vie. On retrouve souvent un contexte familial. Ainsi, 90 % des enfants dont les deux parents ont une aphtose auront à leur tour une aphtose, mais seulement 20 % de ceux dont aucun parent ne souffre d'aphtose. Cette maladie touche plus souvent les femmes non fumeuses, de niveau socio-culturel élevé.

Plusieurs facteurs déclenchants des poussées sont connus : contact avec certains aliments (gruyère, agrumes, noix, noisettes, chocolat...), dentifrice contenant du sodium-lauryl-sulfate, traumatismes locaux, stress, arrêt du tabagisme et période menstruelle chez la femme.

Maladies ou facteurs associés aux aphtoses

De nombreuses infections bactériennes (*Streptococcus oralis*, *Helicobacter pylori*...) ou virales ont été incriminées comme étant à l'origine d'aphtoses. Une aphtose géante était souvent observée au cours du SIDA, lorsque le taux de CD4 était très abaissé. Les lésions étaient buccales, mais aussi hypopharyngées et œsophagiennes. Elle est beaucoup moins fréquente depuis la large prescription des trithérapies.

D'autres viroses que le VIH peuvent donner des aphtes buccaux, parfois sévères. La relation chronologique entre l'aphtose et l'infection virale est souvent mal documentée dans des observations isolées. Il peut s'agir, entre autres, du virus d'Epstein-Barr (EBV), du cytomégalovirus (CMV), d'adénovirus... La recherche de ces infections n'est pas systématique. Les déficits en vitamine B12, folates, fer et zinc peuvent être classiquement accompagnés d'une aphtose buccale qui régresse, en fait inconstamment, après correction du déficit. De nombreux médicaments ont été incriminés dans la survenue d'aphtes avec une imputabilité variable. Nous ne citerons que les principaux, dont l'imputabilité est plausible ou possible : nicorandil, alendronate, acide niflumique, captopril, phénindione, piroxicam, sirolimus, évérolimus, temsirolimus, phénobarbital et hypochlorite de sodium. Concernant le nicorandil (Ikorel®, Adancor®), l'aphte est souvent géant, apparaissant de 3 semaines à 36 mois après le début du traitement et disparaissant en 1 à 5 semaines à l'arrêt du traitement. Il semble exister une dose-seuil (20-30 mg/j) nécessaire à l'apparition de cet effet secondaire, imposant l'arrêt du médicament et son remplacement par un autre vasodilatateur.

Enfin, des aphtes ou des ulcérations aphtoïdes proches de l'aphtose buccale récidivante idiopathique peuvent être observés au cours de maladies ou situa-

tions pathologiques qu'ils peuvent révéler : maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, maladie cœliaque, maladie de Behçet, polychondrite atrophiante, neutropénie et agranulocytose, syndrome PFAPA (*Periodic Fever, Aphthous stomatitis, Pharyngitis, Adenitis*)...

Traitement des aphtoses

1. Traitements locaux

De nombreux traitements ont été proposés, d'efficacité variable d'un malade à l'autre. Il s'agit de traitements à visée antalgique, anti-inflammatoire et antiseptique pour prévenir les surinfections [1]. Les corticoïdes locaux ne sont efficaces que s'ils sont appliqués au stade prodromique. Ils atténuent la douleur et réduisent la durée d'évolution des aphtes mineurs. Ils sont peu ou pas efficaces sur les aphtes géants. Ils peuvent être utilisés sous forme de bains de bouche de prednisolone (20 à 80 mg de Solupred effervescent® dans un demi-verre d'eau, 1 à 3 × j), surtout en cas d'aphtose herpétiforme, ou de comprimés de bétaméthasone à sucer (Buccobet 0,1 mg®, 4 à 6/j). Les antibiotiques locaux sont très utilisés, surtout les tétracyclines en bains de bouche (1 cp de 250 mg/5 mL, appliqués 2 min, 4 à 5 × j). Les douleurs occasionnées par les aphtes sont soulagées par l'application de topiques antiseptiques (chlorhexidine, Borostyrol®), anesthésiques (xylocaïne avec précaution sur une petite surface) ou antalgiques (Pansoral®, Pyralvex®, voire un bain de bouche avec de l'aspirine). L'acide trichloracétique à 33 ou 50 % et le nitrate d'argent au crayon sont utilisés en attouchements ; ils stopperaient l'évolution des aphtes mineurs. Lorsque les aphtes sont très nombreux, les topiques sont préférés en bains de bouche ; des pansements gastriques (Mutésa®, Maalox®, Polysilane®, Ulcar®) peuvent être également utilisés. Ces traitements topiques sont, dans l'ensemble, essentiellement symptomatiques et ne réduisent pas la durée des poussées.

2. Traitements généraux

Ils sont nécessaires pour contrôler les poussées sévères d'aphtose, espacer les récurrences et diminuer leur intensité. Plusieurs d'entre eux sont couramment prescrits, malgré une efficacité très inconstante et non démontrée : vitamine C, cromoglycate de sodium, dapsone, aciclovir, isoprinosine, polyvitamines B, pentoxifylline (Torental®), superoxyde dismutase. Les bêta-lactamines (Oracilline® 3M/j, 4 jours) sont largement utilisés en Turquie chez des sujets ayant la maladie de Behçet. Les deux médicaments les plus utilisés en France sont la colchicine en première intention et le thalidomide en deuxième ligne.

La colchicine inhibe le chimiotactisme des polynucléaires ; sa prescription dans l'aphtose est étayée par plusieurs études ouvertes avec des résultats comparables. Celle incluant 54 patients, traités par 1 à 1,5 mg/j de colchicine, suivis pendant plus de 4 ans, montrait un effet préventif important dans 63 % des cas, persistant dans 37 % des cas pendant la durée du suivi [2]. La colchicine est habituellement prescrite à la dose de 1 à 2 mg/j en période de poussée, puis de 0,5 à 1 mg/j en traitement d'entretien. À ces doses, ce médicament est très bien toléré. Nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales sont surtout observés à des doses quotidiennes de 2 à 3 mg/j.

Le thalidomide a une efficacité spectaculaire, confirmée par une étude multicentrique française en *cross-over* [3]. La dose d'attaque est de 100 mg/j pendant 2 mois en moyenne. La rémission est transitoire, avec des rechutes dans presque tous les cas à l'arrêt du thalidomide. Aussi est-il nécessaire de prescrire la dose d'entretien la plus faible possible. La posologie du traitement d'attaque est réduite progressivement en traitement d'entretien à des doses de 50 mg/2 à 3 × semaine.

La corticothérapie générale est efficace à des doses de 0,5 à 1 mg/kg/j, doses

QUESTIONS FLASH

inacceptables pour une administration prolongée du fait d'effets secondaires plus graves que la maladie initiale pour laquelle ils ont été prescrits. En cas d'aphtose sévère et invalidante, un traitement peut être proposé avec les anti-TNF (infliximab, étanercept et adalimumab) aux doses habituellement utilisées pour le psoriasis [4]. L'apremilast, à la dose de 30 mg 2 × j, a donné des résultats intéressants dans l'aphtose de la maladie de Behçet [5].

3. Indications des traitements

Dans tous les cas, une éviction des aliments susceptibles d'accentuer la douleur (vinaigre, citron...) et des aliments favorisant l'apparition des aphtes est

préconisée. Des mesures d'hygiène buccale, la remise en état de la denture et des prothèses sont conseillées. Le traitement local est institué devant toute poussée d'aphtose justifiant d'une consultation médicale, quelle que soit la forme clinique de l'aphtose. Ce traitement local suffit généralement dans les aphtoses peu invalidantes à récurrences espacées ou en cas d'aphtes sporadiques. Le traitement général n'est prescrit qu'en cas d'aphtose sévère handicapante à poussées rapprochées : colchicine en première intention, puis thalidomide (de préférence associé à l'aspirine pour prévenir le risque thrombotique qu'il induit, majoré en cas d'association à une éventuelle maladie de Behçet). Une évaluation des rapports bénéfice/coût et bénéfice/risque est indispensable dans tous les cas.

Bibliographie

1. BELENGUER-GUALLAR I, JIMÉNEZ-SORIANO Y, CLARAMUNT-LOZANO A. Treatment of recurrent aphthous stomatitis. A literature review. *J Clin Exp Dent*, 2014;6:e168-174.
2. FONTES V, MACHET L, HUTTENBERGER B et al. Aphtose buccale récidivante : traitement par colchicine. *Ann Dermatol Venereol*, 2002;129:1365-1369.
3. 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.
4. O'ELL ID. Efficacy of tumour necrosis factor- α antagonists in aphthous ulceration: review of published individual patient data. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2012;26:231-235.
5. HATEMI G, MELIKOGLU M, TUNC R et al. Apremilast for Behçet's syndrome--a phase 2, placebo-controlled study. *N Engl J Med*, 2015;372:1510-1518.

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