Revues générales

Comment je prends en charge une aphtose buccale

RÉSUMÉ : Si l'aphte buccal banal est fréquent et peu gênant, certaines formes cliniques d'aphtes peuvent être invalidantes, en particulier l'aphtose buccale récidivante. Il est donc primordial de pouvoir reconnaître un aphte typique, mais aussi les différentes formes cliniques, et de connaître les diagnostics différentiels afin de pouvoir les éliminer. Il faut alors parfois s'aider d'une biopsie. Un diagnostic d'aphtose buccale récidivante nécessite un interrogatoire précis et une prise en charge thérapeutique adaptée au patient.

C. LE ROUX-VILLET, F. PASCAL
Service de Dermatologie, Centre de référence national maladies rares pour les maladies bulleuses auto-immunes MALIBUL, Hôpital Avicenne, Université Paris 13, BOBIGNY.

L'aphte est une ulcération bénigne et très fréquente touchant majoritairement la muqueuse buccale. Il convient toutefois, d'une part, de ne pas poser ce diagnostic par excès et, d'autre part, de ne pas méconnaître les formes cliniques plus rares, qui parfois peuvent être invalidantes. L'aphtose buccale récidivante (ABR), notamment, nécessite une démarche étiologique et une prise en charge thérapeutique spécifique.

Diagnostic de l'aphte et de ses formes cliniques [1]

1. Reconnaître un aphte buccal banal

Un aphte buccal est une ulcération muqueuse avec des caractéristiques spécifiques, permettant de poser un diagnostic grâce à l'interrogatoire et l'examen clinique (***fig. 1***).

Fig. 1 : Aphte banal.

>>> **Aspect clinique :** il s'agit d'une ulcération à fond fibrineux jaune "beurre frais" ou grisâtre, à bords abrupts, entourée d'un halo érythémateux. La taille de l'aphte banal est comprise entre 3 et 10 mm. L'ulcération est précédée d'une macule érythémateuse fugace. Les localisations de l'aphte sont par ordre de fréquence : la face interne des lèvres, des joues, la langue, le plancher buccal et enfin le palais mou et l'oropharynx. Les fibromuqueuses (gencive attachée et palais dur) ainsi que la lèvre sèche ne sont pas atteintes.

>>> **Éléments d'interrogatoire :** au stade maculeux, le patient peut ressentir des picotements puis l'aphte devient douloureux, gênant l'alimentation voire la parole. L'anamnèse peut retrouver l'ingestion récente d'un aliment déclenchant comme les noix, le gruyère, les agrumes, ou encore les tomates ou les raisins crus. Les menstruations, le sevrage tabagique ou les traumatismes sont également des facteurs favorisants.

>>> **Évolution :** l'aphte banal évolue vers la guérison spontanée en 10-14 jours, avec restitution *ad integrum* de la muqueuse.

Forme clinique	Caractéristiques	Diagnostics différentiels
Aphte banal	3-10 mm 1-5 lésions/poussée ≤ 3 poussées/an	• Ulcération traumatique • Ulcération médicamenteuse • Ulcération neutropénique • Granulome éosinophilique (ulcération tumorale ou infectieuse)
Aphte géant	≥ 10 mm	• Ulcération tumorale • Ulcération neutropénique • Maladie de Crohn • Ulcération infectieuse (HSV, CMV, syphilis, tuberculose, mycose profonde) • Vascularite systémique
Aphtose miliaire	1-3 mm 5-100 lésions	• Primo-infection herpétique • Zona • Herpangine • Syndrome pieds-mains-bouche
Aphtose buccale récidivante	≥ 3 poussées/an	• Ulcération neutropénique cyclique • Ulcération médicamenteuse • Ulcération traumatique • Ulcération des MICI • Lichen plan érosif • Maladies bulleuses auto-immunes • Érythème polymorphe • Lupus systémique • Récurrence herpétique • Carences
HSV : virus Herpes simplex ; CMV : cytomégalovirus.		

Tableau I : Formes cliniques et diagnostics différentiels.

2. Reconnaître les différentes formes cliniques de l'aphte

Les formes cliniques des aphtes sont liées à la taille des lésions et/ou à leur caractère récidivant (***tableau I***).

>>> **Aphte banal :** lésion globalement comprise entre 3 et 10 mm. On admet le diagnostic d'aphte banal lorsque les lésions sont peu nombreuses au cours des poussées (1-5) et qu'elles surviennent moins de 6 fois par an (ou 3 fois par an selon la limite fixée dans les critères diagnostiques de la maladie de Behçet, *cf. infra*).

>>> **Aphte géant :** généralement unique, l'aphte est alors plus creusant, de diamètre supérieur au centimètre. La base inflammatoire, l'œdème et la douleur sont également majorés. La guérison peut prendre plusieurs mois et laisser place à une cicatrice rétractile, voire mutilante (amputation de la luette). Une adénopathie satellite peut être palpée (***fig. 2***).

>>> **Aphtose miliaire :** à l'inverse de l'aphte géant, il s'agit de multiples ulcérations de petite taille, plus superficielles, entourées d'un fin liseré inflammatoire. Les lésions peuvent confluer en des lésions polycycliques sur une nappe érythémateuse plus large (***fig. 3***).

Fig. 2 : Aphte géant.

Fig. 3 : Aphtose miliaire.

• **Aphtose buccale récidivante (ABR) :** à l'inverse de l'aphte banal, la fréquence des poussées est d'au moins 3-6 par an, les aphtes peuvent être de différentes tailles et nombreux. Les sièges diffèrent d'une poussée à l'autre. L'ABR classique ou ABR idiopathique débute généralement chez l'enfant ou l'adulte jeune, fréquemment dans un contexte familial. Le terrain classique est la femme jeune, de niveau socio-culturel élevé, sans consommation tabagique. Les facteurs déclenchants potentiels sont les mêmes que ceux de l'aphte banal isolé.

3. Histologie

En cas de doute diagnostique, notamment en cas de forme clinique particulière ou d'absence de guérison en 3 semaines, une biopsie est réalisée à visée diagnostique et pour éliminer une pathologie tumorale. L'examen anatomopathologique de l'aphte montre une ulcération non spécifique avec une perte de substance, recouverte de fibrine. L'infiltrat inflammatoire est souvent dense, siégeant dans le chorion et constitué essentiellement de cellules mononuclées lymphocytaires (de type T) et, au contact de l'ulcération, plutôt de polynucléaires neutrophiles. Une vascularite leucocytoclasique ou lymphocytaire est parfois observée.

Diagnostics différentiels

Les diagnostics différentiels (***tableau I***) des aphtes sont nombreux, toute lésion de la muqueuse buccale étant souvent qualifiée d'aphte. Les aphtes se présentant sous différents aspects cliniques. Nous avons répertorié, pour plus de clarté, les diagnostics différentiels possibles selon ces formes cliniques. Par ailleurs, il nous paraît important de rappeler la différence entre une érosion et une ulcération : l'érosion est une perte de substance plus superficielle que l'ulcération car seul l'épithélium est touché. Il est cependant parfois difficile d'en faire cliniquement la distinction.

Revues générales

1. Diagnostics différentiels de l'aphte banal

>>> Ulcération traumatique : souvent entourée d'un bourrelet blanc. Le traumatisme répété (origine dentaire, prothèse, pathomimie…) doit être éliminé permettant ainsi la guérison en quelques jours (***fig. 4***).

>>> Ulcération neutropénique : sans halo inflammatoire (***fig. 5***). Elle survient pour une neutropénie inférieure à 1 000 polynucléaires neutrophiles par mm^3, quelle que soit sa cause (neutropénie infectieuse, médicamenteuse, secondaire à une hémopathie ou génétique de type neutropénie cyclique).

>>> Ulcération médicamenteuse : classiquement moins inflammatoire qu'un aphte (***fig. 6***). L'interrogatoire retrouve l'introduction d'un médicament potentiellement inducteur tel que nicorandil, anti-inflammatoire non stéroïdien, inhibiteur de mTOR, chimiothérapie ou immunosuppresseur, antihypertenseur… [2]. On peut noter que les chimiothérapies et immunosuppresseurs peuvent également être à l'origine d'ulcérations neutropéniques à cause de leur myélotoxicité.

Fig. 4 : Ulcération traumatique.

Fig. 5 : Ulcération neutropénique.

Fig. 6 : Ulcération médicamenteuse.

>>> Granulome à éosinophiles : le diagnostic est histologique, la localisation gingivale de l'ulcération et son caractère chronique doivent conduire à la biopsie.

>>> Ulcération tumorale et infectieuse : rarement de petite taille.

2. Diagnostics différentiels de l'aphte géant

>>> Ulcération tumorale (carcinome épidermoïde, lymphome…) : à évoquer devant toute ulcération chronique (***fig. 7***). La base est indurée, l'examen peut retrouver des lésions précancéreuses buccales, une adénopathie suspecte…

>>> Ulcération neutropénique : *cf. supra.*

>>> Maladie de Crohn : l'ulcération typique est vestibulaire et fissuraire (***fig. 8 et 9***).

>>> Ulcérations et érosions infectieuses : les agents responsables sont viraux (herpès, cytomégalovirus) mais également bactériens (tuberculose, syphilis) ou mycosiques (type histoplasmose) (***fig. 10***). Les ulcérations et érosions infectieuses surviennent dans un contexte d'immunodépression franche.

Fig. 7 : Carcinome épidermoïde.

Fig. 8 : Ulcération vestibulaire d'une maladie de Crohn.

Fig. 9 : Ulcérations aphtoïdes et fissuraires périanales d'une maladie de Crohn.

Fig. 10 : Chancre syphilitique.

>>> Sialométaplasie nécrosante : lorsque l'ulcération nécrotique n'est pas localisée sur sa zone de prédilection, le palais dur, le diagnostic est difficile.

>>> Vascularite systémique type Wegener ou autre vascularite.

3. Diagnostics différentiels de l'aphtose miliaire

Il s'agit essentiellement des érosions post-vésiculeuses d'origine virale :
– primo-infection herpétique : les érosions sont diffuses, touchant la gencive attachée et le versant sec des lèvres et la

Fig. 11 : Primo-infection HSV.

zone péribuccale (***fig. 11***). Cela permet de la différencier de l'aphtose miliaire qui épargne ces zones ;
– zona ;
– herpangine ;
– syndrome pieds-mains-bouche.

Le contexte, les signes généraux et les lésions cutanées permettent généralement de faire le diagnostic.

4. Diagnostics différentiels de l'aphtose buccale récidivante

Certaines ulcérations peuvent être également récidivantes, comme les ulcérations neutropéniques cycliques, les ulcérations médicamenteuses en cas de réintroduction du médicament (par exemple le méthotrexate), les ulcérations traumatiques ou les ulcérations des maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI). Malgré son caractère récidivant, l'ABR ne doit pas être confondue avec les pathologies érosives muqueuses et souvent cutanées évoluant fréquemment par poussées :

Fig. 12 : Lichen plan érosif lingual.

– herpès récurrent : c'est le diagnostic différentiel le plus fréquent et difficile de l'ABR car, dans ces 2 cas, la muqueuse est normale entre les poussées. Cependant, le caractère fixe de la récurrence doit faire évoquer l'herpès ;
– lichen plan érosif : la présence de lésions blanches en réseau oriente le diagnostic (***fig. 12***) ;
– maladies bulleuses auto-immunes de la jonction chorio-épithéliale (pemphigoïde des muqueuses) (***fig. 13***) ou intra-épithéliales (pemphigus) (***fig. 14***) ;
– érythème polymorphe post-herpétique ou idiopathique ;

Fig. 13 : Pemphigoïde des muqueuses : érosion de la gencive attachée.

Fig. 14 : Pemphigus vulgaire. Érosions labiales déchiquetées rouge sombre, recouvertes de fibrine. Atteinte du versant cutané également.

– lupus systémique ;
– les carences martiales, vitaminiques, en folates et vitamine B12, ou en zinc sont très régulièrement citées dans les causes d'aphtes [3]. Cependant, dans notre expérience, ces carences ne sont pas responsables d'aphtes typiques mais entraînent une atrophie, avec des plages dépapillées parfois érosives très douloureuses. Ces lésions, évoluant parfois par poussées, peuvent être confondues avec des aphtes.

Aphtes buccaux dans le cadre d'une maladie générale

L'aphte buccal peut être idiopathique, isolé ou récurrent dans l'ABR idiopathique, mais il peut aussi être une manifestation d'une pathologie extra-buccale, qu'il peut révéler. Certains éléments doivent être systématiquement recherchés à l'interrogatoire (***tableau II***) :

>>> La maladie de Behçet (MB) : c'est la maladie de système la plus fréquemment associée à une ABR, présente chez 98 % des patients. L'ABR peut précéder de plusieurs années les autres signes. Cela implique que tout clinicien doit penser à la MB devant une ABR. Des critères diagnostiques internationaux révisés en 2014 permettent d'établir le diagnostic avec une sensibilité de 95 % et une spécificité de 91 % (***tableau III***, ***fig. 15 et 16***) [4].

Éléments d'interrogatoire à rechercher	Maladies associées
• Éléments déclenchants (en particulier aliments) • Origine géographique • Antécédents personnels, en particulier : – aphtose génitale – pathologie ophtalmologique – pathologie neurologique – thrombose vasculaire – anomalies cutanées – douleurs abdominales – troubles du transit – infections à répétition • Facteurs de risque pour le VIH	• Maladie de Behçet • Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin • Maladie cœliaque • Polychondrite atrophiante • Maladies auto-inflammatoires • VIH

Tableau II : Démarche diagnostique. Maladies associées.

Revues générales

Fig. 15 : Maladie de Behçet — Aphte scrotal.

Fig. 16 : Maladie de Behçet — Pseudo-folliculite.

POINTS **FORTS**

- Le diagnostic d'aphte banal repose sur l'interrogatoire et l'examen clinique.
- Tout "aphte" chronique nécessite une biopsie, en particulier pour éliminer une ulcération tumorale.
- L'aphtose buccale récidivante doit faire rechercher une pathologie sous-jacente, notamment une maladie de Behçet.
- Un traitement général à visée préventive peut être proposé en cas d'ABR mal soulagée par les traitements locaux symptomatiques.

>>> Les maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI) : la majorité des études sur les signes extra-digestifs des MICI retrouvent une fréquence accrue d'ABR (3 à 17 %), au cours de la maladie de Crohn surtout, qui peut précéder l'apparition des autres signes cliniques. Il n'est pas rare que l'ABR soit concomitante avec des ulcérations chroniques buccales granulomateuses plus spécifiques [5].

>>> La maladie cœliaque : selon les études, la présence d'aphtes buccaux est fréquemment retrouvée (jusqu'à 40 % des patients) [6].

Signe clinique	Nombre de points
Aphtes buccaux récidivants > 4/an	2
Aphtes génitaux récidivants	2
Atteinte ophtalmologique : – uvéite antérieure ou postérieure – vascularite rétinienne	2
Lésions cutanées : – érythème noueux – lésions papulo-pustuleuses ou nodules acnéiformes (en dehors de la puberté ou d'une prise de corticoïdes)	1
Lésions vasculaires : – thromboses veineuses ou artérielles – anévrismes	1
Atteinte du système nerveux central	1
Test pathergique positif	1

Tableau III : Critères internationaux pour la maladie de Behçet. Score ≥ 4 : diagnostic de maladie de Behçet après exclusion des autres diagnostics.

>>> La polychondrite atrophiante : la fréquence de l'ABR est évaluée à 10 %, elle peut être inaugurale. Lorsque l'aphtose est bipolaire, certains auteurs utilisent l'acronyme syndrome MAGIC (*Mouth And Genital ulcers with Inflamed Cartilage*), qui serait une forme de chevauchement avec la maladie de Behçet [7].

>>> Le VIH : l'ABR semble plus fréquente chez les patients infectés. Le VIH est également responsable d'érosions lors de la primo-infection, d'ulcérations infectieuses…

>>> Les maladies auto-inflammatoires : le PFAPA (*Periodic Fever, Aphthous stomatitis, Pharyngitis, Adenitis*) survient chez le petit enfant avec une fièvre périodique, accompagnée d'une pharyngite et d'adénopathies cervicales. La maladie périodique peut être évoquée en cas de fièvre récurrente chez un sujet du pourtour méditerranéen avec des manifestations abdominales, cutanées et des arthromyalgies. Enfin, les cryopyrinopathies se manifestent par de la fièvre, des éruptions urticariennes, notamment au froid, des arthromyalgies et parfois des atteintes ORL ou ophtalmologiques [1].

Bilan biologique

Il n'est théoriquement pas indispensable en cas d'aphtose typique.

Cependant, un bilan minimal est réalisé pour écarter certains diagnostics différentiels, éventuellement élargi en fonction du contexte. Une numération formule sanguine permet de rechercher une neutropénie. Elle peut être réalisée au moment des poussées de lésions pour éliminer une neutropénie cyclique. Une sérologie VIH est également demandée. Les dosages de fer sérique, folates, vitamine B12 et zinc font partie du bilan, notamment lorsque le patient est vu entre les poussées et que le diagnostic clinique ne peut être posé avec certitude.

Prise en charge thérapeutique de l'aphtose

La stratégie thérapeutique consiste à proposer la suppression des facteurs favorisants et des traitements locaux pour soulager la douleur. En cas d'échec et d'atteinte de la qualité de vie, un traitement par voie générale par colchicine peut être prescrit et, si celui-ci est insuffisant, un traitement par thalidomide ou anti-TNF en fonction du profil du patient [8, 9].

1. Suppression des facteurs favorisants

Dans tous les cas, la suppression des facteurs favorisants est recommandée :
– éviction des aliments déclenchants ;
– soins dentaires pour minimiser les facteurs bactériens et traumatiques ;
– traitement de la pathologie sous-jacente éventuelle.

2. Soins locaux

Leur but est de diminuer les symptômes :
– anesthésique de contact : lidocaïne ;
– dermocorticoïdes en application locale 3 fois/j (une préparation magistrale type Diprolène-Orabase permet d'en augmenter l'adhérence) ou en bains de bouche si les lésions sont diffuses (Célestène dispersible, Solupred effervescent) ;
– bains de bouche à l'aspirine (1 g dilué, 3 fois/j) ;
– le sucralfate en application locale nous paraît peu utile dans notre pratique [10].

3. Traitements généraux

• *Traitements de la poussée*

En cas de poussée invalidante, des antalgiques généraux sont utiles. Une corticothérapie générale (prednisone ½ mg/kg pendant 5 jours) peut être proposée très ponctuellement mais ne doit pas être un traitement de l'ABR pour laquelle un traitement préventif doit être proposé si nécessaire [11]. Plus rarement, un traitement ponctuel par thalidomide peut être prescrit pour accélérer la guérison d'un aphte géant.

• *Traitements préventifs (dans l'ABR ou les maladies de système)*

Ce sont des traitements suspensifs :
– le traitement préventif de première intention est la colchicine (0,5 à 2 mg/j) : il permet une diminution des récurrences dans 60 % des cas environ [12] ;
– en seconde intention, un traitement par thalidomide peut être proposé. La posologie initiale est de l'ordre de 50 mg/j, diminuée ensuite jusqu'à la dose minimale efficace. Son efficacité est excellente mais son utilisation limitée par la prescription hospitalière obligatoire (tératogénicité majeure) et les effets secondaires altérant la qualité de vie comme la somnolence ou, plus sévères, les neuropathies ou thromboses [13] ;
– les anti-TNF (étanercept, adalimumab ou infliximab) ont également montré une efficacité de 40 à 66 % selon les études dans l'ABR idiopathique, au cours de la maladie de Behçet ou des MICI. Là encore, la balance bénéfice/risque doit être évaluée, et son intérêt dans le traitement de la maladie sous-jacente pris en compte (maladie de Behçet, MICI, maladie auto-inflammatoire) [14] ;
– d'autres traitements (interféron α, vitamine B12, pentoxifylline, dapsone, doxycycline) ont montré leur efficacité dans des études, contrôlées ou non, mais leur intérêt n'a pas été clairement confirmé dans notre pratique ou dans d'autres études [1, 8, 9] ;
– plus récemment, des publications ont rapporté l'intérêt de l'aprémilast, médicament dont l'AMM est restreinte actuellement au psoriasis et au rhumatisme psoriasique : une étude contrôlée a montré une réduction de 80 % des aphtes dans la MB et une efficacité a été rapportée de façon anecdotique dans l'ABR idiopathique [15, 16]. L'intérêt dans cette dernière indication nécessiterait une étude contrôlée.

Conclusion

Le diagnostic d'aphtose buccale est le résultat d'un interrogatoire orienté et d'une bonne analyse clinique permettant habituellement de reconnaître les formes cliniques et d'éliminer les diagnostics différentiels. Au moindre doute, une analyse histologique s'impose. Des arguments pour une pathologie sous-jacente doivent être recherchés à l'interrogatoire. Dans les ABR, le traitement local peut être insuffisant. Les traitements généraux seront prescrits selon une stratégie thérapeutique tenant compte de la pathologie sous-jacente éventuelle, de la gravité de l'aphtose et de la tolérance au traitement. La place de l'aprémilast dans cette stratégie reste à définir.

BIBLIOGRAPHIE

1. Weber P, Pascal F. Aphtes et aphtoses. EMC - Traité de Médecine. 2017:1-7.
2. Teoh L, Moses G, McCullough MJ. A review and guide to drug-associated oral adverse effects-Oral mucosal and lichenoid reactions. Part 2. *J Oral Pathol Med*, 2019;48:637-646.
3. Lopez-Jornet P, Camacho-Alonso F, Martos N. Hematological study of patients with aphthous stomatitis. *Int J Dermatol*, 2014;53:159-163.
4. 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

Revues générales

the new criteria. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2014;28:338-347.

5. Lankarani KB, Sivandzadeh GR, Hassanpour S. Oral manifestation in inflammatory bowel disease: a review. *World J Gastroenterol*, 2013;19: 8571-8579.
6. Cheng J, Malahias T, Brar P *et al.* The association between celiac disease, dental enamel defects, and aphthous ulcers in a United States cohort. *J Clin Gastroenterol*, 2010;44:191-194.
7. Francès C, el Rassi R, Laporte JL *et al.* Dermatologic manifestations of relapsing polychondritis. A study of 200 cases at a single center. *Medicine* (Baltimore), 2001;80:173-179.
8. Brocklehurst P, Tickle M, Glenny AM *et al.* Systemic interventions for recurrent aphthous stomatitis (mouth ulcers). C*ochrane Database Syst Rev*, 2012;(9):CD005411.
9. Taylor J, Glenny AM, Walsh T *et al.* Interventions for the management of oral ulcers in Behçet's disease. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014; (9):CD011018.
10. Alpsoy E, Er H, Durusoy C, Yilmaz E. The use of sucralfate suspension in the treatment of oral and genital ulceration of Behçet disease: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Arch Dermatol*, 1999;135:529-532.
11. Viguier M, Fouere S, Pascal F *et al.* [Herpetiform ulceration: 5 cases]. *Ann Dermatol Venereol*, 2000;127:707-710.
12. Fontes V, Machet L, Huttenberger B *et al.* [Recurrent aphthous stomatitis: treatment with colchicine. An open trial of 54 cases]. *Ann Dermatol Venereol*, 2002;129:1365-1369.
13. Hello M, Barbarot S, Bastuji-Garin S *et al.* Use of thalidomide for severe recurrent aphthous stomatitis: a multicenter cohort analysis. *Medicine* (Baltimore), 2010;89:176-182.
14. Tanida S, Inoue N, Kobayashi K *et al.* Adalimumab for the treatment of Japanese patients with intestinal Behçet's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2015;13:940-948.
15. 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.
16. Schibler F, Heidemeyer K, Klötgen HW *et al.* Apremilast for treatment of recalcitrant aphthous stomatitis. *JAAD Case Rep*, 2017;3:410-411.

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