

UNIVERSITE MOHAMMED V - RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT-

ANNEE: 2018

THESE N°: 33

**APHTES : ETIOLOGIES, MALADIES INFLAMMATOIRES
ASSOCIEES, TRAITEMENT ET CONSEILS A L'OFFICINE**

THESE

Présentée et soutenue publiquement le

PAR

Mlle. Kaoutar ZENATI
Née le 21 Janvier 1993 à Tanger

Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie

MOTS CLES : Aphte – Etiologie – Pathologie – Traitement – Prévention.

JURY

Mr. M. ZOUHDI Professeur de Microbiologie	PRESIDENT
Mr. Y. SEKHSOKH Professeur de Microbiologie	RAPPORTEUR
Mme. S. EL HAMZAoui Professeur de Microbiologie	JUGES
Mme. M. NAZIH Professeur de d'Hématologie Biologique	
Mme. S. TELLAL Professeur de Biochimie	

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا
إنك أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31



UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI



ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. Mohamed KARRA

1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS

**ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne – **Clinique Royale**
Anesthésie -Réanimation
pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENSAID Younes

Pathologie Chirurgicale

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. CHAHED OUZZANI Houria
Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYAOUI Mohamed

Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. CHAD Bouziane
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne – **Doyen de la FMPR**
Pathologie Chirurgicale
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. TAZI Saoud Anas

Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation – **Doyen de la FMPO**
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – **Dir. du Centre National PV**
Chimie thérapeutique **V.D à la pharmacie+Dir du CEDOC**

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale V.D Aff. Acad. et Estud
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique



Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAoui Lalla Ouafae
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAoui Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAoui Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*

Endocrinologie et Maladies Métaboliques **Doyen de la FMPA**

Gynécologie Obstétrique
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - **Directeur HMI Med V**
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie



Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Pédiatrie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*

Gastro-Entérologie
Neurologie – **Doyen de la FMP Abulcassis**
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie
Cardiologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. ISMAILI Hassane*
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Traumatologie Orthopédie- **Dir. Hop. Av. Marr.**
Anesthésie-Réanimation **Inspecteur du SSM**
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne



Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MAHASSINI Najat

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie **Directeur Hop. Chekikh Zaied**
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anatomie Pathologique

Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSI Sidi Mourad*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABBAJ Saad
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MAHASSIN Fattouma*
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*

Pédiatrie
Neurologie

ORL

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie **Directeur. Hop.d'Enfants**
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie **Directeur Hôpital Ibn Sina**
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie



Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Psychiatrie

Pr. CHOHO Abdelkrim *
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. IKEN Ali
 Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. LAGHMARI Mina
 Pr. MABROUK Hfid*
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RACHID Khalid *
 Pr. RAISS Mohamed
 Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 Pr. RHOU Hakima
 Pr. SIAH Samir *
 Pr. THIMOU Amal
 Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
 Pr. AMRANI Mariam
 Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 Pr. BENKIRANE Ahmed*
 Pr. BOUGHALEM Mohamed*
 Pr. BOULAADAS Malik
 Pr. BOURAZZA Ahmed*
 Pr. CHAGAR Belkacem*
 Pr. CHERRADI Nadia
 Pr. EL FENNI Jamal*
 Pr. EL HANCHI ZAKI
 Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
 Pr. HACHI Hafid
 Pr. JABOUIRIK Fatima
 Pr. KHARMAZ Mohamed
 Pr. MOUGHIL Said
 Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
 Pr. TARIB Abdelilah*
 Pr. TIJAMI Fouad
 Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
 Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
 Pr. ALLALI Fadoua
 Pr. AMAZOUZI Abdellah
 Pr. AZIZ Nouredine*
 Pr. BAHIRI Rachid
 Pr. BARKAT Amina

Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Dermatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumophtisiologie
 Néphrologie
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale
 Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Chirurgie Générale
 Rhumatologie
 Ophtalmologie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Pédiatrie



Pr. BENYASS Aatif
 Pr. BERNOUSSI Abdelghani
 Pr. DOUDOUH Abderrahim*
 Pr. EL HAMZAoui Sakina*
 Pr. HAJJI Leila
 Pr. HESSISSEN Leila
 Pr. JIDAL Mohamed*
 Pr. LAAROUSSI Mohamed
 Pr. LYAGOUBI Mohammed
 Pr. NIAMANE Radouane*
 Pr. RAGALA Abdelhak
 Pr. SBIHI Souad
 Pr. ZERAIDI Najia

Cardiologie
 Ophtalmologie
 Biophysique
 Microbiologie
 Cardiologie (mise en disponibilité)
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Parasitologie
 Rhumatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Histo-Embryologie Cytogénétique
 Gynécologie Obstétrique

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Anesthésie Réanimation

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
 Pr. AKJOUJ Saïd*
 Pr. BELMEKKI Abdelkader*
 Pr. BENCHEIKH Razika
 Pr. BIYI Abdelhamid*
 Pr. BOUHAFFS Mohamed El Amine
 Pr. BOULAHYA Abdellatif*
 Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
 Pr. DOGHMI Nawal
 Pr. FELLAT Ibtissam
 Pr. FAROUDY Mamoun
 Pr. HARMOUCHE Hicham
 Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
 Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
 Pr. JROUNDI Laila
 Pr. KARMOUNI Tariq
 Pr. KILI Amina
 Pr. KISRA Hassan
 Pr. KISRA Mounir
 Pr. LAATIRIS Abdelkader*
 Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 Pr. MANSOURI Hamid*
 Pr. OUANASS Abderrazzak
 Pr. SAFI Soumaya*
 Pr. SEKKAT Fatima Zahra
 Pr. SOUALHI Mouna
 Pr. TELLAL Saïda*
 Pr. ZAHRAOUI Rachida

Rhumatologie
 Radiologie
 Hématologie
 O.R.L
 Biophysique
 Chirurgie - Pédiatrique
 Chirurgie Cardio – Vasculaire
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Pharmacie Galénique
 Parasitologie
 Radiothérapie
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Psychiatrie
 Pneumo – Phtisiologie
 Biochimie
 Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
 Pr. ACHACHI Leila
 Pr. ACHOUR Abdessamad*

Réanimation médicale
 Pneumo phtisiologie
 Chirurgie générale



Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
 Pr. AMHAJJI Larbi*
 Pr. AOUI Sarra
 Pr. BAITE Abdelouahed*
 Pr. BALOUCH Lhousaine*
 Pr. BENZIANE Hamid*
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 Pr. CHARKAOUI Naoual*
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
 Pr. ELABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GHARIB Noureddine
 Pr. HADADI Khalid*
 Pr. ICHOU Mohamed*
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
 Pr. LOUZI Lhoussain*
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed*
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MRABET Mustapha*
 Pr. MRANI Saad*
 Pr. OUZZIF Ez zohra*
 Pr. RABHI Monsef*
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine*
 Pr. SIFAT Hassan*
 Pr. TABERKANET Mustafa*
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour*
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
 Pr TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Chirurgie cardio vasculaire
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Anesthésie réanimation **Directeur ERSM**
 Biochimie-chimie
 Pharmacie clinique
 Ophtalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Anesthésie réanimation
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologie
 Médecine préventive santé publique et hygiène
 Virologie
 Biochimie-chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie



Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale

Pr. ABOUZAHIR Ali*
 Pr. AGDR Aomar*
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
 Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
 Pr. AKHADDAR Ali*
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. L'KASSIMI Hachemi*
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. BOUAITY Brahim*
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram

Médecine interne
 Pédiatre
 Chirurgie Générale
 Neurologie
 Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie orthopédique
 Hématologie biologique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Microbiologie **Directeur Hôpital My Ismail**
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-phtisiologie



Anesthésie réanimation
 Médecine interne
 Physiologie
 ORL
 Microbiologie
 Médecine aéronautique
 Biochimie chimie
 Radiologie
 Chirurgie pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Urologie
 Gastro entérologie

Pr. LAMALMI Najat
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. NAZIH Mouna*
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anatomie pathologique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie générale
 Hématologie
 Anatomie pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
 Pr. ABOUELALAA Khalil*
 Pr. BELAIZI Mohamed*
 Pr. BENCHEBBA Driss*
 Pr. DRISSI Mohamed*
 Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
 Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
 Pr. EL OUAZZANI Hanane*
 Pr. ER-RAJI Mounir
 Pr. JAHID Ahmed
 Pr. MEHSSANI Jamal*
 Pr. RAISSOUNI Maha*

Chirurgie Pédiatrique
 Anesthésie Réanimation
 Psychiatrie
 Traumatologie Orthopédique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Médecine Interne
 Pneumophtisiologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie pathologique
 Psychiatrie
 Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir
 Pr. AIT EL CADI Mina
 Pr. AMRANI HANCHI Laila
 Pr. AMOUR Mourad
 Pr. AWAB Almahdi
 Pr. BELAYACHI Jihane
 Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
 Pr. BENCHEKROUN Laila
 Pr. BENKIRANE Souad
 Pr. BENNANA Ahmed*
 0.
 Pr. BENSGHIR Mustapha*
 Pr. BENYAHIA Mohammed*
 Pr. BOUATIA Mustapha
 Pr. BOUABID Ahmed Salim*
 Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
 Pr. CHAIB Ali*
 Pr. DENDANE Tarek
 Pr. DINI Nouzha*
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
 Pr. ELFATEMI Nizare
 Pr. EL GUERROUJ Hasnae
 Pr. EL HARTI Jaouad
 Pr. EL JOUDI Rachid*
 Pr. EL KABABRI Maria
 Pr. EL KHANNOUSSI Basma

Pharmacologie – Chimie
 Toxicologie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Réanimation Médicale
 Anesthésie Réanimation
 Biochimie-Chimie
 Hématologie
 Informatique Pharmaceutique

Anesthésie Réanimation
 Néphrologie
 Chimie Analytique
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie
 Cardiologie
 Réanimation Médicale
 Pédiatrie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Neuro-Chirurgie
 Médecine Nucléaire
 Chimie Thérapeutique
 Toxicologie
 Pédiatrie
 Anatomie Pathologie



Pr. EL KHLOUFI Samir
 Pr. EL KORAICHI Alae
 Pr. EN-NOUALI Hassane*
 Pr. ERRGUIG Laila
 Pr. FIKRI Meryim
 Pr. GHFIR Imade
 Pr. IMANE Zineb
 Pr. IRAQI Hind
 Pr. KABBAJ Hakima
 Pr. KADIRI Mohamed*
 Pr. LATIB Rachida
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr. MEDDAH Bouchra
 Pr. MELHAOUI Adyl
 Pr. MRABTI Hind
 Pr. NEJJARI Rachid
 Pr. OUBEJJA Houda
 Pr. OUKABLI Mohamed*
 Pr. RAHALI Younes
 Pr. RATBI Ilham
 Pr. RAHMANI Mounia
 Pr. REDA Karim*
 Pr. REGRAGUI Wafa
 Pr. RKAIN Hanan
 Pr. ROSTOM Samira
 Pr. ROUAS Lamiaa
 Pr. ROUIBAA Fedoua*
 Pr. SALIHOUN Mouna
 Pr. SAYAH Rochde
 Pr. SEDDIK Hassan*
 Pr. ZERHOUNI Hicham
 Pr. ZINE Ali*

Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Physiologie
 Radiologie
 Médecine Nucléaire
 Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*
 Pr. GHOUNDALE Omar*
 Pr. ZYANI Mohammad*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Urologie
 Médecine Interne

***Enseignants Militaires**

MARS 2014

ACHIR ABDELLAH
 BENCHAKROUN MOHAMMED
 BOUCHIKH MOHAMMED

Chirurgie Thoracique
 Traumatologie- Orthopédie
 Chirurgie Thoracique



EL KABBAJ DRISS
 EL MACHTANI IDRISSE SAMIRA
 HARDIZI HOUYAM
 HASSANI AMALE
 HERRAK LAILA
 JANANE ABDELLA TIF
 JEAIDI ANASS
 KOUACH JAOUAD
 LEMNOUER ABDELHAY
 MAKRAM SANAA
 OULAHYANE RACHID
 RHISSASSI MOHAMED JMFAR
 SABRY MOHAMED
 SEKKACH YOUSSEF
 TAZL MOUKBA. :LA.KLA.

Néphrologie
 Biochimie-Chimie
 Histologie- Embryologie-Cytogénétique
 Pédiatrie
 Pneumologie
 Urologie
 Hématologie Biologique
 Gynécologie-Obstétrique
 Microbiologie
 Pharmacologie
 Chirurgie Pédiatrique
 CCV
 Cardiologie
 Médecine Interne
 Gynécologie-Obstétrique

***Enseignants Militaires**

DECEMBRE 2014

ABILKACEM RACHID'
 AIT BOUGHIMA FADILA
 BEKKALI HICHAM
 BENAZZOU SALMA
 BOUABDELLAH MOUNYA
 BOUCHRIK MOURAD
 DERRAJI SOUFIANE
 DOBLALI TAOUFIK
 EL AYOUBI EL IDRISSE ALI
 EL GHADBANE ABDEDAIM HATIM
 EL MARJANY MOHAMMED
 FEJJAL NAWFAL
 JAHIDI MOHAMED
 LAKHAL ZOUHAIR
 OUDGHIRI NEZHA
 Rami Mohamed
 SABIR MARIA
 SBAI IDRISSE KARIM

Pédiatrie
 Médecine Légale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Maxillo-Faciale
 Biochimie-Chimie
 Parasitologie
 Pharmacie Clinique
 Microbiologie
 Anatomie
 Anesthésie-Réanimation
 Radiothérapie
 Chirurgie Réparatrice et Plastique
 O.R.L
 Cardiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Pédiatrique
 Psychiatrie
 Médecine préventive, santé publique et Hyg.

***Enseignants Militaires**

AOUT 2015

Meziane meryem
 Tahri latifa

Dermatologie
 Rhumatologie



JANVIER 2016

BENKABBOU AMINE
EL ASRI FOUAD
ERRAMI NOUREDDINE
NITASSI SOPHIA

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia
Pr. ALAMI OUHABI Naima
Pr. ALAOUI KATIM
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
Pr. ANSAR M'hammed
Pr. BOUHOUCHE Ahmed
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
Pr. BOURJOUANE Mohamed
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia
Pr. DAKKA Taoufiq
Pr. DRAOUI Mustapha
Pr. EL GUESSABI Lahcen
Pr. ETTAIB Abdelkader
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes
Pr. HAMZAOUI Laila
Pr. HMAMOUCHE Mohamed
Pr. IBRAHIMI Azeddine
Pr. KHANFRI Jamal Eddine
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISI Med
Pr. REDHA Ahlam
Pr. TOUATI Driss
Pr. ZAHIDI Ahmed
Pr. ZELLOU Amina

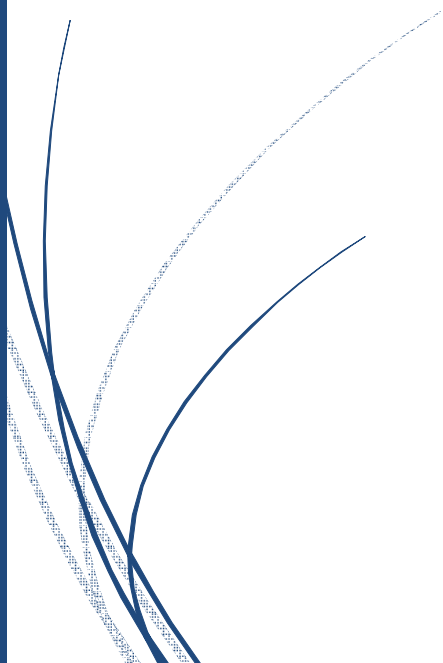
Physiologie
Biochimie – chimie
Pharmacologie
Histologie-Embryologie
Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Génétique Humaine
Applications Pharmaceutiques
Microbiologie
Biochimie – chimie
Physiologie
Chimie Analytique
Pharmacognosie
Zootechnie
Pharmacologie
Biophysique
Chimie Organique
Biologie moléculaire
Biologie
Chimie Organique
Chimie
Pharmacognosie
Pharmacologie
Chimie Organique

*Mise à jour le 14/12/2016 par le
Service des Ressources Humaines*





Dédicaces



Je dédie cette thèse en premier temps :

A ma très chère mère :

*Tu représentes pour moi le symbole de la bonté par excellence,
la source de tendresse et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de
m'encourager et de prier pour moi.*

*Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours
pour mener à bien mes études.*

*Tu m'as accompagné tout au long de ma vie, soutenue
et supportée dans les bons et mauvais moments, tu as fait de moi ce que
je suis aujourd'hui, j'espère être digne de ce que tu m'as enseigné
et te rendre fière*

*Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer
ce que tu mérites pour tous les sacrifices que tu n'as cessé de me donner
depuis ma naissance, durant mon enfance et même à l'âge adulte.
Tu as fait plus qu'une mère puisse faire pour que ces enfants suivent le
bon chemin dans leur vie et leurs études.*

*Je te dédie ce travail en témoignage de mon profond amour.
Puisse Dieu, le tout puissant, te préserver et t'accorder santé,
longue vie et bonheur.*

A mon très cher père :

*Tu es pour moi l'homme idéal, l'exemple que j'admire,
pour toutes les peines et les sacrifices que tu as consentis
pour mon éducation et ma formation.*

*Tu as toujours été là pour moi, tu as su m'écouter, me conseiller,
apaiser mes craintes dans les moments de doute, effacer
mes larmes et me donner le sourire dans les moments de peine.*

*Tu m'as appris tant de choses et j'aime cette complicité et cette bonne
entente que nous partageons. Cette confiance et cet amour que tu me
portes me rendent plus forte chaque jour. Je tiens à te remercier
d'être comme tu es car malgré les difficultés rencontrées,
tu as su garder la tête haute et n'a jamais baissé les bras.*

*Ce travail ne saurait exprimer mon amour filial, mon respect
et ma profonde reconnaissance.*

*Que ce modeste travail soit l'exaucement de tes vœux tant formulés,
le fruit de vos innombrables sacrifices,
bien que je ne t'en acquitterai jamais assez.*

Que Dieu te protège et t'accorde santé, longue vie et bonheur.

*A ma chère sœur Houda ZENATI
et son époux Adil CHARBI :*

*Votre soutien, votre amour et vos encouragements
ont été pour moi d'un grand réconfort.*

*J'exprime toute ma reconnaissance et gratitude à ces
deux personnes qui comptent énormément pour moi.*

*Veillez trouver dans ce travail, l'expression de mon
amour et mon affection indéfectible.*

*Qu'ALLAH vous protège et vous accorde santé, bonheur
et Prospérité et vous garde Haitam CHARBI votre fruit d'amour*

A mes deux très chère Hanae ZENATI

et dina ZENATI :

*Hanae la douce, au cœur si grand, Dina la prune
de mes yeux, Mes deux confidentes, conseillères, et mes sœurs ;
qui m'ont assisté dans les moments difficiles et m'ont pris doucement
par la main pour traverser ensemble des épreuves pénibles...
En témoignage de mon affection fraternelle, de ma profonde tendresse
et reconnaissance, je vous souhaite une vie pleine de bonheur et de
succès et que Dieu, le tout puissant, vous protège et vous garde.*

À la mémoire de ma grande mère :

J'aurais tant aimé que tu sois là durant ce grand jour.

*Que Dieu ait ton âme dans sa sainte
Miséricorde.*

À mes chers oncles, et à mes chers cousins cousines,

*À tous les membres de ma famille,
petits et grands :*

*Veillez trouver dans ce travail l'expression de mon respect
le plus profond et mon affection la plus sincère.*

À mes amis de toujours :

Soukaina, Soukaina , Chirine, Yasmine, Mehdi, Soufiane,

Younes, Mohamed ...

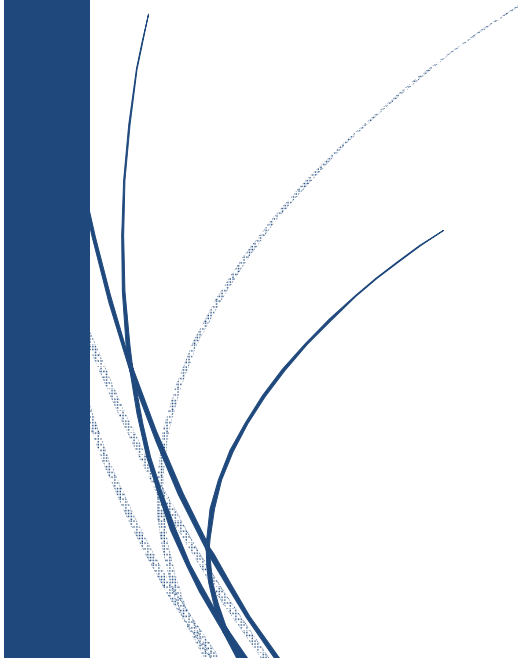
En souvenir de notre sincère et profonde amitié et des moments agréables que nous avons passés ensemble. Veuillez trouver dans ce travail l'expression de mon respect le plus profond et mon affection la plus sincère.

À toute personne qui a contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail

À tous ceux à qui je pense et que j'ai omis de citer.



Remerciements



*A notre maître et Président de thèse
Monsieur le professeur Mimoun ZOUMDI :
professeur de Microbiologie.*

*Vous avez bien voulu nous faire honneur en acceptant
de présider le Jury de cette thèse.*

*Vos qualités humaines et professionnelles sont pour
nous un exemple à suivre.*

*Soyez assuré de notre vive reconnaissance et de notre
profond respect.*

*Vous êtes et vous serez pour nous l'exemple de rigueur
et de droiture dans l'exercice de la profession.*

*Veuillez, cher Maître, trouvé dans ce modeste
travail l'expression de notre haute considération,
de notre sincère reconnaissance et de notre profond respect.*

A notre maître et Rapporteur de thèse
Monsieur le professeur Yassine SEKHSOKH
Professeur de Microbiologie

*Nous vous remercions pour la gentillesse et la spontanéité avec
lesquelles vous avez bien voulu diriger ce travail.*

*Nous avons eu le grand plaisir de travailler sous votre direction,
et avons trouvé auprès de vous le conseiller et le guide qui nous a reçus
en toute circonstance avec sympathie, sourire et bienveillance. Votre
compétence professionnelle incontestable ainsi que vos qualités
humaines vous valent l'admiration et le respect de tous.*

*Vous nous avez toujours réservé le meilleur accueil, malgré vos
obligations professionnelles.*

*Vos encouragements inlassables, votre amabilité,
votre gentillesse est d'une immense inspiration.*

*Nous saisissons cette occasion pour vous exprimer notre profonde
gratitude tout en vous témoignant notre respect.*

*A notre maître et juge de thèse
Madame Sakina EL HAMZAOUI:
Professeur de Microbiologie*

*C'est pour nous un grand honneur de vous voir siéger dans notre jury.
Vous avez accepté avec grande amabilité de juger cette thèse.
Cet honneur nous touche infiniment et nous tenons
à vous exprimer nos sincères remerciements
et notre profond respect.*

A notre maître et juge de thèse :

Madame mona NAZIH :

Professeur d'Hématologie

*Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en
acceptant de juger ce travail.*

*Veillez accepter, maîtresse, l'expression
de notre profond respect et de notre reconnaissance.*

*A notre maître et juge de thèse
Madame le professeur saida TELLAL
Professeur De BIOCHIMIE*

*C'est pour nous un immense plaisir de vous
voir siéger parmi le jury de notre thèse.*

*Nous avons toujours été impressionné par vos qualités
humaines et professionnelles.*

*Veillez agréer, cher maître, nos dévouements
et notre éternelle reconnaissance.*

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Aphtes sur les lèvres	4
Figure 2: Schéma de la muqueuse buccale	6
Figure 3: Histopathologie d'un aphte.....	7
Figure 4: Anatomie de la cavité buccale.....	8
Figure 5: Aphte sur la langue.....	9
Figure 6: Aphte sur la gencive	10
Figure 7: Aphte sur les lèvres	10
Figure 8 : Aphte vulgaire.....	12
Figure 9 : Aphtose mineure	13
Figure 10 : Aphtose majeure.....	14
Figure 11 : Aphtose herpétiforme	15
Figure 12 : Hypothèse sur l'étiologie des aphtes	19
Figure 13 : Réponse immunologique dans l'ABR.....	27
Figure 14 : Rôle du tabac dans l'ABR	31
Figure 15 : Cicatrices d'aphtes linguaux dans une maladie de Behçet	39
Figure 16 : Atteinte oculaire dans une maladie de Behçet.....	41
Figure 17 : Modèle hypothétique de la pathogénèse de la maladie de Behçet.....	43
Figure 18 : Ulcération traumatique de la langue	53
Figure 19 : Maladie de Riga Fede.	54
Figure 20 : Primo infection herpétique.....	55
Figure 21 : Herpès buccal récidivant.....	56
Figure 22 : Herpangine.....	57
Figure 23 : syndrome pied-main-bouche	58
Figure 24 : La varicelle.....	59
Figure 25 : Eruption zostérienne sur la langue.....	60
Figure 26 : Syphilis secondaire	62
Figure 27 : Erythème polymorphe	62

Figure 28 : Maladie de Steven Johnson.....	63
Figure 29 : Carcinome épidermoïde ulcéré.....	64
Figure 30 : Lichen plan érosif de la face dorsale de la langue	65
Figure 31 : Diagnostic d'une aphtose.....	66

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I: Formes d'aphtose buccale récidivante.....	15
Tableau II : Signes endo-buccaux en cas de carences vitaminiques.	34
Tableau III : Pathologies à rechercher face à une aphtose récidivante.	49
Tableau IV : Traitements locaux.....	72
Tableau V : Traitements systémiques.	77
Tableau VI : Souches homéopathiques disponibles en officine pour améliorer la guérison d'un aphte	79

LISTE DES ABREVIATIONS :

ABR	: Aphotose buccale récidivante
ACTH	: Adréno Cortico Trophic Hormone
ADN	: Acide DésoxyriboNucléique
AINS	: Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens
AM	: Acidurie Mévalonique
AOMI	: Artériopathies Oblitérantes des Membranes Inférieurs
ARNm	: Acide Ribonucléique Messenger
CD	: Cellule Dendritique
CMHI	: Complexe Majeur d'Histocompatibilité de type I
CMHII	: Complexe Majeur d'Histocompatibilité de type II
CMV	: <i>CytoMegaloVirus</i>
EBV	: <i>Epstein-Barr Virus</i>
FMLP	: N-Formylmethionyl-Leucyl-Phenylalanine
FTA	: Fluorescent Treponemal Antibody
GH	: Growth Hormone
GMPc	: Guanosine MonoPhosphate Cyclique
GTP	: Guanosine TriPhosphate
HHV-8	: <i>Human HerpesVirus-8</i>
HLA	: Human Leucocyte Antigens
HPV	: <i>Human Papilloma Virus</i>
HSP	: Heat Shock Proteins
HSV	: <i>Herpès Simplex Virus</i>
IFN	: Interféron
IgE	: ImmunoGlobuline E
IgG	: ImmunoGlobuline G
IgM	: ImmunoGlobuline M
IL	: InterLeukine
J-C	: Jésus Christ

LB	: Lymphocytes B
LED	: Lupus Erythémateux Disséminé
LGL	: Large Granular Lymphocyte
LSS	: Lauryl Sulfate de Sodium
LT	: Lymphocytes T
MAGIC syndrome	: Mouth And Genital ulcers with Inflamed Cartilages
MAI	: Maladie Auto-Inflammatoire
MALT	: Mucosa-Associated Lymphoid Tissue
MBL	: Mannose Binding Lectin
MC	: Maladie de Crohn
MICI	: Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin
MVK	: Mévalonate Kinase
NFκB	: Nuclear Factor-Kappa B
NK	: Natural Killer
NOS	: Oxyde Nitrique Synthase
PAMP	: Pathogen Associated Molecular Patterns
PFAPA	: Periodic Fever Aphthous stomatitis Pharyngitis Adenitis
PN	: Polynucléaire Neutrophile
PRR	: Pattern Recognition Receptors
RCH	: RectoColite Hémorragique
TCZ	: Tocilizumab
TGFβ	: Transforming Growth Factor Beta
TNF	: Tumor Necrosis Factor
TPHA	: Treponema Pallidum Hemagglutinations Assay
VDRL	: Venereal Disease Research Laboratory
VIH	: Virus de l'Immunodéficience Humaine
VZV	: <i>Virus Varicelle Zona</i>

SOMMAIRE

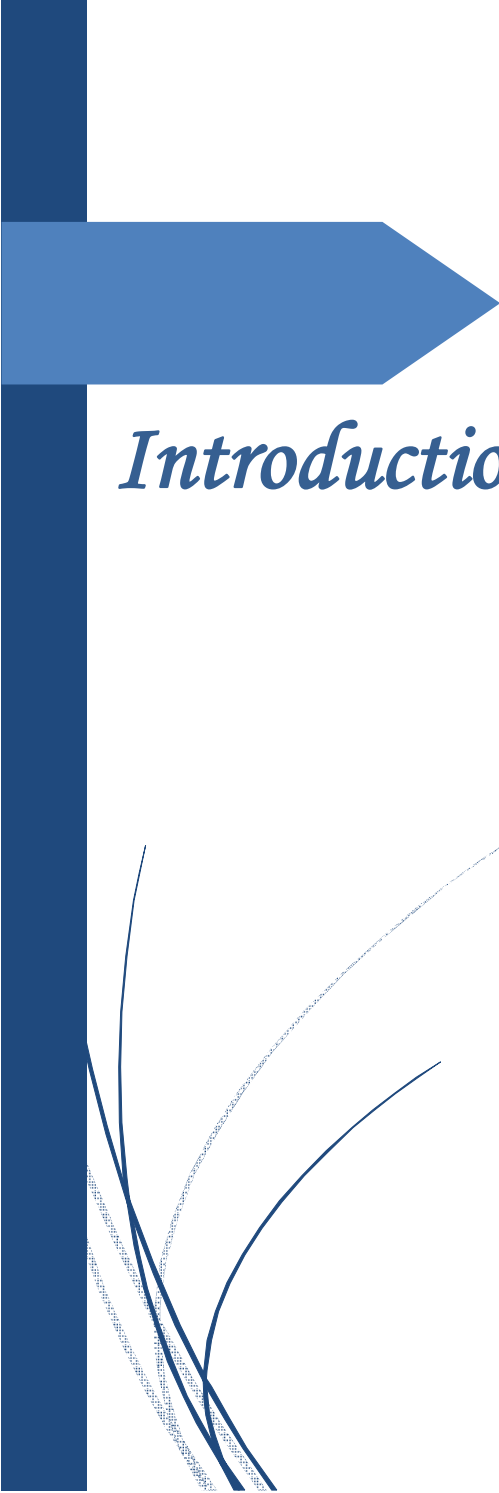
Introduction	1
Première partie : généralités sur les aphtes	3
I. Définition :	4
II. Anatomopathologie :.....	5
1. Rappel histologique de la muqueuse buccale :	5
2. Etapes de formation des aphtes :	6
2.1. Phase prodromique :	6
2.2. Phase pré-ulcération :	6
2.3. Phase ulcération :	7
2.4. Phase de guérison :	7
3. Localisation des aphtes :	8
3.1. Aphte sur la langue :	8
3.2. Aphte sur la gencive :	9
3.3. Aphte sur les lèvres :	10
III. Epidémiologie :	11
IV. Formes cliniques des aphtes :	11
1. Aphte vulgaire :	11
2. Aphtose buccale récidivante :	12
2.1. Aphtose mineure (ou Mikulicz) :	13
2.2. Aphtose majeure :	14
2.3. Aphtose herpéti-forme :	15
Deuxième Partie : étiologie et pathologies associées :	17
I. Etiopathogénie :	18
1. Origine bactérienne :	18
2. Origine virale :	20
3. Anomalie inflammatoire :	20
3.1. Rappel sur la réponse immunitaire :	20
3.1.1. Immunité innée :	21
3.1.2. Immunité adaptative :	21

3.1.3. Cytokines :	23
3.1.4. Système HLA :	23
3.2. Anomalies inflammatoires au niveau des aphtes et du sang circulant :	24
3.2.1. Prépondérance du profil Th1 :	24
3.2.2. Diminution du nombre de cellules T « régulatrices » :	24
3.2.3. Augmentation du nombre de lymphocytes T $\gamma\delta$:	25
3.2.4. Déséquilibre du ratio Lc T CD8+/CD4+ :	25
3.2.5. Hyperactivation des neutrophiles et du système du complément :	25
3.2.6. Augmentation du nombre de cellules NK :	26
3.2.7. Rôle de l'HSP27 :	26
II. Facteurs favorisant l'apparition des aphtes :	28
1. Facteurs génétiques :	28
2. Facteurs environnementaux :	29
2.1. Stress :	29
2.2. Manque de sommeil :	30
2.3. Arrêt du Tabac :	30
2.4. Facteurs traumatiques :	32
2.5. Lauryl sulfate de Sodium :	32
3. Facteurs physiologiques et/ou pathologiques :	32
3.1. Facteurs hormonaux :	32
3.2. Hypersensibilité alimentaire :	33
3.3. Carence :	33
3.4. Prise de certains médicaments :	34
3.4.1. Anti-inflammatoires non stéroïdiens :	34
3.4.2. Nicorandil :	35
3.4.3. Béta bloquants :	35
3.4.4. Alendronate :	35
3.4.5. Immunosuppresseurs :	36
3.5. Infection à Helicobacter pylori :	36

III. Pathologies systémiques associées :	38
1. Maladie de Behçet :	38
1.1. Lésions aphteuses buccales :	39
1.2. Lésions aphteuses génitales :	39
1.3. Lésions cutanées :	40
1.4. Lésions oculaires :	40
1.5. Arthrites :	41
1.6. Vascularites :	41
1.7. Atteintes nerveuses :	41
1.8. Autres manifestations:	42
2. Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin :	44
2.1. Maladie de Crohn :	44
2.2. Rectocolite hémorragique :	44
3. Maladie cœliaque :	46
4. Infection par VIH :	46
5. Fièvres récurrentes auto-inflammatoires :	47
5.1. Neutropénie cyclique :	47
5.2. Syndrome de Periodic Fever Aphthous stomatitis Pharyngitis Adenitis :	47
5.3. Déficit en mévalonate kinase :	48
6. Mouth and genital ulcers with inflamed cartilages syndrome :	48
7. Syndrome de Sweet :	48
Troisième Partie : Diagnostic Et Traitement	50
I. Démarche diagnostique :	51
1. Anamnèse :	51
2. Diagnostic positif et examens réalisés :	51
3. Diagnostic différentiel :	52
3.1. Origine traumatique :	52
3.1.1. Morsure :	52
3.1.2. Brûlure (chimique, thermique ou électriques) et gelure :	53
3.1.3. Ulcère traumatique de Bednar :	53
3.1.4. Ulcération de Riga Fede :	54

3.2. Origine virale :	54
3.2.1. Primo infection herpétique ou gingivo-stomatite herpétique :	54
3.2.2. Herpès buccal récidivant :	55
3.2.3. Herpangine :	56
3.2.4. Syndrome pied-main-bouche :	57
3.2.5. Varicelle :	58
3.2.6. Zona :	59
3.3. Origine bactérienne :	61
3.3.1. Tuberculose :	61
3.3.2. Syphilis :	61
3.4. Autres étiologies :	62
3.4.1. Erythème polymorphe :	62
3.4.2. Syndrome de Steven-Johnson et le syndrome de Lyell :	63
3.4.3. Carcinome épidermoïde :	63
3.4.4. lichen plan :	64
3.4.5. Le lupus érythémateux disséminé :	65
3.4.6. Pemphigus et pemphigoïde : (bulles d'origine auto-immune) :	65
3.4.7. Lésion induite par la radiothérapie ou la chimiothérapie :	66
II. Traitements :	67
1. Traitement à l'aide de topiques :	67
1.1. Anesthésiques locaux :	67
1.2. Antiseptiques :	68
1.2.1. Chlorhexidine :	68
1.2.2. Hexétidine :	68
1.2.3. Triclosan :	68
1.3. Antalgiques et anti inflammatoires non stéroïdiens :	69
1.4. Amlexanox :	69
1.5. Corticostéroïdes :	69
1.6. Antibiotiques locaux :	70
1.7. Pansements isolants :	70
1.8. Acide hyaluronique :	70

1.9. Traitements physiques :	71
1.10. Thérapie par laser :	71
2. Traitements systémiques :	73
2.1. Antibiotiques :	73
2.2. Corticostéroïdes :	73
2.3. Colchicine :	74
2.4. Clofazimine :	74
2.5. Zinc :	74
2.6. Pentoxifylline :	74
2.7. Thalidomide :	75
2.8. Supplémentations vitaminiques :	76
3. Traitements adjuvants :	78
3.1. Homéopathie :	78
3.2. Aromathérapie :	80
4. Utilisation d'ozone :	80
5. Régime alimentaire :	81
III. Rôle du pharmacien d'officine dans le conseil aux patients :	83
1. Principales questions à poser lors d'une demande de conseil :	83
2. Quand consulter ?	83
3. Conseils à donner aux patients :	83
CONCLUSION	85
RESUMES	87
BIBLIOGRAPHIE ET WEBOGRAPHIE	91



Introduction

Du grec « aphthi » signifiant « brûlure », « mettre le feu à », l'aphte fut décrit par Hippocrate au Vème siècle avant J-C comme étant un ensemble d'ulcérations de natures diverses qui se forme à l'intérieur de la bouche. Les aphtes sont définies comme étant des ulcérations de petite taille, de forme arrondie ou ovale, évoluant en 8 à 10 jours. Bien que bénignes, elles peuvent tout de même s'avérer très douloureuses et gênantes dans le quotidien.

D'origine multifactorielle, l'étiologie ainsi que le mécanisme de ces lésions ulcéreuses, pourtant fréquentes, restent néanmoins méconnus.

L'aphtose buccale est classiquement une affection récidivante de la muqueuse buccale qui évolue par poussées. Elle ne laisse généralement pas de séquelles. On la qualifie de simple dans les cas habituels, et de complexe lorsque les récurrences surviennent avant même la guérison de la poussée précédente, ou lors d'association à d'autres pathologies.

On distingue trois types d'aphtose buccale récidivante : mineures, majeures et herpétiforme.

Pour autant, l'aphtose est classiquement retrouvée dans plusieurs pathologies : gastro-intestinales (maladie de Crohn, rectocolite hémorragique, maladie cœliaque), lors de déficiences nutritionnelles et de désordres immunitaires. C'est également le principal symptôme de la maladie de Behçet. Il faudra alors souligner l'importance du diagnostic pour déterminer les causes de la pathologie.

Il s'agit d'ulcérations de la muqueuse buccale, il est donc important d'établir un diagnostic précis, en évoquant les principales hypothèses diagnostiques et en effectuant des examens complémentaires si nécessaire car toute ulcération reste un signal d'alerte.

On se retrouve face à une grande diversité thérapeutique d'où l'intérêt du traitement reste discutable ; Il s'agit principalement de traitements locaux symptomatiques voir systémiques s'ils sont associés à des pathologies inflammatoires.

Les objectifs de cette thèse sont :

- Définir les aphtes en détaillant leurs anatomopathologies et les formes cliniques.
- Décrire les étiologies possibles (avec les examens complémentaires possibles) ainsi que les pathologies associées.
- Déterminer de façon précise la conduite à tenir devant une aphtose récidivante par la recherche des données actuelles de traitement ; et Rôle du pharmacien d'officine dans le conseil aux patients

*Première partie :
généralités sur les aphtes*

I.Définition :

Un aphte est une lésion ulcéreuse, douloureuse causée par une nécrose tissulaire. Il est fréquemment rencontré dans la cavité buccale et plus rarement au niveau génital. On parlera d'ulcération car l'aphte est responsable d'une perte de substance au niveau des muqueuses dépassant la membrane basale (touchant l'épithélium et le chorion) contrairement à l'érosion qui n'atteint que l'épithélium.

Les aphtes ont une taille variable (entre 1 mm et 1 cm), de forme fréquemment ronde ou ovalaire à bords nets. Le fond est recouvert d'un enduit fibrineux, blanc jaunâtre tandis que leur base est soulignée d'un liseré ou d'un halo rouge secondaire à l'hyperhémie sous-jacente. On peut également noter la présence de signes prodromiques tels que des picotements ou une sensation de brûlure qui précèdent généralement la survenue d'une tache rouge puis d'une ulcération. Il n'est pas contagieux [1-3].

L'aphte provoque une sensation de brûlure très désagréable, et parfois une gêne lors de la mastication, ainsi qu'une hyper-salivation. La douleur dure généralement entre 2 et 5 jours.

Les aphtes sont généralement uniques, mais ils peuvent parfois apparaître par groupe de 3 ou 4 [4].



Figure 1 : Aphtes sur les lèvres [5].

II. Anatomopathologie :

1. Rappel histologique de la muqueuse buccale :

La cavité buccale est tapissée d'une muqueuse malpighienne : c'est-à-dire qu'elle est constituée d'un épithélium pavimenteux, stratifié et d'un chorion. On distingue donc :

- Un épithélium pavimenteux stratifié
- Une lame basale
- Un chorion papillaire qui est un tissu conjonctif renfermant des vaisseaux sanguins, des nerfs, des cellules participant aux défenses immunitaires ainsi que des glandes salivaires accessoires.

On peut distinguer trois types de muqueuses buccales :

- La muqueuse masticatoire, recouvrant le palais dur et les gencives, qui est kératinisée. Elle est liée aux structures osseuses sous-jacentes sans interruption de sous muqueuse.
- La muqueuse bordante tapissant les lèvres, les joues, le plancher, la face ventrale de la langue et le palais mou. Elle n'est pas kératinisée, son chorion est très vascularisé et connecté aux muscles sous-jacents par une sous muqueuse de texture lâche : une couche de graisse comportant des glandes salivaires, des vaisseaux et des nerfs, sépare la muqueuse de l'os ou des muscles sous-jacents.
- La muqueuse spécialisée se limite à la face dorsale de la langue, elle est kératinisée comme la muqueuse masticatoire.

Les aphtes touchent donc en général cette muqueuse bordante non kératinisée et non adhérente au plancher sous-jacent [6].

MUQUEUSE BUCCALE

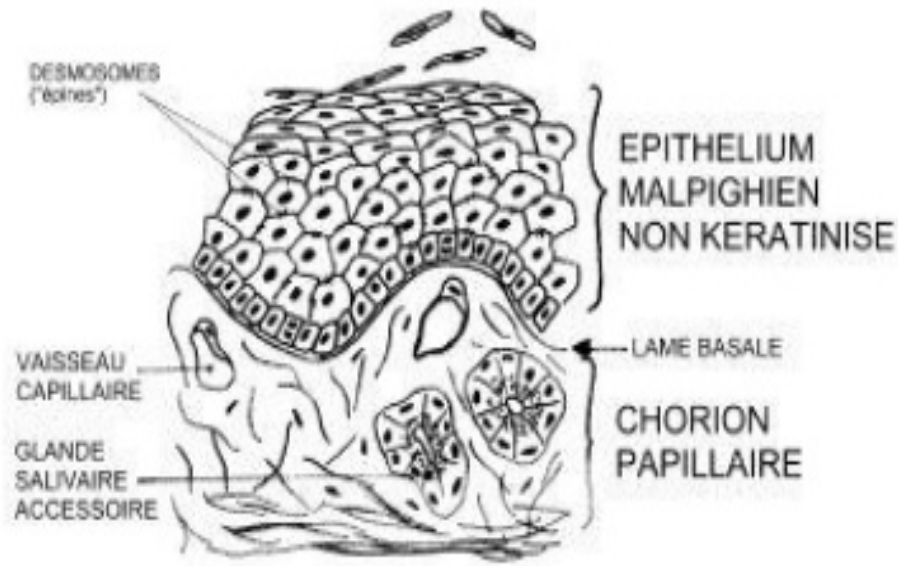


Figure 2: Schéma de la muqueuse buccale [7].

2. Etapes de formation des aphtes :

2.1. Phase prodromique :

Le chorion est le siège d'un œdème localisé autour d'un vaisseau sanguin rapidement infiltré par des globules blancs. Ce vaisseau se dilate. La taille et la profondeur de l'aphte varient selon la taille du vaisseau atteint. On parle de vascularite leucocytoclasique. L'épithélium quant à lui est peu altéré. Des sensations de cuisson, de picotement et de brûlure sont marquées à l'endroit de l'apparition de la future lésion. Cette phase dure entre 12 et 24 heures.

2.2. Phase pré-ulcération :

Après quelques heures, l'épithélium se nécrose laissant apparaître un point jaunâtre au milieu d'une macule érythémateuse. La sensation de brûlure devient de plus en plus intense.

2.3. Phase ulcération :

La partie superficielle de la nécrose s'élimine, laissant un fond déprimé sous forme de cupule. Cette phase dure quelques jours pour un aphte vulgaire et plusieurs mois pour un aphte géant. Une douleur très vive à type de brûlure est ressentie, gênant la mastication. C'est à ce stade que le pharmacien est le plus souvent sollicité pour prodiguer des conseils.

2.4. Phase de guérison :

Pendant cette phase, l'épithélium se régénère et l'ulcération s'aplanit. La lésion prend une couleur rosée puis s'estompe en quelques jours. Comme la phase précédente, cette phase varie selon le type d'aphte. Lorsqu'il s'agit d'un aphte géant, par exemple, cette phase laisse une cicatrice fibrineuse et déprimée. La douleur disparaît progressivement [8].

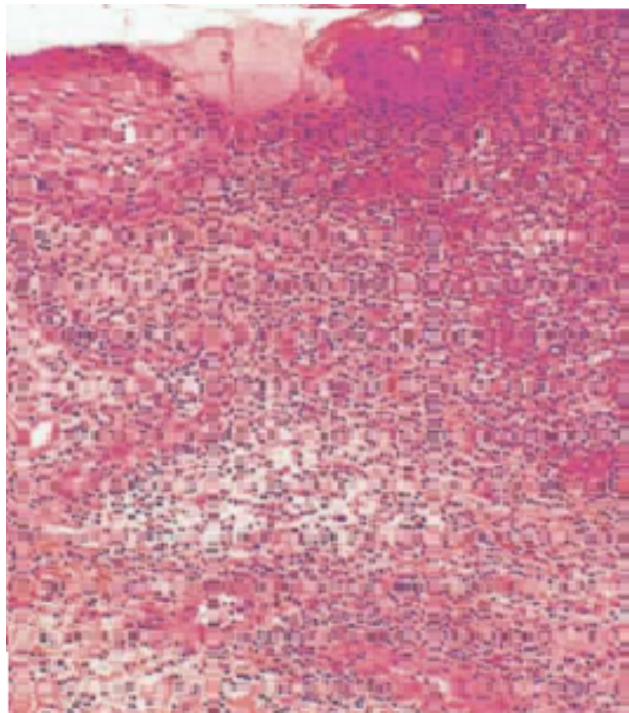


Figure 3: Histopathologie d'un aphte [9].

3. Localisation des aphtes :

Les aphtes ont une localisation préférentielle pour les muqueuses buccales (intérieur des joues) et labiales, la face ventrale et latérale de la langue, le plancher de la bouche, le palais mou et l'oropharynx.

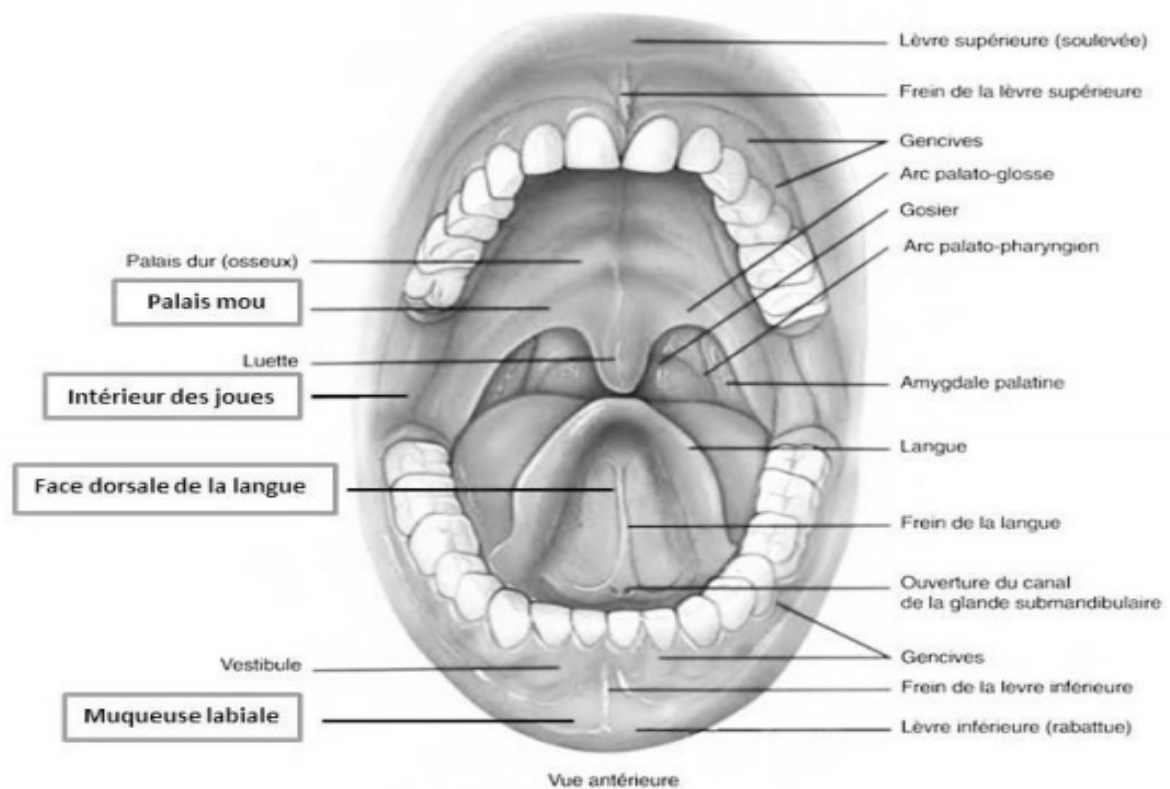


Figure 4: Anatomie de la cavité buccale [10].

3.1. Aphte sur la langue :

Les signes annonciateurs se manifestent dans la plupart des cas par des picotements, une brûlure légère et sont souvent ressentis dans les 48 heures précédant son apparition. On peut les rencontrer sous la langue, sur la langue, à l'extrémité de la langue. Ils sont extrêmement gênants et douloureux lors de la mastication, leur nombre est variable, ainsi que leur étendue.

On peut avoir des aphtes d'une surface limitée, sous la forme d'une zone arrondie blanchâtre, comme c'est le cas dans 60% des cas, et quelquefois avoir affaire à des aphtes géants. Il n'y a pas de règles en la matière. Les aphtes géants peuvent durer jusqu'à deux mois tandis que l'aphte classique durera une quinzaine de jours sans traitement [11].



Figure 5: Aphte sur la langue [11].

3.2. Aphte sur la gencive :

Un aphte sur les gencives est plus rare, mais se présente aussi sous la forme d'une petite ulcération circonscrite de 2 à 5 mm de diamètre. Il n'est pas contagieux et disparaît de lui-même au bout d'une quinzaine de jours. Il est moins douloureux qu'un aphte qui serait situé sur la langue ou les lèvres [11].



Figure 6: Aphte sur la gencive [11].

3.3. Aphte sur les lèvres :

La lèvre possède une muqueuse dans sa partie interne. C'est à la surface de cette couche humide que l'aphte s'installe. Il se caractérise par une lésion ronde superficielle de couleur jaune ou gris-blanc avec une taille variable de quelques millimètres. Un halo rouge entoure la zone ulcérée.

Avant l'apparition d'un aphte, on éprouve parfois des picotements à l'intérieur de la lèvre ou une sensation de chaud. Ce sont là les signes avant-coureurs qui présagent souvent la survenue imminente d'un aphte sur la lèvre [11].



Figure 7: Aphte sur les lèvres [11].

III.Epidémiologie :

Les aphtes touchent toutes les populations. De nombreuses études épidémiologiques montrent des différences de prévalences importantes.

En moyenne, on considère qu'entre 15 % et 30 % des populations sont touchées. Les femmes sont plus touchées que les hommes et ont une fréquence d'apparition des crises plus élevées. Les aphtes touchent surtout les personnes de moins de 45 ans avec un pic de fréquence pour la tranche 16-25 ans.

L'aphtose mineure touche les populations dès l'âge de 5 ans alors que l'aphtose majeure apparaît plutôt après 20 ans.

La fréquence d'apparition des aphtes varie beaucoup d'un individu à l'autre : si 85% des personnes touchées ont moins de 4 aphtes par an, 8% font plus d'une crise par mois créant une gêne pratiquement continue [8].

IV.Formes cliniques des aphtes :

1. Aphte vulgaire :

Il s'agit d'une simple ulcération sans vascularite du chorion. Il est occasionné principalement par une blessure ou par des aliments aphtogènes, on parle alors d'aphte « accidentel ». C'est l'aphte le plus souvent observé en officine [12].

Les aphtes vulgaires apparaissent quasiment toujours dans la bouche et de façon anecdotique.

Fréquent chez l'enfant, unique ou multiple, il débute par une sensation de cuisson, puis survient une ulcération, punctiforme ou lenticulaire, à bords nets et fond jaunâtre " beurre frais ", entourée d'une muqueuse rouge vif. Peut être très douloureuse, gênant la mastication, pouvant entraîner une dysphagie et une hypersalivation. Dépassant 1 cm de diamètre. Il faut compter une huitaine de jours pour une rémission spontanée.



Figure 8 : Aphte vulgaire [13].

2. Apthose buccale récidivante :

L'aphtose buccale récidivante est un ensemble d'aphtes évoluant par poussées, et récidivant au moins deux fois par an.

L'ABR est qualifiée de simple dans les cas habituels, et de complexe quand les récurrences surviennent avant même la guérison de la poussée précédente ou alors lorsque les aphtes sont associés à une pathologie systémique [2].

D'étiologie inconnue, c'est la pathologie de la muqueuse buccale la plus fréquente. Les lèvres, les joues et la langue sont plus fréquemment atteintes que le plancher. L'origine en serait plurifactorielle, notamment immunologique et génétique. Des facteurs favorisants sont souvent retrouvés : traumatismes mécaniques, troubles endocriniens, période prémenstruelle, stress émotionnel, certains aliments.

Le nombre par poussée varie de 1 à 5 ou 10. Elles guérissent en général en 1 à 3 semaines, période durant laquelle ils peuvent être très invalidants. Selon leur présentation, trois formes principales d'ABR sont décrites: une forme mineure, une forme majeure et une forme herpétiforme [14].

2.1. Aphtose mineure (ou Mikulicz) :

Il s'agit de la forme la plus fréquente puisqu'elle représente entre 75 et 85% des ABR et atteint préférentiellement le sujet jeune avec un pic d'incidence retrouvé entre l'âge de 10 et 20 ans et qui peut être induit par un traumatisme mineur ou par les menstruations [1].

En ce qui concerne les caractéristiques des aphtes de cette aphtose mineure, il s'agit d'aphtes buccaux d'une taille inférieure à 1 cm de diamètre, qui persistent entre 10 et 14 jours et qui guérissent spontanément sans laisser de cicatrices. Les ulcérations sont superficielles rondes ou ovales avec une pseudomembrane jaunâtre entourée d'un halo étroit érythémateux. Le fond jaunâtre devient grisâtre avant la guérison. Ainsi, on n'observe pas de différence histologique entre les aphtes de l'aphtose mineure et l'aphte vulgaire, la distinction porte uniquement sur le caractère récidivant. On compte en général 1 à 5 aphtes, rarement davantage. En outre, ces ulcères sont retrouvés au niveau de la muqueuse labiale et buccale, au niveau de la face ventrale de la langue, du palais mou et des vestibules. Ils sont inhabituels au niveau de la gencive et de la face dorsale de la langue. On note par ailleurs une récurrence après un intervalle de 1 à 4 mois mais chez certains patients, l'activité ulcéreuse est presque continue avec de nouveaux ulcères qui se développent alors que les anciens sont encore en phase de guérison. Cette forme mineure d'ABR est la forme la plus fréquemment rencontrée chez l'enfant. Les symptômes sont généralement mineurs [2,15].

La période de réépithélialisation est plus longue comparée aux périodes des autres types d'aphtes. Ceci pourrait être causé par la production d'un important infiltrat lymphocytaire. [16].



Figure 9 : Aphtose mineure [17].

2.2. Aphtose majeure :

L'aphtose majeure est connue aussi sous le nom de « periadenitis mucosa necrotica recurrens » de Sutton. Elle est désignée également sous le terme « d'aphte nécrosant » et représente 10 à 15% des ABR. Ce type d'aphtose débute habituellement vers la puberté et il peut y avoir des récurrences jusqu'à 20 ans voir plus. Elle est composée d'aphtes géants, uniques ou multiples (jusqu' à 10 éléments). De plus, les ulcères ont une taille supérieure à 1 cm, sont plus profonds, ovales, plus douloureux et il faut parfois attendre 6 semaines avant la guérison. Ils sont entourés d'un œdème. Par ailleurs, le patient peut présenter des signes généraux avec une dysphagie, un état fébrile et une élévation de la vitesse de sédimentation. De ce fait, il peut avoir des difficultés à mastiquer et à parler, ce qui pourra altérer sa qualité de vie. L'ulcère apparaît principalement au niveau de la muqueuse labiale, le palais mou, les piliers amygdaliens mais peut affecter n'importe quel site y compris la face dorsale kératinisée de la langue. Par conséquent, il peut interférer avec l'alimentation ce qui peut compromettre l'état nutritionnel du patient. Il peut laisser des cicatrices fibreuses, rétractiles et mutilantes lors de la guérison. Leur périodicité est aléatoire : de longues périodes de rémission et d'activité intense peuvent alterner un rythme imprévisible. Enfin, cette forme peut survenir lors de la prise de Nicorandil (antiangoreux) avec des aphtes sévères [1,15].



Figure 10 : Aphtose majeure [17].

2.3. Aphthose herpétiforme :

La troisième forme est l'ABR herpétiforme, décrite aussi par les termes d'aphtes miliaires ou d'ulcérations herpétiformes de Cooke. Elle est caractérisée par la survenue récidivante et en « bouquet » de multiples petites ulcérations douloureuses, disséminées, et qui peuvent se distribuer dans la totalité de la cavité buccale. Une centaine d'ulcérations peuvent être présentes à un moment donné, chacune mesurant 2 à 3 mm. Ces ulcérations tendent à fusionner, pour produire de larges ulcérations superficielles et irrégulières. Cette forme herpétiforme peut avoir une prédilection pour la femme, et débute plus tardivement que les autres formes. Elle peut également représenter un spectre d'affections buccales manifestées par des ulcérations récidivantes [18].



Figure 11 : Aphthose herpétiforme [17].

Tableau I : Formes d'aphtose buccale récidivante [18].

	ABR mineure	ABR majeure	ABR herpétiforme
Sex-ratio	M=F	M=F	F > M
Age de début	5-19 ans	10-19 ans	20-29 ans
Nombre d'ulcérations	1-5 aphtes	1-10 aphtes	10-100 aphtes
Taille des ulcérations	< 10 mm	>10 mm	1-2 mm (plus large en cas de confluence)
Durée	4-14 jours	>30 jours	< 30 jours
Taux de récurrence	1-14 mois	< 1 mois	< 1 mois
localisations	Lèvres, joues, langue, plancher buccal.	Lèvres, joues, langue, palais, pharynx.	Lèvres, joues, langue, pharynx, palais, gencive, plancher buccal.

*Deuxième Partie :
étiologie et pathologies
associées :*

I. Etiopathogénie :

L'étiologie des aphtoses n'est actuellement pas complètement claire, et les aphtes restent qualifiés d'idiopathiques. Les aphtoses seraient la manifestation d'un groupe de désordres d'origines différentes plutôt que d'un seul facteur étiologique. Malgré de nombreuses études pour identifier un microorganisme responsable, les aphtoses buccales n'apparaissent pas comme étant contagieuses ou encore sexuellement transmissibles. Des mécanismes immunologiques semblent jouer un rôle dans l'apparition des aphtes chez des sujets ayant une prédisposition génétique pour les ulcérations buccales.

1. Origine bactérienne :

Certains chercheurs ont isolé une bactérie : *Streptococcus oralis* (bactérie de la flore commensale buccale) des lésions aphteuses et ont remarqué une augmentation des anticorps dirigés contre certaines souches de streptocoques en comparaison à des groupes témoins. Il semblerait que les anticorps anti-streptocoques soient capables d'avoir une réaction croisée avec une protéine de choc thermique mitochondriale humaine (HSP de 60 kDa) avec donc une augmentation de la concentration des anticorps sériques anti-hsp chez les patients atteints d'aphtose. De plus, des travaux ont montré également une réaction croisée entre l'HSP de 65 kDa de mycobactéries et *S. oralis*, ce qui fait augmenter considérablement le taux d'anticorps contre cette HSP. Les lymphocytes de ces patients atteints d'aphtose ont aussi une activité lymphoproliférative contre l'épitope 91-105 de la mycobactérie au stade de l'ulcération mais pas lors des rémissions. La réaction immunitaire qui se produit pourrait mettre en jeu des lymphocytes $T\gamma\delta$. Ces lymphocytes sont présents au niveau des muqueuses et sont impliqués dans 30 l'immuno-régulation locale et dans la cytotoxicité anti-tumorale. Ils vont reconnaître certains antigènes des micro-organismes et des cellules stressées. Par conséquent, l'ABR mettrait en jeu une réponse immunitaire médiée par les cellules T contre les antigènes de *S. oralis* avec également la présence d'anticorps contre cette bactérie qui pourrait aussi reconnaître une protéine de choc thermique mitochondriale humaine, ce qui entraînerait la destruction de la muqueuse buccale [9,19,20].

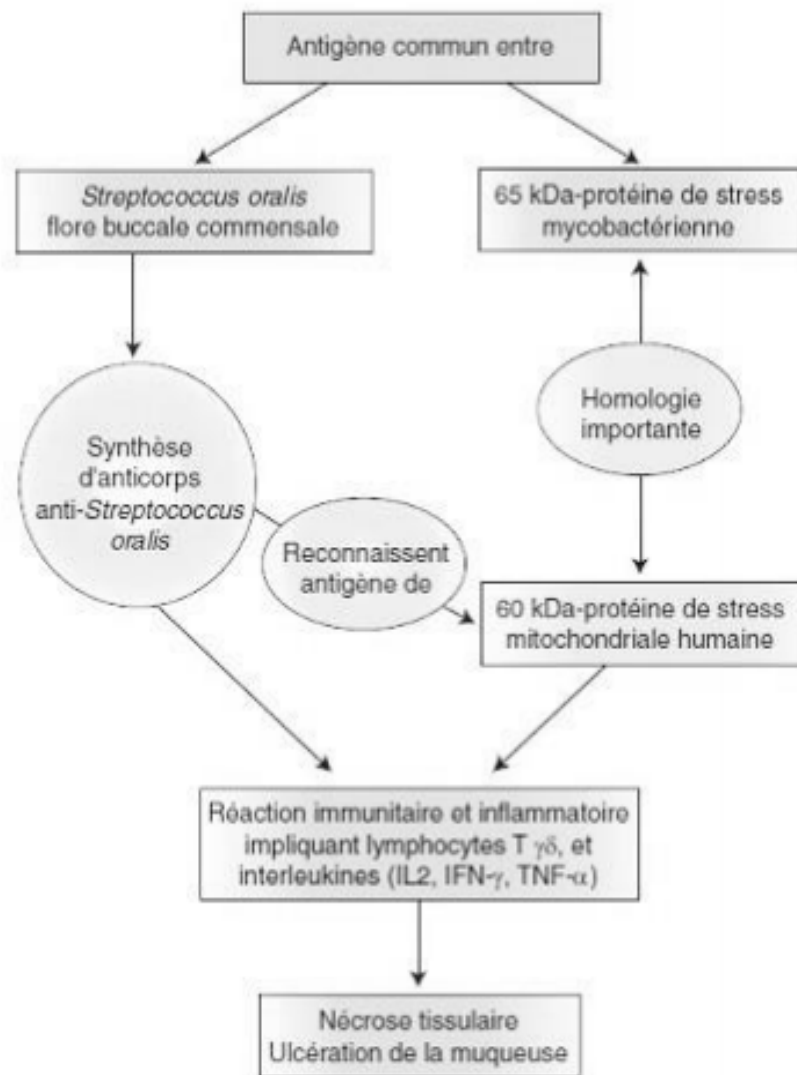


Figure 12 : Hypothèse sur l'étiologie des aphtes [9].

2. Origine virale :

Plusieurs virus ont été soupçonnés d'avoir un lien avec les ABR. Il s'agit notamment du papillomavirus (HPV), du *virus herpès simplex* (HSV), du *virus Epstein-Barr* (EBV), du *cytomegalovirus* (CMV), de l'*herpès virus 8* (HHV-8) et du *virus de l'immunodéficience humaine* (VIH). A noter que les virus HSV, CMV, EVB et HHV-8 appartiennent à la même famille de virus : les Herpesviridae [21].

Certains chercheurs ont également isolé des adénovirus des lésions aphteuses mais aucun anticorps n'a été mis en évidence contre ces adénovirus. Les adénovirus sont des organismes ubiquitaires et cette hypothèse nécessite davantage de recherches. D'autre part, certaines études ont mis en évidence l'ADN de l'HSV dans des biopsies d'aphtes chez des patients souffrant d'ABR. L'ADN aurait été retrouvé au niveau de la muqueuse buccale et dans les cellules mononuclées du sang périphérique. Il semblerait qu'il s'agisse plutôt d'une excrétion virale « normale » que la cause directe de l'ABR. Par ailleurs, d'autres chercheurs n'ont pas réussi à détecter les antigènes de l'HSV dans les biopsies et n'ont pas su mettre en culture le virus. Il se pourrait que cet HSV, en état de dormance dans l'organisme, soit réactivé par la dérégulation du système immunitaire chez les patients ayant des ABR. De plus, une étude soutient l'hypothèse que les aphtes « mineurs » seraient associés à une réactivation du virus de la varicelle (VZV) et/ou du CMV). Il y aurait également des concentrations plus importantes d'IgM contre ces deux virus chez des patients souffrant d'ABR par rapport à des groupes témoins [22].

3. Anomalie inflammatoire :

Le développement des aphtes serait en lien avec une réaction immunologique dirigée contre la muqueuse buccale. Il s'agirait d'une réaction en cascade de cytokines, responsable du climat inflammatoire. Le système immunitaire serait perturbé à cause de certains facteurs déclenchants d'origine virale ou bactérienne ou encore d'un stress. L'hypothèse d'un phénomène d'auto-immunisation a souvent été évoquée.

3.1. Rappel sur la réponse immunitaire :

Les réponses immunitaires correspondent aux mécanismes de défenses de l'organisme qui discriminent le « soi » du « non-soi ». Ces mécanismes sont devenus de plus en plus complexe au fur et à mesure de l'évolution des espèces afin de combattre des agents

pathogènes évoluant également sans cesse. Parmi ces agents pathogènes on compte les bactéries, les virus, les parasites et les cellules tumorales.

Deux types de réponses immunitaires rentrent en jeu :

D'une part la réponse immunitaire innée (ou naturelle) qui est immédiate.

D'autre part la réponse immunitaire adaptative (ou spécifique) qui est tardive.

Ces deux types de réponse immunitaire seraient impliqués dans l'étiologie des ABR.

3.1.1.Immunité innée :

L'immunité innée est la première ligne de défense vis-à-vis des agents infectieux et pathogènes qui nous entourent, et ceci chez tous les organismes pluricellulaires. Elle est mise en jeu immédiatement et est fonctionnelle 4 jours (96 heures).

Elle met en jeu différents modules de défense :

- Des modules constitutifs comme la barrière peau-muqueuse.
- Des modules induits comme la phagocytose et la réponse inflammatoire, qui nécessite les cellules phagocytaires et les cytokines.

La réponse immunitaire innée est induite par un signal danger émis suite à l'interaction spécifique entre des récepteurs du soi appelés PRR « *Pattern Recognition Receptors* » et des molécules du non-soi appelées PAMP « *Pathogen Associated Molecular Patterns* » présent au niveau des microorganismes qu'ils soient pathogène ou non.

Les PRR sont des groupes de récepteurs, dont les gènes ne sont pas polymorphe, ils sont tous les mêmes au sein d'une espèce. Ces récepteurs sont exprimés au niveau de différentes cellules : les macrophages, les cellules dendritiques (CD), les cellules NK « *natural killer* », les polynucléaires, les mastocytes et les cellules résidentes (fibroblastes, cellules musculaires, cellules épithéliales) [23].

3.1.2.Immunité adaptative :

La réponse immunitaire adaptative est la seconde ligne de défense contre les agents infectieux et existe uniquement chez les vertébrés. Elle se met en place au bout de 4 jours environ et est caractérisé par la participation des lymphocytes qui ont un rôle majeur. Les lymphocytes sont

de deux types, les lymphocytes B (LB) et les lymphocytes T (LT). Ils sont issus de la lignée myéloïde qui se différencie dans la moelle osseuse.

Lors d'un contact avec un agent pathogène, les cellules dendritiques, sentinelles de l'organisme, acheminent les antigènes jusqu'aux organes lymphoïdes secondaires. Elles présentent aux lymphocytes T ces antigènes sous la forme de peptides associés à deux types de complexes protéiques : le complexe majeur d'histocompatibilité de type I ou de type II.

Les lymphocytes T CD4 vont reconnaître les complexes CMHII / peptide antigénique alors que les lymphocytes T CD8, les complexes CMHI/peptide antigénique.

Les lymphocytes T CD4 sécrètent des cytokines qui participent à l'activation de la réponse adaptative tandis que les lymphocytes T CD8 acquièrent la capacité de reconnaître spécifiquement les cellules infectées afin de les détruire par lyse.

Les lymphocytes B spécifiques de l'antigène sont sélectionnés par l'intermédiaire d'immunoglobulines membranaires de type IgM.

Le lymphocyte B est alors capable de présenter l'antigène au lymphocyte T CD4 via un complexe CMHII / peptide antigénique. Le lymphocyte T CD4 sécrète des cytokines qui vont permettre l'activation des lymphocytes B et leur différenciation en plasmocytes, cellules spécialisées dans la production d'immunoglobulines.

Les lymphocytes T CD4 jouent donc un rôle central dans la stimulation de la réponse adaptative. La nature du pathogène va orienter le type de réponse :

- une réponse à médiation cellulaire dans le cas d'une infection par un virus ou un micro-organisme intracellulaire
- une réponse à médiation humorale dans le cas d'allergènes ou de parasites extracellulaires [24].

3.1.3.Cytokines :

Les cytokines sont des protéines ou glycoprotéines de faible poids moléculaire sécrétées par certaines cellules afin de transmettre des signaux. Elles sont impliquées dans la réponse immunitaire et l'inflammation. On distingue plusieurs groupes : les interleukines (IL), les chimiokines, les TNF (Tumor necrosis factor), les IFN (interféron)...

Le rôle des cytokines dans l'immunité adaptative est d'orienter le profil des lymphocytes qui seront dirigés soit vers un profil Th1, Th2, Th3 ou encore Th17 permettant ainsi de réguler la réponse immunitaire.

Le profil Th1 oriente vers une immunité cellulaire qui permet de se défendre contre des pathogènes intracellulaires (virus, bactéries), des tumeurs mais qui est aussi impliqué dans l'auto-immunité. Les acteurs principaux de cette immunité sont : les Lc T CD4+, Lc T CD8+ et les Lc NK. Les cytokines mises en jeu sont principalement l'IL-2, l'IL-12, le TNF α et l'IFN γ . On observe également une production d'IgG.

Le profil Th2 oriente vers une réponse immunitaire humorale aboutissant à la production d'Ig qui permet de se défendre contre des pathogènes extracellulaires et de neutraliser les toxines. Les cytokines retrouvées sont l'IL-4, l'IL-5, l'IL-10 et l'IL-13. Ce profil est donc plutôt anti-inflammatoire et on retrouve notamment la production d'IgE impliquée dans les phénomènes d'allergie.

Les profils Th3 et Tr comprennent les lymphocytes dit « régulateurs » qui ont une importance dans les pathologies inflammatoires chroniques car ils peuvent inhiber les profils Th1 et Th2 et produire des cytokines régulatrices : l'IL-10 et le TGF β qui permettent de contrôler une réponse immunitaire excessive [25].

Le profil Th 17 a un rôle dans les processus inflammatoires au niveau de la surface des muqueuses et sert de défense contre les bactéries et les champignons. Les cellules Th17 produisent l'IL-17, l'IL-21 et 22 [26].

3.1.4.Système HLA :

Le système HLA (Human Leucocyte Antigens) permet la présentation de l'antigène aux lymphocytes T. Les gènes codant pour ces molécules HLA sont situés sur le bras court du chromosome 6 et on distingue deux grands groupes :

- Le système HLA de classe I : HLA-A, HLA-B, HLA-C

- Le système HLA de classe II : HLA-DR, HLA-DQ, HLA-DP

Il s'agit de glycoprotéines retrouvées dans les membranes des cellules. Les molécules du HLA de classe I sont ubiquitaires et prennent en charge des peptides endogènes qu'elles vont présenter aux Lc T CD8. D'un autre côté, les molécules de l'HLA de classe II, retrouvées principalement sur des cellules spécialisées : les CPA (cellules dendritiques, macrophages, Lc B), vont prendre en charge des peptides exogènes et les présenter aux Lc T CD4. Une variation de ces molécules HLA peut modifier la présentation de l'antigène aux cellules de l'immunité et peut donc modifier la réponse immunitaire. Ainsi, il existe un lien entre le système HLA et certaines maladies auto-immunes. Par exemple, un patient qui exprime le HLA-DQ2 ou HLADQ8 a plus de risque de développer une maladie cœliaque. De même, les patients qui expriment l'HLA-B51 ont plus de risque de développer une maladie de Behçet.

3.2. Anomalies inflammatoires au niveau des aphtes et du sang circulant :

3.2.1. Prépondérance du profil Th1 :

Dans les ABR, les auteurs suggèrent que le profil Th1 jouerait un rôle crucial dans leur développement. Une augmentation des cytokines de ce profil Th1 a été observée. L'augmentation de la production d'IL-2, de TNF α et d'IFN γ par les cellules mononuclées du sang périphérique pendant la phase aiguë et en période de rémission le confirme. De même, on a constaté une diminution de la production d'IL-10 et de TGF β . Il y aurait donc un déséquilibre dans la production de cytokines pro et anti-inflammatoire qui pourrait expliquer le phénomène d'auto-immunisation chez une personne atteinte d'ABR. Cette prédominance du profil Th1 est également observée dans d'autres pathologies auto-immunes : la maladie de Crohn, la maladie cœliaque et le syndrome de Marshall. Le profil Th17 semble également être présent puisqu'une étude a montré qu'il y avait un taux important d'IL-17 dans le sérum des patients atteints d'ABR [27].

3.2.2. Diminution du nombre de cellules T « régulatrices » :

D'autres cellules T « régulatrices » CD4+CD25+, exercent un effet immunosuppresseur par contact direct avec une autre cellule. Leur rôle est de créer une tolérance vis-à-vis d'un antigène et d'empêcher le développement d'une réponse immunitaire dans un contexte inflammatoire. Ces cellules T « régulatrices » ont été retrouvées en quantité inférieure chez des patients présentant une ABR, ceci renforce donc l'environnement inflammatoire présent chez une personne souffrant d'aphtose [28].

3.2.3. Augmentation du nombre de lymphocytes T $\gamma\delta$:

Un autre type de lymphocytes : les lymphocytes T $\gamma\delta$ ont été retrouvés en concentration plus importante au niveau de la muqueuse buccale. Ces lymphocytes produisent de l'IL-2 et possèdent des propriétés cytotoxiques leur permettant de détruire des cellules infectées par des virus par le mécanisme de cytotoxicité cellulaire anticorps-dépendant. Ils jouent un rôle également dans la croissance des épithéliums. Néanmoins le rôle de ces lymphocytes dans le développement de l'aphte n'est pas connu. In vitro, des études ont montré que les leucocytes du sang périphérique chez des patients souffrant d'ABR auraient une cytotoxicité augmentée contre l'épithélium de la muqueuse orale.

3.2.4. Déséquilibre du ratio Lc T CD8+/CD4+ :

En ce qui concerne les lymphocytes, on a observé dans le sang périphérique des patients ayant une ABR, une augmentation des Lc T CD8+ et/ou une diminution des Lc T CD4+ créant un déséquilibre dans le ratio Lc T CD8+/CD4+. Lors de la phase pré-ulcéreuse, il y aurait un infiltrat de cellules mononuclées constitué de lymphocytes LGL (large granular lymphocytes) et de Lc T CD4+. En phase ulcéreuse, il y aurait une diminution de ces cellules mononuclées et apparition de Lc T suppresseurs cytotoxiques CD4+. Puis, en phase de guérison les Lc T CD4+ remplaceraient les Lc T CD4+ suppresseurs cytotoxiques. L'agrégation des lymphocytes est médiée par des molécules d'adhésion (ICAM-1 et LFA-3) dont les concentrations seraient augmentées au niveau des lésions. L'expression d'ICAM-1 au niveau des capillaires et des veinules sous-muqueux suggère un contrôle dans le trafic des lymphocytes et celle de LFA-3 implique une activation des cellules T.

3.2.5. Hyperactivation des neutrophiles et du système du complément :

L'immunité innée joue un rôle important dans la défense contre les pathogènes et contrôle, module la réponse immunitaire adaptative. Les polynucléaires neutrophiles (PN) sont des composants fondamentaux de cette immunité innée de par la phagocytose, le développement de processus auto-immuns et la promotion d'une réponse immunitaire adaptative. Ils font partie de la première ligne de défense contre les micro-organismes. Certains médiateurs inflammatoires (TNF, compléments, LPS...) peuvent amorcer ces PN en renforçant

l'adhésion, le métabolisme oxydatif, la phagocytose et la dégranulation. Il semblerait que l'adhérence des PN, la production d'espèce réactive de l'oxygène (ROS) et celle de fMLP (peptide stimulant les neutrophiles) soient augmentées. De même, le taux de production d'antioxydants serait diminué.

D'autre part, certains éléments du complément comme le C3a, C5a C3b et MBL (mannose-binding lectin) sont habilités à activer les PN. Or, ces éléments seraient augmentés dans le sérum des patients qui ont des ABR. Le taux sérique de complément C9 est également augmenté chez certains patients ainsi que celui de la $\beta 2$ microglobuline, ceci constitue probablement un marqueur non spécifique de l'inflammation.

L'amorçage des PN et l'activation du système du complément peuvent être responsables de l'induction de la production de cytokines pro-inflammatoires et de l'activation d'une réponse immunitaire adaptative. Cependant, on ne sait pas si l'activation de ces PN ou du complément est une cause ou une conséquence de la pathologie.

3.2.6. Augmentation du nombre de cellules NK :

D'autres médiateurs inflammatoires ont été trouvés dans les lésions aphteuses comme la présence de cellules NK activées par l'IL-2 dont l'activité est augmentée durant la phase active de l'ABR et diminuée pendant la phase de rémission. D'autres études n'ont en revanche pas réussi à montrer de différence entre les témoins et les patients atteints d'ABR [29-31].

3.2.7. Rôle de l'HSP27 :

Les HSP sont habituellement rencontrées dans toutes les cellules de l'organisme et ont une fonction protectrice contre le stress, les infections virales et bactériennes. Elles empêcheraient l'expression de cytokines pro-inflammatoires en bloquant l'activation du NFkB et la voie MAP-kinase. Les HSP sont regroupées en famille en fonction de leur séquence d'acides aminés et de leur poids moléculaire. Une étude portée sur l'HSP 27 a montré que son expression était diminuée chez les patients présentant des ABR. Or, l'HSP 27 pourrait induire l'expression d'IL-10 qui inhiberait la réponse immunitaire de type Th1. De ce fait, si la concentration d'HSP diminue, on diminuerait également la production d'IL-10 et on orienterait le profil inflammatoire vers un profil Th1 [32].

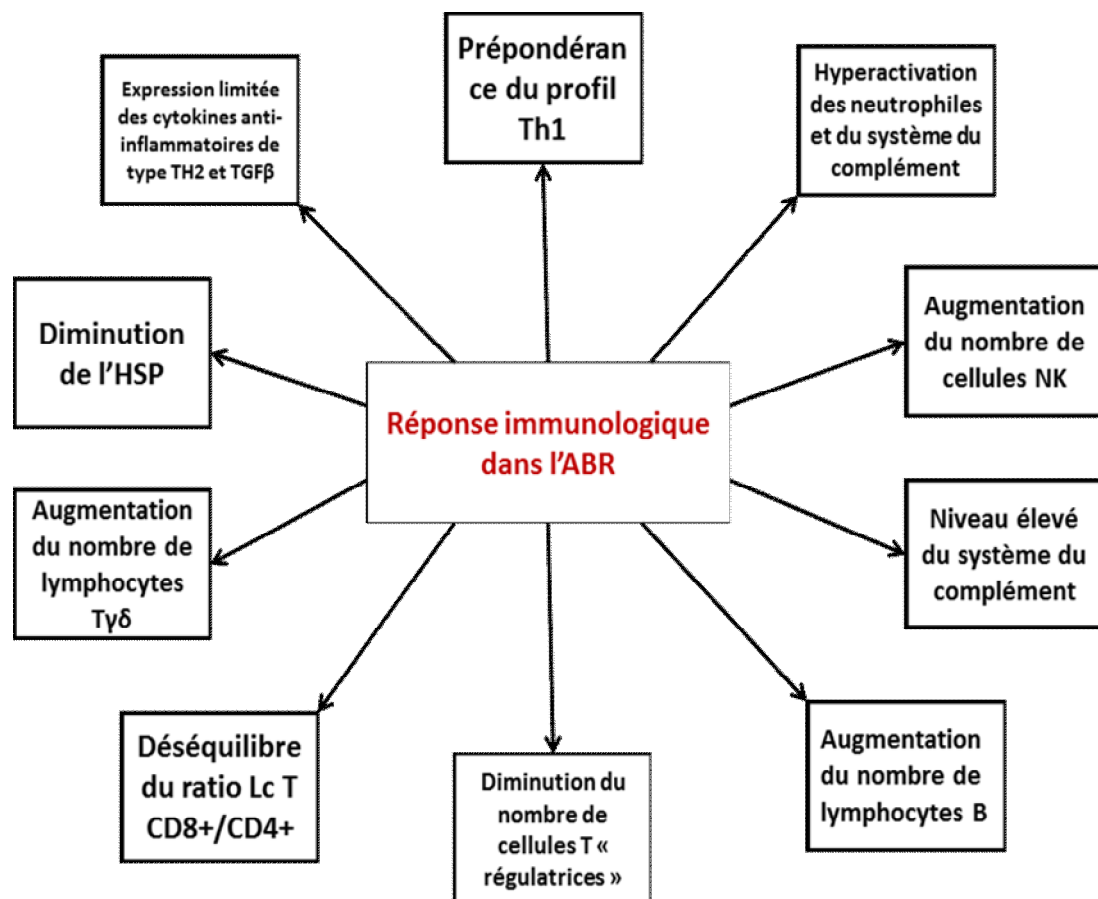


Figure 13 : Réponse immunologique dans l'ABR [31]

II. Facteurs favorisant l'apparition des aphtes :

Même si les connaissances actuelles ne permettent pas d'identifier avec précision l'origine d'un aphte, plusieurs facteurs favorisent l'apparition de ces plaies buccales disgracieuses. On évoque notamment les facteurs locaux, systémiques, allergiques, nutritionnels et microbiens. Des médicaments comme certains immunosuppresseurs ont été également associés aux aphtoses buccales récidivantes.

1. Facteurs génétiques :

L'hypothèse d'une prédisposition génétique semble étayée par l'influence du phénotype parental sur l'incidence de l'aphte infantile. Plus de 40 % des patients affectés d'une aphtose buccale pourraient rapporter une notion d'aphtose buccale familiale. Ces patients peuvent présenter des aphtes à un âge plus précoce, avec des signes plus sévères que dans les cas non familiaux. La corrélation de l'affection est élevée parmi les vrais jumeaux (90% de concordance), et l'est beaucoup moins chez les faux jumeaux (57% seulement).

La transmission de certains polymorphismes génétiques (codant pour des cytokines pro-inflammatoires) joue un rôle dans la formation des aphtes et prédispose les membres de la famille. Cela concerne en particulier les interleukines (IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-12), l'IFN γ , et le TNF α . On a en effet observé une augmentation de l'ARNm associé à l'IL-2, l'IFN et au TNF et une diminution de l'ARNm de l'IL-10. L'augmentation des concentrations de ces cytokines renforce l'hypothèse d'une réponse immunitaire de type Th-1 dans les ABR. Certaines études se sont intéressées au polymorphisme du gène codant pour l'enzyme NOS (oxyde nitrique synthase) dans le développement des ABR et ont montré un lien entre différents polymorphismes de ce gène et l'apparition d'ABR. Cette enzyme NOS permet de produire du monoxyde d'azote (NO). Ce dernier stimule une autre enzyme : la guanylate cyclase soluble qui permet la conversion du GTP en GMPc; composant nécessaire à la relaxation des muscles de la bouche et à la vasodilatation. Il inhibe également l'agrégation plaquettaire et l'adhésion des monocytes. Un déficit en NO pourrait ainsi expliquer les désordres de l'endothélium et les complications thrombo-emboliques retrouvés dans la

formation des aphtes. D'autres recherches rapportent une corrélation entre certains haplotypes HLA et l'augmentation du risque d'ABR. Le rôle de l'HLA est de présenter l'antigène aux lymphocytes T. L'antigène doit être conjugué à une cellule présentatrice de l'antigène pour être reconnu par les lymphocytes T et ainsi stimuler la réponse immunitaire. Une variation au niveau de ce système HLA pourrait donc modifier la présentation de l'antigène et modifier la réponse immunitaire. Chez les patients atteints d'ABR, on a constaté une augmentation de l'HLA-A33, B-35, B-81, B-12, DR-7 et DR-5 et une faible incidence de l'HLA-B5 et DR-4. Néanmoins, les études réalisées sur les systèmes d'histocompatibilité ont été faites sur différents groupes et sur différentes ethnies d'où la possibilité de variations dans l'interprétation des résultats [31,33].

2. Facteurs environnementaux :

2.1. Stress :

il a été montré une corrélation entre le stress et l'apparition de lésions aphteuses, les étudiants en période d'examens présenteraient effectivement un pourcentage de lésions supérieur à celui observé en période de vacances. De même les patients rapportent souvent le rôle de stress, des émotions, de l'anxiété, ou de la fatigue dans le déclenchement et l'importance des lésions aphteuses [34].

Le stress mental (par exemple le décès d'un proche) et le stress physique (traumatisme ou maladie physique) seraient associés au développement des ABR avec une influence plus importante du stress mental. Ce stress aurait un impact sur la survenue des ABR et non sur la durée de l'affection [1,35].

Un état anxieux sérotonine-dépendant a été documenté dans les cas d'aphtose. Quelques publications suggèrent que certains patients atteints d'aphtose buccale puissent bénéficier d'un traitement antidépresseur. Cependant, la corrélation des cas avec une névrose est apparemment exclue. Fatigue physique, stress, anxiété et dépression semblent donc être des facteurs prédisposants.

2.2. Manque de sommeil :

Le manque de sommeil est probablement responsable de désordre au niveau du système immunitaire et de troubles mentaux. Les personnes souffrant de pathologies mentales ou qui ont un affaiblissement de leur système immunitaire sont sujets aux ABR. De plus, la sécrétion de certaines hormones comme l'hormone de croissance (GH), le cortisol, l'hormone corticotrope (ACTH) dépend du rythme du sommeil. Vers 23H (heure habituelle du coucher), le pic de sécrétion de GH débute et dure pendant plusieurs heures. Cette sécrétion de GH a une influence sur la prolifération des fibroblastes, la migration des kératinocytes et sur la différenciation des cellules T. Ainsi, une diminution de la sécrétion de GH pourrait favoriser la survenue d'ABR et retarder la guérison.

Une étude a ainsi montré que se coucher tard constituait un facteur de risque de survenue d'ABR et que se coucher pendant une longue période après 23H donnait des ulcères plus sévères, plus fréquents et de plus grande taille [36].

2.3. Arrêt du Tabac :

La consommation du tabac aurait un effet protecteur contre les aphtes ; effectivement la kératinisation des muqueuses qu'elle entraîne rendrait celles-ci moins sensibles aux irritations pouvant être à l'origine d'aphtose.

L'état de tension et de stress dans lequel vous êtes quand vous arrêtez de fumer est un facteur d'apparition de ces aphtes.

Enfin la dernière raison est que le tabagisme change le pH de votre cavité buccale ; Cet élément reflète l'acidité qui règne dans votre bouche et son changement suite à l'arrêt de la cigarette peut faire apparaître des aphtes.

Par ailleurs, la nicotine et ses métabolites diminueraient le taux de cytokines pro-inflammatoires (diminution de la libération de $\text{TNF}\alpha$, d'IL-1 β et d'IL-6 par les macrophages) et augmenteraient celui des cytokines anti-inflammatoires (comme l'IL-10) à l'origine des aphtes [37].

Ainsi le nombre de lésions ainsi que leur fréquence seraient réduits chez les fumeurs [38].

Cela ne doit évidemment pas servir d'argument en faveur d'un tabagisme à but thérapeutique car le tabac possède également un pouvoir destructeur sur le parodonte et accélère ainsi la maladie parodontale [39].

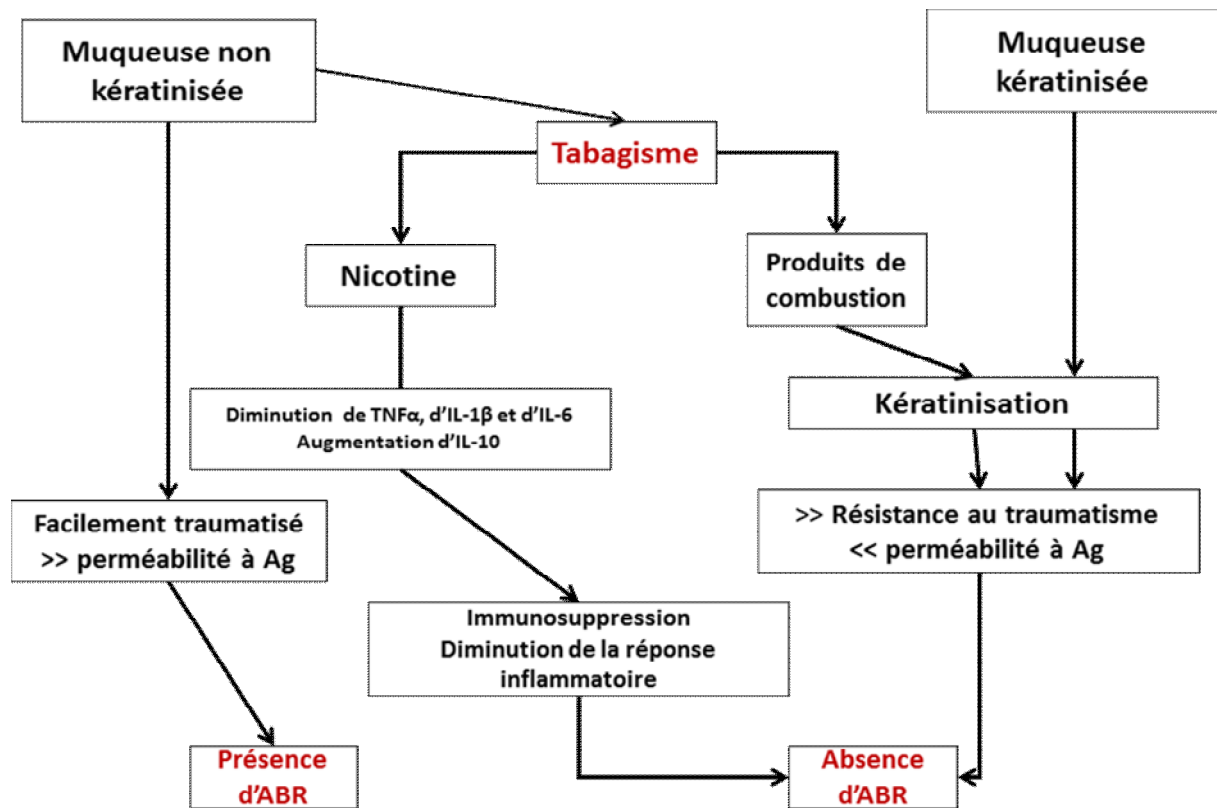


Figure 14 : Rôle du tabac dans l'ABR [39].

2.4. Facteurs traumatiques :

L'implication de facteurs traumatiques locaux (brossages dentaires, prothèses dentaires, tractions sur les muqueuses, piqûres endobuccales, fils de suture) semble favoriser le développement d'aphtes chez quelques patients susceptibles [40].

En effet, le traumatisme induit un œdème, une inflammation cellulaire et une augmentation de la viscosité de la muqueuse extracellulaire.

2.5. Lauryl sulfate de Sodium :

Des molécules entrant dans la composition de certains produits d'hygiène buccodentaire tels que le sodium lauryl sulfate (SLS), utilisé comme tensioactif dans certains dentifrices, peuvent entraîner l'apparition d'aphte car ils sont agressifs pour la muqueuse [41].

Le LSS aide à la diffusion du dentifrice à travers la bouche et créer une sensation de propreté. Il rongerait la muqueuse buccale et réduirait donc les propriétés protectrices de l'épithélium buccal. Il détruirait la mucine (principal constituant du mucus) en dénaturant les glycoprotéines exposant ainsi l'épithélium sous-jacent et augmenterait donc l'incidence des ABR.

3. Facteurs physiologiques et/ou pathologiques :

3.1. Facteurs hormonaux :

Certaines femmes présentent une aphtose buccale cyclique en relation avec la phase lutéale du cycle menstruel, modulée peut-être par une modification du niveau de substances progestogènes et par une diminution consécutive du turn-over de l'épithélium de la muqueuse buccale. Une revue détaillée [42] n'a cependant pas retrouvé d'association entre l'ABR et une atteinte des corticostéroïdes sexuels chez la femme.

La grossesse peut aussi entraîner une rémission des poussées, par un mécanisme mal expliqué (état de tolérance immunitaire peut-être), d'autant que la progestérone est parfois défavorablement incriminée.

3.2. Hypersensibilité alimentaire :

Le type d'alimentation influence souvent l'apparition des aphtes, notamment les aliments riches en histamine. On peut citer le gruyère, le bleu, la noix, la noisette, le chocolat, l'abricot, la fraise, l'ananas, la framboise, la pêche, le citron, les crustacés, les fruits secs, les épices, la charcuterie, les fruits acides, le vinaigre... L'acide benzoïque et le sel de sodium, utilisés comme conservateurs alimentaires dans les confitures et les boissons sucrées, seraient également en cause. Les additifs, comme le nitrate de sodium, les sulfites, le gallate d'octyle, l'acide sorbique peuvent générer des ulcérations buccales [43].

De ce fait, un régime d'éviction est à conseiller pour ces aliments. Parmi les produits à éviter on peut citer : le fromage à pâte dure (gruyère, cantal, parmesan), les fruits secs (noix, noisettes, cacahuètes), les fruits crus non pelés (tomates, raisins). Le mécanisme mis en jeu dans cette hypersensibilité alimentaire serait d'origine non immunologique [3].

3.3. Carence :

Les carences vitaminiques sont souvent difficiles à déceler. L'unique présence du signe endobuccal fait poser à tort le diagnostic d'aphtose idiopathique. Par exemple l'avitaminose B12 peut se manifester des les premiers temps par de simples ulcérations buccales récidivantes, mais peut aussi évoluer en atteinte neurologique irréversible ; c'est pourquoi le dosage de la vitamine B12 sérique peut être recommandé [44].

De même, les déficits en fer, acide folique, zinc, sélénium, vitamine B1, B2 et B6 ont été corrélés avec l'apparition d'aphtose ; une étude a montré que 28.2% des personnes en souffrant avaient des déficiences en vitamines B1, B2 ou B6 [37].

Ainsi le dosage sérique de ces vitamines et oligo éléments sera prescrit en examen complémentaire si aucune étiologie n'est suspectée [2, 34, 45].

Tableau II : Signes endo-buccaux en cas de carences vitaminiques.

Vitamine ou oligoélément	Signe endo-buccal en cas de carence (autre que l'aphtose)
B1 (Thiamine)	Signes endo-buccaux non systématiques, suspecté en cas d'éthylisme, d'alimentation glucidique, de radiothérapie, de prise d'antifongiques
B2 (Riboflavine)	Perlèche, glossite, chéilite
B6 (Pyridoxine)	glossodynies
B9 (Acide folique)	Glossite, stomatites en aires
B12 (Cyanocobalamine)	Anémie de Biermer : stomatite érosive et glossite dépapillante avec stomatodynie
Fer	Chéilite angulaire et glossite érythémateuse dépapillante.

3.4. Prise de certains médicaments :

La prise de certains médicaments est une cause contribuant à la survenue des aphtes. Il peut s'agir de :

3.4.1. Anti-inflammatoires non stéroïdiens :

Parmi les anti-inflammatoires non stéroïdiens, ce serait principalement ceux du groupe des arylcarboxyliques qui seraient responsables des ulcères buccaux. Le Flurbiprofène, dérivé de l'acide propionique, aurait provoqué des ulcères buccaux et génitaux après un an d'utilisation dans une étude de cas. L'arrêt du médicament aurait entraîné une amélioration des ulcères buccaux et une disparition des ulcères génitaux. Le même effet aurait été observé avec le Diclofenac. Il est bien connu que les AINS provoquent à long terme des ulcères gastriques, probablement à cause de l'inhibition de la synthèse de prostaglandines, ce qui provoque une diminution de la production de mucus gastrique. Il est possible que l'ingestion d'AINS déclenche une vascularite menant à l'ulcération [46].

De même, le Piroxicam contenant des groupements thiols et l'acide fénamique seraient également imputés dans la genèse d'aphtes iatrogéniques [47].

3.4.2. Nicorandil :

Le Nicorandil est un anti-angoreux vasodilatateur utilisé en prophylaxie de la crise d'angor. Il active l'ouverture de canaux potassiques entraînant une vasodilatation et augmente le taux de GMPc intracellulaire entraînant un relâchement des muscles lisses dans le territoire veineux. Ce médicament est responsable d'ulcérations ou d'aphtes buccaux avec une prévalence estimée à 5%. L'imputabilité dans la survenue de cet effet indésirable est assez forte. Il n'y a cependant pas de conclusion sur le diagnostic réel d'aphte, le terme d'ulcération douloureuse semble alors plus approprié car il englobe les ulcérations et les aphtes. En outre, des doses élevées du médicament (rapportées au poids du malade) sont nécessaires pour que l'aphte survienne, ce qui laisse penser qu'il s'agit d'une réaction de type toxique plutôt qu'un phénomène immuno-allergique. Pourtant, la présence de lésions de vasculite leucoctyoblastique serait en faveur d'une réaction d'hypersensibilité. De plus, le Nicorandil est métabolisé en acide nicotinique qui est un métabolite inactif. Or, l'acide nicotinique est retrouvé dans le tabac qui est reconnu comme un facteur protecteur. On peut donc supposer qu'il y ait une mauvaise métabolisation du Nicorandil en acide nicotinique « protecteur » contre les aphtes [48].

3.4.3. Béta bloquants :

Les béta-bloquants utilisés notamment dans l'insuffisance cardiaque et dans l'hypertension-artérielle pourraient également avoir un rôle dans l'apparition des aphtes [49].

3.4.4. Alendronate :

L'Alendronate (Fosamax) est un médicament de la famille des bisphosphonates utilisé dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique. Ce médicament agit en inhibant l'activité des ostéoclastes sans effet direct sur la formation de l'os. Il réduit le risque de fractures vertébrales et de la hanche. Pour autant, les effets indésirables au niveau de la muqueuse des voies aéro-digestives sont bien connus avec notamment des œsophagites, des ulcérations œsophagiennes ou plus rarement des ostéonécroses de la mâchoire. Des cas d'ulcères buccaux ont été décrits dans la littérature en particulier au niveau du palais, de la langue et de la lèvre inférieure. Le mécanisme de toxicité n'est pas complètement élucidé et il semblerait qu'il s'agisse d'une toxicité par contact direct avec les muqueuses. Le terme « d'aphtes » n'est pas mentionné dans les publications mais on parle « d'ulcérations buccales » [50].

3.4.5. Immunosuppresseurs :

Plus récemment, certains immunosuppresseurs comme le Sirolimus et les inhibiteurs de m-Tor, le Tocilizumab (TCZ) et les inhibiteurs d'IL-6 ont été décrits comme responsables de l'apparition d'aphtes. Concernant le Sirolimus, les effets semblent être dose-dépendants car les lésions disparaîtraient après une diminution de la dose. La cause du lien entre ces médicaments et les aphtes n'est pas connue même si l'immunosuppression semble être un facteur important. Dans la littérature, deux cas d'ulcérations buccales récidivantes aphtoïdes ont été décrits après administration du TCZ. Un cas d'ulcérations intestinales a également été observé. Ce médicament est un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre le récepteur de l'interleukine 6 (IL-6) utilisé dans le traitement de rhumatismes inflammatoires. L'IL-6 est une cytokine pro-inflammatoire produite par les cellules synoviales et endothéliales, les lymphocytes T et B, les monocytes. Elle aurait un rôle dans le renouvellement des muqueuses et sa concentration serait augmentée chez des patients atteints d'ABR. Il est donc curieux de voir apparaître ces ulcérations sous un traitement qui empêche l'action d'une cytokine pro-inflammatoire [51-52].

D'autres médicaments pourraient être associés aux aphtoses buccales : le captopril, les sels d'or, le phénobarbital, l'hypochloride de sodium, le méthotrexate, certains antibiotiques (sulfamides, bétalactamines, tétracyclines, rifamycine, quinolone), certains antiépileptiques (carbamazépine), la pentamidine [3].

Néanmoins, des biais peuvent exister en ce qui concerne l'incrimination de ces médicaments car il pourrait s'agir d'ulcérations buccales qui ne soient pas des aphtes.

3.5. Infection à *Helicobacter pylori* :

Helicobacter Pylori est une bactérie à Gram négatif, micro-aérophile qui colonise la muqueuse gastrique. C'est une bactérie qui est notamment impliquée dans la survenue d'ulcères gastriques, du lymphome du MALT et du cancer de l'estomac. Plusieurs études tentent de prouver son implication dans les ABR mais aucun résultat précis ne semble ressortir. La bactérie pourrait être occasionnellement présente dans les lésions et son éradication pourrait améliorer l'évolution clinique par un mécanisme encore inconnu.

Une hypothèse a aussi été émise sur la corrélation entre les taux de vitamine B12 et la bactérie : l'éradication de la bactérie chez des patients atteints d'ABR pourrait être corrélée à une augmentation des taux de vitamine B12 et une diminution des ulcères [53].

De ce fait, certains auteurs pensent que la bactérie pourrait être responsable d'une anémie. Une antibiothérapie et un retour à des valeurs hématologiques normales amèneraient à une diminution du nombre d'aphtes, de leur taille et une diminution des récives [54].

III. Pathologies systémiques associées :

1. Maladie de Behçet :

C'est une affection multisystémique inflammatoire récidivante, d'évolution chronique et de cause inconnue. Son expression clinique est dominée par des manifestations muco-cutanées, génitales, oculaires et articulaires. Les artères, tout comme les veines de toutes tailles, le système nerveux central et le tube digestif, peuvent aussi être atteints, avec de sérieuses conséquences. Toutes les spécialités médicales peuvent donc être concernées par cette affection. La maladie de Behçet évolue par exacerbations et par rémissions, et sa sévérité diminue généralement avec le temps.

On peut, sur la base de leur fréquence, distinguer des lésions « majeures » et des lésions « mineures », sans préjuger de leur gravité. Les lésions majeures comprennent des ulcérations buccales aphteuses (98 %), des lésions cutanées (87 %), des signes oculaires (69 %), des ulcères génitaux (73 %). Les lésions mineures comprennent une arthrite (57 %), des lésions gastro-intestinales (16 %), des signes neurologiques centraux (11 %), des lésions vasculaires (9 %), une épididymite (6 %).

Il varie selon l'âge. La première manifestation de l'affection chez les enfants survient en moyenne entre 4 et 13 ans, plus tôt chez le garçon, et dans une ulcération génitale ou un érythème noueux, ou encore des arthralgies. Chez l'adulte, l'affection débute souvent tôt, entre 20 et 38 ans, et moins d'un tiers des patients commencent par une ABR, et la proportion d'ulcérations génitales, d'arthralgies ou d'érythèmes noueux comme premiers symptômes est non négligeable. Exceptionnellement, l'affection commencera chez l'adulte par une thrombose veineuse profonde. Le début souvent extramucocutané de l'affection chez l'adulte complique par conséquent le diagnostic de la grande majorité des cas, une ABR est constatée. Plus rarement, on trouvera comme mode d'entrée dans l'affection l'affection à ses débuts. La survenue de l'affection à un âge plus avancé est associée à un spectre plus large d'atteintes systémiques au moment du diagnostic. La gravité de l'affection est déterminée par l'atteinte d'organes spécifiques, comme le système nerveux, une occlusion artérielle ou une uvéite. L'implication d'un nombre important d'organes n'implique donc pas nécessairement que l'affection soit plus sévère.

1.1. Lésions aphteuses buccales :

Elles sont quasi constantes puisque présentes dans 98% des cas. Dans la maladie de Behçet, les aphtes buccaux constituent un des critères majeurs de diagnostic, et l'aphtose buccale peut précéder de plusieurs années les autres signes cliniques, particulièrement chez l'enfant. Il s'agit d'aphtes buccaux d'aspect banal, identiques à ceux observés dans l'aphtose buccale chronique récidivante. De nombre et de taille variables (quelques millimètres à un centimètre de diamètre) ces aphtes récidivent très souvent et siègent en n'importe quel point de la muqueuse buccale, laissant souvent des cicatrices. Néanmoins, chez l'adulte, les premières lésions sont généralement non muco-cutanées.



Figure 15 : Cicatrices d'aphtes linguaux dans une maladie de Behçet [2].

1.2. Lésions aphteuses génitales :

L'aphtose génitale survient dans environ 80 % des cas de maladie de Behçet, plus fréquemment chez la femme. Elle accompagne parfois l'aphtose buccale, réalisant l'aphtose bipolaire de Touraine. Les ulcérations muqueuses génitales ressemblent aux aphtes buccaux quant à leur aspect et leur évolution. Elles peuvent être plus florides que les aphtoses génitales isolées, avec une évolution plus lente. Les ulcérations vaginales et parfois du col utérin sont généralement indolores, et sont détectées à l'occasion d'examens gynécologiques

systematiques. Des localisations génitales externes douloureuses sont possibles, au niveau du scrotum et plus rarement au niveau de la verge, du gland (balanite pustulo-ulcéreuse ou diffuse) et de l'urètre (pseudo-urétrite) chez l'homme, et au niveau des grandes et petites lèvres ou de la vulve chez la femme, qui peut aussi présenter une forme particulière, l'aphte aigu isolé et volumineux de la vulve. Des lésions du périnée peuvent être observées dans les deux sexes. La survenue d'une épididymite est peu fréquente, celle d'une orchite est rare, et toutes deux guérissent sans laisser de séquelles. Les aphtes génitaux laissent volontiers une cicatrice en particulier sur le scrotum.

1.3. Lésions cutanées :

Elles sont très variées et s'observent dans 70 % des cas. Elles comprennent, par ordre décroissant de fréquence, l'hypersensibilité cutanée aux effractions cutanées (80 à 100 %), les lésions pustuleuses spontanées (60 %), les lésions d'érythème noueux (30 à 40 %). D'autres lésions sont également décrites, comme une éruption maculaire et papuleuse, ou un dermographisme. Sur une biopsie, ces lésions présentent un caractère commun : on y retrouve les caractéristiques d'une vascularite leucocytoclasique/lymphocytaire ou neutrophilaire dans le derme ou les tissus sous-cutanés avec un infiltrat périvasculaire dermique.

1.4. Lésions oculaires :

L'atteinte oculaire constitue l'un des critères majeurs de la maladie de Behçet. Elles se présentent comme une inflammation récidivante de l'œil, suraiguë, décrite sous le terme d'uvéïte. Souvent présente dès le début de la maladie de façon uni- ou bilatérale, elle peut aussi apparaître au cours des premières années ; elle est constatée globalement chez 70 à 90 % des patients et peut amener au fil des ans à des problèmes de cataracte, de glaucome, allant jusqu'à la cécité.

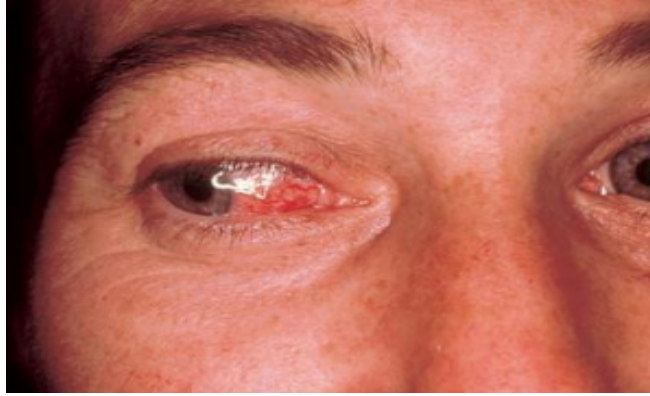


Figure 16 : Atteinte oculaire dans une maladie de Behçet [9].

1.5. Arthrites :

Qui s'observent dans 50 % des cas, sont elles aussi révélatrices de la maladie. Elles concernent particulièrement les genoux, les chevilles, les coudes et les poignets (exceptionnellement les petites articulations de la main et du pied). Ces lésions articulaires guérissent sans séquelles, habituellement en quelques jours à quelques semaines, mais récidivent le plus souvent. Elles sont radiologiquement muettes (ni destructrices, ni déformantes), mais provoquent des douleurs intenses lors de leurs apparitions.

1.6. Vascularites :

Impliquées dans la physiopathologie des lésions histologiques observées dans l'ensemble des tissus atteints, ont également une traduction clinique propre qui peut parfois conditionner le pronostic vital de la maladie de Behçet. Il s'agit essentiellement de phlébo-thromboses. L'atteinte des veines profondes de grosse taille (veine cave, veine porte) est caractéristique de la maladie. L'atteinte artérielle est quant à elle beaucoup plus rare mais beaucoup plus grave.

1.7. Atteintes nerveuses :

Sont plus rares mais multiples, et mettent en jeu le pronostic vital du patient. Les tableaux neurologiques les plus fréquents sont les syndromes du tronc cérébral et les syndromes pyramidaux, l'hypertension intracrânienne, la méningite aseptique, un syndrome médullaire, voire parfois un tableau mimant une sclérose en plaques.

1.8. Autres manifestations:

Troubles digestifs (rectocolites), atteinte pulmonaire, fièvre, asthénie marquée [2, 9, 55].

D'un point de vue pathogénique, il est intéressant de constater que, tout comme dans les ABR, une réponse lymphocytaire de type Th1 est prédominante avec la présence de cytokines caractéristiques de ce profil : $\text{TNF}\alpha$, $\text{IFN}\gamma$, IL-8 et IL-18. Ce profil cytokinique activerait des neutrophiles responsables des dégâts tissulaires. Par ailleurs, un profil génétique particulier : l'HLA-B51 est souvent associé à la maladie de Behçet. Le fait de présenter cet allèle augmenterait significativement le risque de développer la maladie. Son expression serait favorisée par une infection bactérienne qui induirait un stress favorisant l'expression de l'HSP 65 et qui stimulerait les lymphocytes $\text{T}\gamma\delta$. Il semblerait que certains antigènes viraux (HSV) et/ou bactériens (*Streptococcus sanguis*), après leur prise en charge par des cellules présentatrices de l'antigène, soient capables d'orienter vers un profil Th1. De plus, les polynucléaires neutrophiles sembleraient jouer un rôle prépondérant dans la pathologie et auraient une activité trop importante. Ils auraient un chimiotactisme augmenté et produiraient ainsi trop d'espèces réactives de l'oxygène et cette production serait plus importante chez les sujets présentant l'HLA-B51. Enfin, les neutrophiles auraient une capacité à phagocyter augmentée et produiraient davantage de myéloperoxydase responsable de la destruction tissulaire.

Le traitement de la pathologie repose sur la prise de corticoïdes, de colchicine ou de thalidomide [56-58].

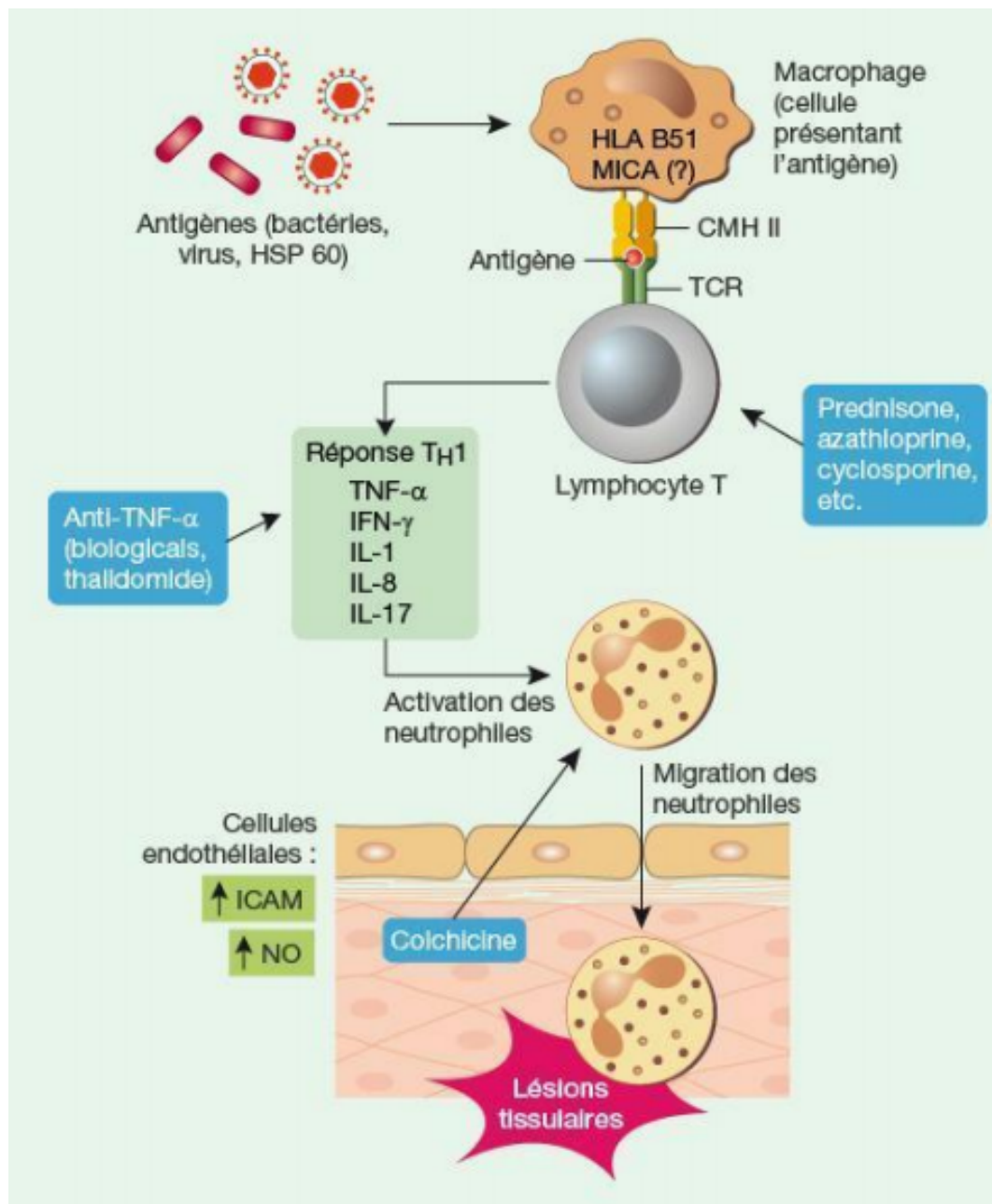


Figure 17 : Modèle hypothétique de la pathogénèse de la maladie de Behçet [58].

Une augmentation de la perméabilité intestinale a été observée chez des patients atteints de maladie de Behçet. De ce fait, le passage d'antigènes, d'aliments ou encore de toxines à travers la muqueuse intestinale est facilité. Ce phénomène pourrait faciliter le développement de pathologies inflammatoires ou d'allergies. D'autre part, ce défaut de perméabilité pourrait entraîner une malabsorption des vitamines et minéraux et donc une carence [59].

2. Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin :

Les maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI) représentent un groupe de maladies idiopathiques caractérisées par une inflammation chronique de l'intestin. Ce groupe correspond à deux grandes affections : la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique.

2.1. Maladie de Crohn :

La maladie de Crohn (MC) est une maladie inflammatoire chronique du système digestif, qui évolue par poussées et phases de rémission. Elle se caractérise principalement par des crises de douleurs abdominales et de diarrhée, qui peuvent durer plusieurs semaines ou plusieurs mois. Fatigue, perte de poids et même dénutrition peuvent survenir si aucun traitement n'est entrepris. Dans certains cas, des symptômes non digestifs, qui touchent la peau, les articulations ou les yeux peuvent être associés à la maladie. L'ensemble du tractus digestif, de la cavité buccale à la marge anale peut être touché, avec des sièges électifs pour l'iléon terminal et le côlon droit. Des lésions buccales peuvent compléter le tableau clinique de la maladie de Crohn. On retrouve alors des ulcérations buccales ressemblant aux aphtes au niveau des joues, des vestibules, des lèvres, des gencives et du palais. Cependant elles sont indolores. Elles apparaissent quelques semaines à quelques mois après le début de la maladie [55].

2.2. Rectocolite hémorragique :

La rectocolite hémorragique (RCH) se caractérise par des lésions continues le plus souvent superficielles qui débutent dans le rectum et peuvent s'étendre sur l'ensemble du colon sans jamais atteindre d'autres segments du tube digestif.

Elle évolue par poussées entrecoupées de périodes de rémissions (périodes calmes sans symptômes). Elle peut s'accompagner de manifestations extra intestinales (articulaires, cutanées, hépatiques...).

Le symptôme le plus fréquemment rencontré au cours de la RCH est la présence de sang dans les selles (rectorragies). Ceci peut être accompagné d'émission de glaires, de diarrhées, de douleurs abdominales...Les poussées sévères de la maladie peuvent déboucher sur une perte de poids, une fatigue importante et de la fièvre.

Des manifestations extra-intestinales peuvent apparaître : articulations (arthralgies, lombalgies), peau (érythème noueux) ou encore au niveau des yeux et du foie.

Chez les enfants, la rectocolite hémorragique induit des phénomènes de malnutrition, qui peuvent provoquer des retards de croissance staturo-pondérale importants [60].

Les ulcérations buccales décrites sont plus fréquentes dans la MC que dans la RCH et apparaissent plus souvent chez les enfants que chez les adultes. Il existe une controverse quant à la nature du lien entre les MICI et les ulcérations buccales. La pathogénie implique une réponse immunitaire inappropriée, un mécanisme de tolérance défectueux et un déséquilibre dans le microbiote. Ces ulcérations pourraient aussi refléter le déficit hématinique. Les aphtes décrits dans les MICI se présentent comme des ulcérations de forme ronde, superficielles entourées d'un halo érythémateux et d'une membrane fibrineuse. Ainsi, ils ne sont pas différents des aphtes retrouvés dans la population générale. Si les épisodes d'ABR deviennent fréquents et sévères ou s'ils apparaissent ou s'aggravent avant 10 ans ou après 30 ans, une pathologie inflammatoire systémique doit être suspectée sans pour autant qu'il y ait de symptômes intestinaux. Puisque ces lésions orales sont plus fréquentes chez les enfants et peuvent précéder une pathologie inflammatoire intestinale, une coordination entre les spécialistes de la cavité buccale et les gastro-entérologues est essentielle pour diagnostiquer au plus tôt la pathologie [47,61].

D'autre part, les MICI se caractérisent par une anomalie de régulation dans la réponse immunitaire avec une perturbation de la flore intestinale. Au niveau de l'intestin, il y aurait une diminution de la barrière épithéliale permettant le passage de microorganismes et une perturbation de la réponse immunitaire innée favorisant le climat inflammatoire ainsi qu'un déséquilibre dans la balance immunitaire adaptative [59].

3. Maladie cœliaque :

La maladie cœliaque est une maladie inflammatoire intestinale, secondaire à l'ingestion de gluten, survenant chez des patients génétiquement prédisposés (HLA DQ2/DQ8). Il s'agit d'une maladie extrêmement protéiforme dont les seules manifestations peuvent être une anémie ferriprive, une aphtose buccale récidivante, une aménorrhée ou des manifestations ostéo-articulaires [62].

Plusieurs publications dans la littérature émettent l'hypothèse d'un lien entre les ABR et la maladie cœliaque. La prévalence de patients qui ont une ABR et une maladie cœliaque varie entre 18 et 20%. Ces patients présentent souvent un déficit en folates avec également une augmentation de la fréquence de l'HLA-DRw10 et HLA-DQw1. Une atrophie des villosités et une augmentation des lymphocytes intra-épithéliaux ont également été observées dans des biopsies du jéjunum chez des patients souffrant d'ABR. Ainsi, il a été suggéré qu'un nombre significatif de patients ayant des ABR puisse avoir une forme légère d'intolérance au gluten. De plus, on a retrouvé chez des patients atteints d'ABR, une élévation du taux d'anticorps antiréticuline et/ou anti-gliadine qui sont habituellement retrouvés dans la maladie cœliaque [20, 63, 64].

L'intérêt d'un traitement sans gluten dans l'ABR est discutable car il ne donne pas de bénéfice significatif. Parfois, des patients présentant des ABR sans signe clinique ni histologique de maladie cœliaque peuvent répondre à un régime sans gluten.

Néanmoins, ce bénéfice peut être en lien avec un effet placebo et peut être difficile à mettre en place [29].

4. Infection par VIH :

Les patients infectés par le VIH peuvent présenter des lésions aphteuses sous l'une ou l'autre des trois formes cliniques d'aphtoses buccales récidivantes (aphtose mineure, aphtose majeure et aphtose herpétiforme), en raison de leur immunodéficience. Soixante-six pour cent des patients infectés présentent une forme herpétiforme ou majeure. Lorsque le nombre de lymphocytes CD T4 est inférieur à 100/ml, des aphtes majeurs sont observés. Ces ulcérations doivent être distinguées de celles causées par les médications antivirales ou les infections fongiques, virales ou bactériennes [2, 9, 55].

5. Fièvres récurrentes auto-inflammatoires :

Les fièvres récurrentes sont des maladies auto-inflammatoires (MAI) qui se manifestent classiquement par des épisodes fébriles récurrents avec syndrome inflammatoire, plus rarement par une fièvre prolongée avec syndrome inflammatoire et une inflammation biologique récurrente ou persistante. Les MAI résultent d'une activation non contrôlée de cellules de l'immunité innée.

5.1. Neutropénie cyclique :

L'aphtose buccale et parfois génitale peut rentrer dans le cadre d'une affection rare qui est la Neutropénie cyclique : caractérisée par une chute des polynucléaires neutrophiles (au dessous de $1000/\text{mm}^3$) tous les 21 à 28 jours, avec fièvre et épisodes infectieux répétés.

Des ulcérations buccales peuvent apparaître au niveau des gencives, de la face interne des joues, des lèvres et de la langue. Elles sont d'autant plus fréquentes et récidivantes que la neutropénie se prolonge.

Ces observations illustrent la nécessité de pratiquer des numérations formules sanguines à un rythme régulier de 21 jours devant des épisodes récidivants d'aphtose buccale afin de faire le diagnostic à temps de neutropénie cyclique [65].

5.2. Syndrome de Periodic Fever Aphthous stomatitis Pharyngitis Adenitis :

Le syndrome Periodic Fever Aphthous stomatitis Pharyngitis Adenitis (PFAPA) ou syndrome de Marshall associe des épisodes de poussées fébriles (F) récidivant régulièrement à d'autres symptômes : aphtes buccaux (A), pharyngite (P) exsudative et adénopathies cervicales (A). Il s'agit de la fièvre périodique la plus fréquente avec 90% des cas qui se déclarent avant l'âge de 5 ans. L'état fébrile est caractérisé par sa périodicité : il dure entre 3 et 6 jours et récidive toutes les 3 à 8 semaines. Il est associé dans 70% des cas à une stomatite aphteuse avec principalement des aphtes mineurs. Ce syndrome évolue spontanément vers la guérison. Contrairement à la neutropénie cyclique, les examens biologiques sont normaux [66].

5.3. Déficit en mévalonate kinase :

Le déficit en mévalonate kinase est une maladie auto-inflammatoire rare, autosomique récessive. Il est causé par des mutations dans le gène *MVK*, qui code une enzyme, la mévalonate kinase qui intervient dans la biosynthèse du cholestérol et des isoprénoïdes. Le stress cytosolique induit par la carence en isoprénoïdes cause une activation de l'inflammasome NLRP3 et une sécrétion exagérée d'IL1 β , mais ce mécanisme n'est pas unique dans le MKD. Le spectre clinique va de la forme modérée du syndrome hyper-IgD (HIDS, déficit partiel en MVK) à des formes létales d'acidurie mévalonique (AM, déficit complet). Il comporte des accès de fièvre périodique avec une réaction inflammatoire intense, accompagnée d'un malaise général, d'adénopathies cervicales, de signes digestifs, articulaires et cutanés. Le premier accès a lieu avant l'âge de 1 an.

Des aphtes buccaux sont associés dans 50% des cas [3, 67].

6. Mouth and genital ulcers with inflamed cartilages syndrome :

Mouth and genital ulcers with inflamed cartilages syndrome (MAGIC) d'origine suspectée auto-immune qui regroupe des ulcérations buccales et génitales associées à une inflammation des cartilages (polychondrite chronique atrophiante). Les rares cas révélés sont souvent diagnostiqués au départ comme maladie de Behçet puis l'apparition de la chondrite vient préciser le diagnostic. Elle débute souvent par une atteinte du pavillon de l'oreille respectant le lobule, puis s'en suivent des douleurs des cartilages costaux ou des articulations des membres [68,69].

7. Syndrome de Sweet :

Le syndrome de Sweet est une dermatose neutrophilique qui atteint le plus souvent les femmes d'âge moyen. Il débute par un syndrome pseudo grippal puis les signes cutanés apparaissent 1 à 3 semaines plus tard accompagnés d'une fièvre pouvant aller jusqu'à 40°. Les lésions sont des papules évoluant en plaques érythémateuses bien délimitées. Elles seront sensibles ou douloureuses, de taille variable sur le visage, le cou, la face et les membres. L'atteinte buccale ou génitale se traduit par des lésions aphtoides ou des ulcérations.

La numération formule sanguine montre une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles. La guérison sera spontanée en 5 à 6 semaines [70].

Tableau III : Pathologies à rechercher face à une aphtose récidivante.

Maladie	Prévalence	Signes cliniques	Examens complémentaires
Maladie de Behçet	0.007 %	Aphtose buccale, génitale et uvéite	Test pathergique (hyperéactivité cutanée 24 à 48h après piqure à l'avant bras)
Maladie de Crohn	0.1 %	Troubles du transit, douleurs abdominales, altération de l'état général	Numération formule sanguine (VS et CRP anormales, anémie) Coloscopie
Maladie cœliaque	0.5 à 1 %	Diarrhées, douleurs abdominales, perte de poids	Numération formule sanguine (anémie) Dosage d'immunoglobulines
Infection par VIH	0.24 %	Infections opportunistes, manifestations cutanées et muqueuses	Sérologie
Neutropénie cyclique		Fièvre, infections	Numération formule sanguine (polynucléaires neutrophiles (PNN) diminués)
Syndrome de PFAPA		Fièvre, pharyngite, adénopathies	
MAGIC syndrome		Ulcérations buccales et génitales, inflammation des cartilages	
Syndrome de Sweet		Fièvres, signes cutanés	Numération formule sanguine (PNN, VS et CRP augmentées)



Troisième Partie : Diagnostic Et Traitement

I. Démarche diagnostique :

Le diagnostic des aphtes et des aphtoses n'est pas aussi évident qu'il n'y paraît. Il peut être confondu avec d'autres pathologies de la muqueuse buccale ou avec des pathologies systémiques.

Il est fait essentiellement sur la base de l'histoire de l'affection rapportée par le patient, et par les constatations cliniques. L'anamnèse peut orienter le diagnostic vers une affection inflammatoire, digestive ou autre.

1. Anamnèse :

L'interrogatoire du patient portera sur :

- L'évolution de la lésion
- Les signes d'accompagnement locaux (douleurs, brûlure,...) et généraux (fièvre,...)
- Les circonstances d'apparition de l'ulcération et la notion de facteurs déclenchants (aliments, traumatismes, stress,...), la prise de médicaments
- La notion de poussées antérieures
- L'existence de lésions extra buccales (notamment génitales)
- Les antécédents personnels et/ou familiaux
- La douleur : type de douleur, spontanée, provoquée, de type brûlure,...
- La présence de maladies systémiques et leurs traitements.

2. Diagnostic positif et examens réalisés :

Le diagnostic des aphtes repose uniquement sur un examen clinique, il n'y a aucun examen réalisé en laboratoire (biopsie tissulaire, dosages sanguins). La réalisation de ces examens complémentaires n'est utile que pour exclure une autre pathologie ou pour déterminer une pathologie associée.

Cliniquement, on observe une ulcération nécrotique de couleur jaunâtre ou grisâtre, les bords sont nets entourés d'un halo érythémateux inflammatoire rouge vif sans adénopathie satellite.

Si ces signes ne sont pas présents, il faudra chercher une autre cause d'ulcération. Les patients ressentent habituellement une douleur au niveau de la muqueuse buccale non kératinisée mais sans altération de leur état général. Les épisodes guérissent en quelques jours. En l'absence de guérison dans les deux ou trois semaines, des examens complémentaires doivent être réalisés. Si une bulle ou une vésicule précède l'ulcération alors on pourra exclure un aphte.

Certains éléments peuvent aider à orienter le diagnostic. Si le patient présente d'autres symptômes associés à des aphtes comme de la fièvre, des douleurs musculaires, un saignement, une atteinte génitale, une adénopathie, des diarrhées, le diagnostic devra se porter sur une autre infection. De même, si l'aphte apparaît toujours au même endroit on pourra suspecter une infection herpétique. Enfin, il faudra vérifier qu'aucun médicament ne soit à l'origine des ulcérations.

Les examens biologiques et histologiques ne sont pas réalisés d'emblée mais uniquement si l'aphtose est sévère ou a un impact sur le quotidien du patient. Ils permettront d'exclure d'autres pathologies comme par un exemple un carcinome épidermoïde, un pemphigus, un syndrome de Behçet, une MICI, une carence en fer, en zinc... [2].

3. Diagnostic différentiel :

3.1. Origine traumatique :

Toute ulcération buccale ne signifie pas qu'il s'agit d'un aphte.

Les ulcérations causées par un agent traumatisant sont très fréquentes dans la cavité buccale ; elles peuvent faire suite à un soin dentaire ou encore provenir d'un geste accidentel. La lésion se situera en regard de l'agent traumatisant et peut être entourée d'un halo kératosique. Elle doit disparaître environs 10 jours après suppression de sa cause.

3.1.1. Morsure :

Le plus souvent retrouvée au niveau de la langue, les lèvres ou les joues, la morsure fait partie des ulcérations traumatiques les plus fréquentes. Les bords seront nets sauf si la morsure est répété.

L'interrogatoire peut permettre d'en trouver la cause (anesthésie, crise d'épilepsie, maladie neurologique ou psychiatrique, autres) [71].

3.1.2. Brûlure (chimique, thermique ou électriques) et gelure :

Les brûlures de la muqueuse buccale entraînent très rapidement un décollement de cette dernière, en effet la muqueuse, fine et soumise à un environnement humide permettra rarement au praticien de l'observer au stade bulle ; c'est pourquoi l'interrogatoire est à nouveau essentiel. La lésion peut varier en taille et en forme en fonction de l'accident et guérit en une dizaine de jours.



Figure 18 : Ulcération traumatique de la langue [72].

On retrouve également chez le nourrisson deux autres formes d'ulcérations :

3.1.3. Ulcère traumatique de Bednar :

Est définie par la présence d'ulcérations symétriques chez un nourrisson. Cette entité est peu rapportée mais dans une série de 1494 nourrissons, sa fréquence est de 15 %. L'aspect clinique est celui d'ulcérations de petite taille, bilatérales et symétriques localisées sur les piliers antérieurs et la jonction palais dur/palais mou. Elles résultent de facteurs mécaniques : efforts de succion, traumatismes causés par la tétine et posture inadaptée lors de la tétée [73].

3.1.4. Ulcération de Riga Fede :

Ou « ulcération éosinophilique de la muqueuse buccale » est une ulcération qui survient chez le nourrisson ; les incisives inférieures entraînant une irritation chronique de la face inférieure de la langue lors de la succion [71].



Figure 19 : Maladie de Riga Fede [74].

3.2. Origine virale :

3.2.1. Primo infection herpétique ou gingivo-stomatite herpétique :

Il s'agit de l'étape préalable de l'herpès récurrent due au virus herpès simplex de type 1. La gingivo-stomatite herpétique survient chez le jeune enfant âgé de 2 à 5 ans mais dans 85 % des cas cette primo-infection reste silencieuse. Lorsque ce n'est pas le cas, elle se manifeste par une stomatite érythémateuse et une angine rouge, puis par la survenue de vésicules en bouquets au niveau de la muqueuse buccale, qui vont se rompre rapidement. La stomatite, devenue ulcéro-membraneuse, se compose de lésions irrégulières ulcérées, sanguinolentes, blanc-jaunâtres, confluentes, et entourées d'un fin liseré rouge.

Elle intéresse particulièrement la face interne des joues, les gencives, le palais et parfois la muqueuse labiale.

Ces lésions douloureuses sont accompagnées d'une hyperthermie, d'une dysphagie, des signes méningés, et d'une adénopathie satellite douloureuse.

La guérison s'effectue en une quinzaine de jours [55].



Figure 20 : Primo infection herpétique [72].

3.2.2. Herpès buccal récidivant :

La réapparition de l'herpès buccal, appelé classiquement bouton de fièvre, est due au HSV1, resté latent dans le ganglion de Gasser après la primo infection.

Sa récurrence fait suite à un traumatisme physique ou psychologique tel que les règles, un état fébrile, le stress, une exposition prolongée au soleil, ou toute autre dépression immunitaire. Il apparaît le plus souvent sur le bord externe des lèvres, à la jonction cutanéomuqueuse mais on peut également le localiser sur la gencive vestibulaire ou palatine, sur la langue et le voile du palais.

Son apparition est précédée par une phase prodromique marquée par des signes fonctionnels : douleurs, prurit, sensation de cuisson, localisés au niveau du site d'éruption. Puis apparaît une tache rouge et très rapidement des vésicules de 1 à 2 mm groupées en bouquets, très bombées et translucides au contenu clair.

Ce contenu va se troubler (en 24 à 48 heures) et les vésicules vont éclater laissant place à une ulcération croûteuse jaune-rougeâtre au niveau de la partie cutanée de la lèvre, ou sur le versant muqueux à des érosions ou des ulcérations polycycliques jaune-rougeâtres limitées

par un liseré carminé. Les ulcérations, douloureuses, évoluent spontanément vers la cicatrisation complète en une dizaine de jours. Cependant, plusieurs poussées successives peuvent se produire avant que ne survienne la guérison. Cette poussée peut s'accompagner de névralgies du trijumeau. L'adénopathie est inconstante et lorsqu'elle existe est brève.

Le diagnostic de l'herpès est révélé par l'anamnèse et par l'absence d'érosion d'aspect beurre frais lorsque les vésicules se rompent.

Une mise en culture du virus ou le dosage des anticorps peuvent venir confirmer ce diagnostic [2, 9, 55].



Figure 21 : Herpès buccal récidivant [9].

3.2.3. Herpangine :

Il s'agit d'une angine caractérisée par une pharyngite vésiculeuse : de minuscules lésions érythémateuses vésiculaires ou aphtoides de la taille d'une tête d'épingle apparaissent pour progresser graduellement vers une ulcération de plus grande taille.

D'un nombre variant de 2 à 20, elles sont situées exclusivement sur la partie postérieure de la cavité buccale (cette localisation permet le diagnostic différentiel). Les vésicules lorsqu'elles se rompent forment de petites ulcérations de 1 à 5 mm de diamètre entourées d'un halo érythémateux.

On observe une adénopathie satellite ainsi qu'une dysphagie prononcée, accompagnées de signes généraux tels que de la fièvre, des vomissements, des douleurs abdominales et musculaires, un malaise général et parfois des convulsions chez les plus jeunes enfants [2, 55].



Figure 22 : Herpangine [55].

3.2.4. Syndrome pied-main-bouche :

Le syndrome pied main bouche (virus coxsackie A16) est rarement confondu avec l'aphtose ; en effet comme son nom l'indique il présente des lésions cutanées au niveau des extrémités. Cependant, les lésions de la cavité buccale ressemblent aux lésions aphtoides [71].

Très contagieuse, cette maladie touche généralement les enfants de moins de dix ans, et seulement exceptionnellement les adultes. Elle débute par une courte phase prodromique de 12 à 24 heures avec fièvre modérée, malaises, et douleurs abdominales. Puis survient un érythème douloureux caractérisé par des papules érythémateuses (au nombre de 5 à 10 en général) de 2 à 8 mm de diamètre, centrées sur une vésicule éphémère au contenu grisâtre. Rapidement rompue, la vésicule laisse place à une érosion superficielle en cratère gris jaunâtre.

Ces ulcérations douloureuses situées le plus souvent sur la langue, le pharynx, le palais dur, la face interne des joues (rarement la gencive) guérissent spontanément en 5 à 10 jours. Les manifestations cutanées apparaissent deux jours après les manifestations buccales, sous forme d'un exanthème formé de macules érythémateuses centrées sur une vésicule arrondie, de 3 à 10 mm de diamètre, au liquide clair. Peu nombreuses, ces lésions siègent principalement dans

les espaces interdigitaux, sur la face palmaire des doigts, à la base des orteils, sur les paumes des mains et sur la plante des pieds.

Des croûtes se forment, disparaissant en 7 à 10 jours [55].

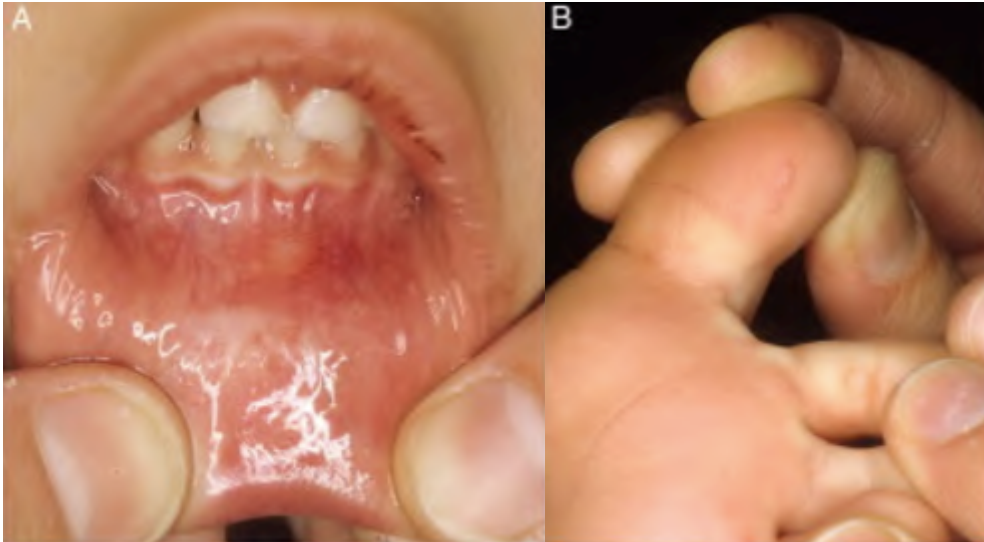


Figure 23 : syndrome pied-main-bouche [75].

3.2.5. Varicelle :

Cette maladie infectieuse très contagieuse de l'enfance, causée par le virus varicellae-zoster, se transmet directement par les voies respiratoires. Elle se caractérise par une éruption érythémato-vésiculeuse d'évolution presque toujours bénigne et conférant l'immunité. Cliniquement, l'atteinte débute par un exanthème (éruption cutanée érythémateuse) généralisé très évocateur : macules rosées évoluant en vésicules qui se rompent en 2 à 4 jours avec formation d'une croûte qui tombe vers le dixième jour. L'évolution se fait par poussées et les vésicules siègent sur tout le corps à différents stades d'évolution. Ces lésions sont accompagnées au début d'une fièvre, et tout au long de la maladie d'un prurit intense. En plus de ces lésions cutanées, les patients présentent un énanthème (tâches rouges sur la muqueuse) buccal pouvant affecter la totalité de la muqueuse orale. De petites vésicules jaunâtres entourées d'un halo érythémateux apparaissent sur un fond de stomatite érythémateuse. Elles laissent vite place à des érosions aphthoïdes arrondies ou ovalaires souvent douloureuses [55].



Figure 24 : La varicelle [75].

3.2.6. Zona :

Il s'agit d'une maladie infectieuse aiguë, localisée, causée elle aussi par le VZV, resté latent dans les ganglions sensitifs après la primo infection (donnant la varicelle). Les traumatismes, les avulsions dentaires, les pulpites peuvent être des éléments déclencheurs tout comme le froid, les infections aiguës et chroniques, ou encore les déficits immunitaires.

Il se manifeste par des lésions cutanées unilatérales, le long du trajet du nerf touché. Des douleurs à ce niveau apparaissent (sensation de brûlure, picotements, démangeaisons) avant une éruption vésiculaire, toujours unilatérale, sur fond érythémateux. Le contenu des vésicules tout d'abord clair se trouble et devient jaunâtre au troisième jour tandis que l'érythème s'estompe. Les vésicules se rompent, se dessèchent et les croûtes se forment au septième jour, amenant à une guérison en deux ou trois semaines.

Des adénopathies satellites sensibles sont toujours présentes.

Au niveau buccal, lorsque les deuxième et troisième ramifications du nerf trijumeau sont atteintes, des manifestations buccales peuvent apparaître en plus des manifestations

cutanées unilatérales du visage, principalement au niveau de l'hémilangue, du palais et de la face interne des joues. L'éruption de la muqueuse est identique à celle de la peau : précédées par un prurit et d'une douleur pouvant simuler une pulpite, des vésicules apparaissent en bouquets, toujours unilatérales, entourées d'une zone érythémateuse distincte. Suite aux traumatismes buccaux, les vésicules se rompent rapidement et laissent place à des zones érodées et ulcérées recouvertes d'un enduit pseudomembraneux blanchâtre. La guérison survient en deux à quatre semaines, sans laisser de cicatrice.



Figure 25 : Eruption zostérienne sur la langue [72].

3.3. Origine bactérienne :

3.3.1. Tuberculose :

Bien que l'atteinte de la muqueuse buccale par la tuberculose soit exceptionnelle, il faudra savoir l'identifier lorsqu'elle se présentera.

Il s'agit d'une infection bactérienne chronique nécrosante qui au niveau buccal se manifeste par des ulcérations indolores (pouvant donc passer inaperçues), irrégulières, avec une fine bordure mal délimitée et légèrement surélevée. Le fond de la lésion apparaît de couleur rouge et on peut y voir des filandres purulents gris-jaunâtres. La muqueuse environnante est inflammatoire et légèrement indurée. L'ulcération est le plus souvent située sur la face dorsale de la langue, le palais, les gencives, la muqueuse jugale ou encore les lèvres.

Des adénopathies régionales et une altération de l'état général accompagnent ces lésions. Pour confirmer le diagnostic, des examens histologiques et des tests cutanés tuberculiniques sont réalisables [55].

3.3.2. Syphilis :

La syphilis est une infection sexuellement transmissible, causée par une bactérie : *Treponema pallidum*, responsable de nombreuses infections cutanées et des muqueuses. Les lésions retrouvées durant la phase primaire de la maladie peuvent être confondues avec des lésions aphteuses. Le chancre syphilitique qui caractérise cette phase primaire se présente comme une érosion indolore localisée au niveau du point de l'inoculation. On peut ainsi le retrouver au niveau de la lèvre ou de la langue. Le fond du chancre est plat avec un exsudat gris et on retrouve une adénopathie satellite. Durant la phase secondaire, on retrouve des plaques muqueuses qui sont des érosions superficielles non indurées et non indolentes retrouvées au niveau de la langue, de la commissure des lèvres et de la gorge pouvant être confondues avec des aphtes [76].

Le diagnostic se fera par les tests sérologiques suivants : TPHA, VDRL et FTA.



Figure 26 : Syphilis secondaire [77].

3.4. Autres étiologies :

3.4.1. Erythème polymorphe :

L'érythème polymorphe est une pathologie de la peau et des muqueuses due à une hypersensibilité. Elle se caractérise par des érosions buccales, recouvertes d'un endroit pseudomembraneux, souvent multiples et très douloureuses et pouvant entraîner une dysphagie, voire une aphagie. La différence la plus caractéristique par rapport à l'aphtose est la présence au niveau cutané de lésions en cocarde c'est-à-dire composées de trois disques concentriques, aux extrémités et au visage [72].



Figure 27 : Erythème polymorphe [72].

3.4.2. Syndrome de Steven-Johnson et le syndrome de Lyell :

Le syndrome de Steven-Johnson et le syndrome de Lyell ne diffèrent que par la surface cutanée atteinte (moins de 10% pour Steven-Johnson et plus de 30% pour le syndrome de Lyell). Il s'agit d'une toxidermie bulleuse dans laquelle on retrouve des érosions muqueuses (muqueuse buccale, génitale et/ou nasale) et des éruptions cutanées. L'atteinte buccale précède généralement l'atteinte cutanée d'un à trois jours. Les médicaments sont souvent à l'origine de ces syndromes (sulfamides antibactériens, anticonvulsivants...).



Figure 28 : Maladie de Steven Johnson [78].

3.4.3. Carcinome épidermoïde :

70 % des cancers de la cavité buccale sont diagnostiqués à un stade avancé, ce qui en alourdit considérablement le pronostic. Pour 95 % d'entre eux, ce sont des carcinomes épidermoïdes, qui peuvent se présenter sous la forme d'une simple ulcération de la muqueuse buccale. L'âge moyen des patients au diagnostic est de 60 ans. Les deux facteurs de risque principaux sont le tabac, en particulier quand la consommation dépasse 20 paquets-années, et l'alcool. Les femmes sont exposées à ces facteurs de risque de manière croissante. Les carcinomes épidermoïdes se présentent fréquemment sous la forme d'une lésion ulcérée, dont la périphérie

est bourgeonnante et repose sur une base indurée. Les signes fonctionnels sont tardifs, la douleur prédomine.

C'est pourquoi certains signes cliniques sont importants à déceler :

- Une lésion perdurant ou s'étendant
- Une lésion dont l'aspect se modifie, devenant plus irrégulière, érosive, inhomogène, verruqueuse, atrophique.
- Une perte de souplesse de la muqueuse
- Une induration des lésions
- Une néovascularisation périphérique
- Une adénopathie

Une biopsie sera réalisée et envoyée à l'anatomopathologiste [2, 11, 55, 79-82].



Figure 29 : Carcinome épidermoïde ulcéré [9].

3.4.4. lichen plan :

Il s'agit d'une maladie inflammatoire chronique de la muqueuse buccale, siégeant sur la face interne des joues, les replis vestibulaires, la langue. Elle touche la jonction dermo-épidermique et fait partie des lésions blanches. La forme érosive peut être confondue avec des lésions aphteuses. Elle est très douloureuse, et se caractérise par de petites ou de larges érosions irrégulières et superficielles, rouge vif, sur un fond œdémateux, disposées le plus souvent en nappes. Il est important de diagnostiquer ces lésions et de les traiter car outre les

douleurs qu'elles engendrent (gênant l'alimentation, l'hygiène et fatiguant le patient) elles possèdent un potentiel de transformation maligne, pouvant évoluer en carcinome épidermoïde [2, 55, 72, 83].



Figure 30 : Lichen plan érosif de la face dorsale de la langue [83].

3.4.5. Le lupus érythémateux disséminé :

Le lupus érythémateux disséminé (LED) est une maladie auto-immune non spécifique d'organes. On retrouve des manifestations dermatologiques associées à des manifestations viscérales (aspect érythémateux au niveau de la face, douleur articulaire, atteinte rénale, cardio-vasculaire, neurologique). Il se caractérise également par des ulcérations buccales ou nasopharyngées. La lésion orale se présente comme une plaque blanchâtre avec un érythème au centre accompagnée d'une kératose striée et parfois d'une télangiectasie [83].

3.4.6. Pemphigus et pemphigoïde : (bulles d'origine auto-immune) :

Le pemphigus débute souvent par des lésions buccales qui peuvent rester isolées plusieurs mois. Les bulles prédominent aux zones de frottement (partie postérieure des joues, voile du palais, lèvre, langue), se rompent et laissent place à des érosions douloureuses entourées de lambeaux épithéliaux.

Les lésions cutanées sont plus tardives et apparaissent en peau saine. Le signe de Nikolski est évocateur (décollement cutané ou muqueux après pression digitale tangentielle), mais le diagnostic de certitude repose sur la biopsie, permettant une étude anatomopathologique complétée par immunofluorescence (bulles intraépidermiques) [71].

La pemphigoïde (cicatricielle) atteint principalement la muqueuse buccale (principalement gencives et palais) mais également les muqueuses génitales, l'œil, l'œsophage. Le diagnostic clinique repose sur « signe de la pince » ; la pince sans griffe détache l'épithélium en larges lambeaux en périphérie des lésions gingivales. Elle a une évolution cicatricielle et synéchiant pouvant évoluer ou vers une dysphagie, ou vers la cécité en cas d'atteinte oculaire [72].

3.4.7. Lésion induite par la radiothérapie ou la chimiothérapie :

Les lésions post-chimiothérapie au niveau buccal se présentent comme des érosions recouvertes d'un enduit fibrineux et apparaissent souvent deux semaines après le début du traitement. Les radiomucites sont quant à elles, une complication de la radiothérapie et débutent par un érythème qui sera suivi d'une érosion ou d'une ulcération recouverte d'un exsudat fibrineux. Ces lésions peuvent être le siège d'une surinfection bactérienne ou fongique [77].

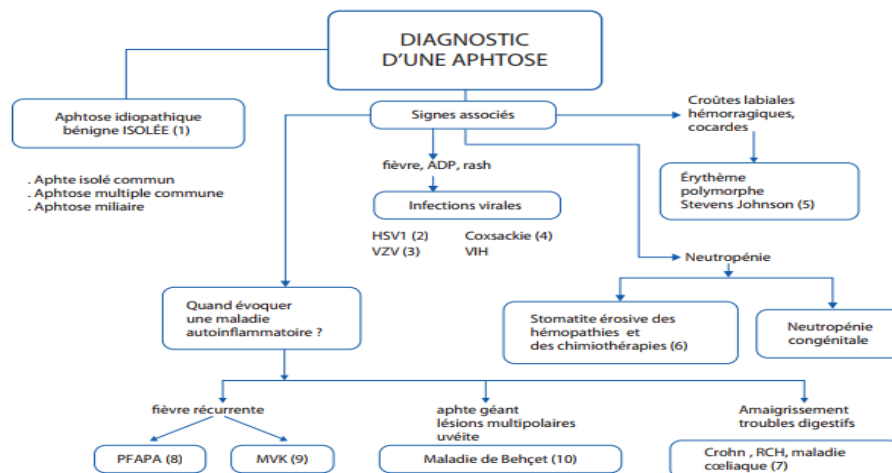


Figure 31 : Diagnostic d'une aphtose [84].

II. Traitements :

Il existe un large choix dans la thérapeutique des aphtes et il peut être difficile de s'y retrouver.

Avant de prescrire un traitement pour l'aphtose buccale, il est important de rechercher les causes qui peuvent contribuer à cette maladie. Les patients qui présentent une affection systémique potentiellement causale doivent être adressés aux spécialistes appropriés.

Le but des traitements est de diminuer la douleur, de réduire l'inflammation et d'accélérer la cicatrisation. Il s'agit dans tous les cas de traitements symptomatiques et suspensifs.

Il sera donc important avant de débiter un traitement : d'écarter toute autre pathologie sous-jacente, une déficience (zinc, fer, folates...), de discuter avec le patient afin de connaître les éventuels facteurs déclenchants (alimentation, stress, fatigue, tabac...) et d'évaluer l'impact des aphtes sur son quotidien.

Le rôle du pharmacien sera de questionner le patient sur la durée, la taille des lésions, la fréquence des récurrences, l'intensité de la douleur, le passé médical du patient et sa tolérance aux médicaments afin d'adapter le traitement ou d'orienter vers un spécialiste.

1. Traitement à l'aide de topiques :

Le traitement des aphtoses doit toujours débiter par des agents locaux dans un premier temps.

Les traitements à l'aide de topiques visent à diminuer la douleur et à réduire la durée des poussées, il s'agit de traitements purement symptomatiques. Ils sont sans effet sur les récurrences.

1.1. Anesthésiques locaux :

L'application topique d'anesthésiques locaux soulage de manière transitoire. Ces produits à base de chlorhydrate de benzydamine ou de lidocaïne, existent sous forme de gel ou de solution. Ainsi, les applications locales (en cas d'aphtes isolés) de lidocaïne en gel à 2 % et les bains de bouche (en cas d'aphtes multiples ou miliaires) à la lidocaïne visqueuse à 2 % à dilution minimale efficace (1 cuillère à café du produit dans 1 à 2 cuillères à café d'eau, voire dans 1 cuillère à soupe d'eau) aident à soulager la douleur avant les repas et permettent une alimentation dans de meilleures conditions [2].

1.2. Antiseptiques :

Ils sont surtout destinés à prévenir les surinfections bactériennes et mycosiques capables d'influer sur la sévérité et la durée de la phase ulcéralive.

1.2.1. Chlorhexidine :

La Chlorhexidine est un antibactérien bactéricide appartenant à la famille des Biguanides. Elle est utilisée en première intention dans le traitement des aphtes sous forme de bain de bouche à réaliser 3 fois par jour aussi longtemps que les lésions persistent. Néanmoins, après 2 semaines d'utilisation, elle peut colorer les dents en brun-jaunâtre. Cet effet est réversible mais peut être problématique chez les patients qui ont régulièrement des aphtes. De même, une utilisation prolongée favorise la survenue d'infection bactérienne ou fongique par déséquilibre de la flore buccale. Certaines études ont montré que l'utilisation de Chlorhexidine 0.2% diminuait le nombre d'aphtes mineurs et la douleur mais ne diminuait pas l'incidence de survenue.

1.2.2. Hexétidine :

L'Hexétidine est un antiseptique local utilisé dans le traitement des affections buccopharyngées.

1.2.3. Triclosan :

Le triclosan est un antibactérien retrouvé dans certains dentifrices et bains de bouche. Il a également des propriétés anti-inflammatoires et analgésiques. Ce produit peut pénétrer à l'intérieur de la muqueuse buccale et protéger les cellules de l'épithélium contre des agents irritants. Il réduirait la cytotoxicité du LSS et inhiberait la production des leucotriènes. Il réduirait ainsi l'apparition de nouveaux aphtes. Cependant, une réglementation récente limite la concentration de cette substance dans les dentifrices et les bains de bouche. En effet, on le suspecte d'induire des résistances aux agents antimicrobiens et il pourrait réduire les contractions cardiaques et squelettiques chez l'homme [85,86].

1.3. Antalgiques et anti inflammatoires non stéroïdiens :

Certaines solutions à base d'acide acétylsalicylique ont montré un intérêt dans la diminution de la douleur grâce à leurs propriétés antalgiques et anti inflammatoires, tout comme l'application de diclofénac topique à 3% associé à de l'acide hyaluronique.

1.4. Amlexanox :

C'est un produit très largement étudié qui offre une efficacité sur le court terme notamment lorsque qu'il est utilisé dès la phase prodromique. Il s'agit d'un anti-allergique et antiinflammatoire. Il inhibe la libération de médiateurs inflammatoires provenant des polynucléaires neutrophiles, des basophiles et mastocytes. Il se présente sous forme de pâte à appliquer en petite quantité sur chaque aphte 4 fois par jour. Plusieurs études ont démontré son efficacité sur les aphtes en agissant sur la réduction de la douleur, la taille et la sévérité des lésions. Une publication avance même qu'il s'agirait du meilleur traitement surtout s'il est utilisé dès la phase prodromique [87,88].

1.5. Corticostéroïdes :

Les anti inflammatoires locaux pourraient limiter la réponse inflammatoire liée à la formation de l'aphte. Ces médications peuvent en effet agir sur le taux de lymphocytes et modifier la réponse des effecteurs cellulaires faces aux agressions (mécaniques, alimentaires ou autre) [37].

Ainsi, par action directe sur les lymphocytes T, ou indirecte sur les cellules inflammatoires stimulées par les cofacteurs ils permettent de réduire la durée de l'aphte ainsi que la douleur qu'il engendre. Néanmoins, leur effet sur la récurrence semble limité [2].

Les plus connus sont les corticostéroïdes locaux, on pourra prescrire 2 comprimés de prédnisolone utilisés en bain de bouche à raison de 2 à 4 prises par jour. D'autres corticostéroïdes peuvent être proposés : l'hémisuccinate d'hydrocortisone utilisés en pastille de 2.5 mg à laisser fondre sur l'aphte ; l'acétonide de triamcinolone, pâte à 1 mg/g pour les formes gingivales ou étendues ; le fluocinonide qui par sa forme en spray permet d'atteindre les régions postérieures [2] ; le dexaméthasone dont l'efficacité serait semblable à celle du triamcinolone dans la réduction des douleurs mais dont l'effet serait plus rapide [38].

1.6. Antibiotiques locaux :

Comme les tétracyclines ou leurs dérivés (doxycycline, minocycline), en gel ou en bains de bouche ont également prouvé leur efficacité dans la réduction de la douleur et des poussées d'aphtoses buccales.

Ces médicaments agissent par une action inhibitrice des collagénases et métalloprotéinases (MPs) qui prennent part à la réponse inflammatoire et à la destruction des tissus, aboutissant aux ulcérations.

La doxycycline semble présenter les meilleurs résultats cliniques. On l'utilise soit en gel avec une dose fixe d'antibiotique, soit en solution avec comprimé de 100 mg de doxycycline dissout dans 10 ml d'eau, et faire un bain de bouche 4 fois par jour pendant trois jours. Les effets secondaires peuvent apparaître au-delà de 5 jours d'utilisation, et comprennent la dysgueusie, des réactions cutanées, le muguet, la chéilite angulaire, les sensations de brûlure et de douleurs au niveau de la gorge. Les tétracyclines, même en bains de bouche, sont contre-indiquées chez la femme enceinte (effet tératogène) et chez l'enfant de moins de 12 ans [38,89].

1.7. Pansements isolants :

La simple application de bioadhésif protecteur (carboxyméthylcellulose, polymères synthétiques, cyanoacrylate) pourrait aider à diminuer les douleurs. Cela pourrait être une des explications de l'efficacité supplémentaire des dermocorticoïdes dans une pâte adhésive ou de l'efficacité de la chlorhexidine sous un pansement de cyanoacrylate.

1.8. Acide hyaluronique :

L'acide hyaluronique est un glycosaminoglycane synthétisé par la plupart des cellules. Il intervient dans les processus de cicatrisation (prolifération cellulaire, migration, angiogenèse) et on le retrouve au niveau de la muqueuse buccale. Il présente également une forte viscosité, ce qui va retarder le passage des agents microbiens dans la zone péricellulaire. En cas d'inflammation, sa concentration augmente.

L'acide hyaluronique 0,2% soulage immédiatement la douleur quel que soit le stade de l'ulcération. Il a l'avantage de pouvoir être utilisé chez les nourrissons, les femmes enceintes sans risque de surdosage. Une étude réalisée avec de l'acide hyaluronique 0.2% rapporte une diminution du nombre d'ulcères au bout de 5 jours ce qui confirme le rôle de cicatrisation de la molécule. Il se présente sous la forme de gel ou de spray ; le choix pouvant s'effectuer en fonction de la localisation des lésions [90].

Une autre étude a comparé l'utilisation de lidocaïne visqueuse, d'acide hyaluronique seul et d'acide hyaluronique associé à du Diclofenac sous forme de gel. L'acide hyaluronique faciliterait le transport du Diclofenac dans des territoires inflammés et aurait donc une action plus efficace sur les aphtes. Il semblerait que la lidocaïne visqueuse ne soit pas capable d'atteindre les sites inflammatoires en concentration suffisante pour obtenir une anesthésie locale et que l'action de l'acide hyaluronique seul, sans action analgésique ni anesthésiante, consiste en la formation d'une couche couvrant l'ulcère [91].

1.9. Traitements physiques :

Ils ont tous pour but de cautériser l'aphte, c'est-à-dire de transformer une ulcération inflammatoire en une ulcération cicatricielle, qui est habituellement moins douloureuse.

L'acide trichloracétique, le nitrate d'argent ou encore l'acide chromique peuvent être appliqués au coton tige de façon à obtenir une cautérisation de la lésion. Ils permettent la coagulation des protéines de surface ce qui, après une douleur vive à l'application, diminue la douleur. Certaines études indiquent aussi une accélération de la cicatrisation, d'autres réfutent cet argument [2,92].

1.10. Thérapie par laser :

Une thérapie par laser a été quant à elle proposée avec succès dans les aphtoses rebelles, de par trois propriétés majeures: amélioration de la régénération tissulaire en augmentant la production d'ATP, stimulation de la microcirculation, et formation de nouveaux vaisseaux sanguins favorisant la guérison des lésions sans effets indésirables. La récurrence des poussées serait elle aussi maîtrisée par cette technique au laser.

On utilise les lasers diodes à une longueur d'onde de 940nm, en deux à trois passages de 30 à 45 secondes espacées d'une vingtaine de secondes pour laisser le temps au tissu de refroidir. Les mouvements sont à faire de la périphérie de la lésion vers le centre, en vérifiant entre les passages par palpation avec un doigt ganté humide la réduction de la douleur. Les lasers YAG et CO2 peuvent également être utilisés mais ces derniers sont plus onéreux et peuvent être responsable de lésions thermiques au niveau des tissus durs [93].

Tableau IV : Traitements locaux.

Traitements	Posologie	Effets secondaires
Anesthésiques locaux (lidocaïne)	Appliquer le gel sur la lésion avant chaque repas	
Antiseptiques locaux (chlorhexidine, triclosan)	Bains de bouche 2 fois par jour	Coloration des dents si usage prolongé
Anti-inflammatoires non stéroïdiens (aspirine, diclofénac)	Bains de bouche/ application de gel sur la lésion	
Amlexanox	Appliquer 2 à 4 fois par jour	Nausées, sensation de brûlure
Corticostéroïdes	Bains de bouche / pâte à appliquer	Candidose
Antibiotiques locaux (tétracyclines)	100 mg de doxycycline dissout dans 10 ml d'eau, bains de bouche 4 fois par jour pendant trois jours	Dysgueusie, réactions cutanées, tératogénicité
Pansements isolants	A appliquer sur les lésions	
Acide hyaluronique	Appliquer le gel sur les lésions	
Acide trichloroacétique	A appliquer sous forme de solution directement sur la lésion à l'aide d'un coton tige	Douleur vive mais brève
Laser diodes	A faible dose, directement sur les lésions	

2. Traitements systémiques :

Habituellement les poussées sont résolues grâce aux traitements locaux. Cependant, ils s'avèrent parfois insuffisants. Lorsque la poussée d'aphtes est étendue, sévère, très douloureuse et qu'elle résiste aux thérapeutiques locales, un traitement systémique doit alors être envisagé.

2.1. Antibiotiques :

Des études ont démontré que la prise de 50 mg de pénicilline G quatre fois par jour pendant cinq jours permet de réduire la taille des ulcérations et de diminuer la douleur. A forte dose elle peut entraîner des troubles de la conscience et des crises convulsives [94,95].

2.2. Corticostéroïdes :

Les corticostéroïdes sont le premier choix concernant les thérapeutiques systémiques : ils permettent de diminuer les douleurs, le nombre et la durée des aphtes en réduisant la réaction inflammatoire locale. Néanmoins leur utilisation reste limitée à des cures courtes.

En effet les effets indésirables des corticostéroïdes sont nombreux : rétention de sodium créant œdème et hypertension, faciès lunaire, acné, amyotrophie, hyperglycémie, ostéoporose, nécrose osseuse, atrophie cutanée au point d'injection, excitation, insomnie, susceptibilité aux infections, foetotoxicité...

Leur prescription pourra donc être proposée dans le cadre de cures très brèves avec posologie décroissante, par exemple : 40mg de prednisolone par jour pendant 4 jours puis 5mg tous les 2 jours pour réduire à 1 mg par jour jusqu'à l'arrêt. Est également prescrite la dexaméthasone à raison de 4-8 mg par jour pendant 3 à 7 jours en intraveineux ou intramusculaire pour les formes géantes [34]. Au delà de ces cures brèves on s'expose non seulement aux effets secondaires mais aussi à la perte d'efficacité du traitement.

Les injections intra-lésionnelles sous-muqueuses de doses élevées de corticostéroïdes, efficaces, évitent les effets secondaires systémiques à long terme ; elles sont cependant peu utilisées en pratique courante, et surtout envisagées dans les formes sévères ou chez le patient VIH-positif.

Pouvant favoriser les infections opportunistes, les corticostéroïdes par voie générale sont à éviter chez le patient immunodéprimé ou séropositif, ou doivent être associés à un traitement antifongique.

2.3. Colchicine :

La colchicine est un médicament antigoutteux et anti-inflammatoire. Elle agit en diminuant le flux leucocytaire (diminution du chimiotactisme des polynucléaires neutrophiles) et en inhibant la phagocytose des microcristaux d'urate. Elle a une indication dans la maladie de Behçet et s'utilise en traitement préventif contre les poussées d'aphtoses sévères. Il s'agit d'un médicament à marge thérapeutique étroite, il faut donc bien respecter les posologies et prêter attention aux signes de surdosage : diarrhées, vomissements.

La posologie recommandée est de 1.5 mg par jour en 3 prises chez l'adulte. Au delà de 6 mois une surveillance biologique sera conseillée (NFS, transaminases, créatinine). La durée de la thérapie dépendra de la sévérité de l'aphtose [38]. Elle sera contre indiquée chez les patients en insuffisance rénale ou hépatique sévère.

2.4. Clofazimine :

C'est un anti microbien utilisé dans les cas sévères d'aphtose à une dose de 100 mg/jour pendant six mois, elle permet d'éviter l'apparition de nouvelles lésions pendant la durée du traitement.

2.5. Zinc :

C'est un cofacteur essentiel jouant un rôle dans la réépithélialisation et la guérison des plaies. Des études ont montré qu'un traitement de l'aphtose par le zinc à une dose de 150 mg obtenait des résultats similaires à un traitement au dapsone (un anti infectieux) à une dose de 50 mg, tous deux ayant des propriétés importantes dans le traitement et la prophylaxie des aphtoses.

2.6. Pentoxifylline :

La Pentoxifylline inhibe la production de nombreuses cytokines pro-inflammatoires dont le TNF α . Elle a un effet vasodilatateur et permet une diminution de la production de fibrinogène ainsi qu'une déformabilité des globules rouges. Par ces propriétés, elle est utilisée dans le

déficit cognitif du sujet âgé et dans les artériopathies oblitérantes des membres inférieurs (AOMI). Elle exerce également une action suppressive sur les Lc T CD8+. In vitro, elle ralentirait le déplacement, l'adhésivité, la libération de médiateurs des polynucléaires neutrophiles. D'après une étude, elle améliorerait les symptômes oro-génitaux quand elle est utilisée à la posologie de 400 mg 3 fois par jour. Les taux de réponse varient entre 36 et 63% et sont rapidement suivis par des récives à l'arrêt du traitement [38]. Ce traitement peut entraîner des troubles digestifs, céphalées, vertiges, insomnies, rash cutané...

2.7. Thalidomide :

La Thalidomide est un médicament qui était utilisé dans les années 50 et 60 comme sédatif et anti-nauséeux chez la femme enceinte. Elle fut responsable de nombreuses malformations appelées phocomélie chez les nouveau-nés et fut donc retirée du marché. Aujourd'hui, on retrouve la Thalidomide dans le traitement du myélome multiple et sa délivrance doit être conforme au programme de prévention grossesse. C'est également le traitement le plus efficace dans l'ABR sévère et il est utilisé en deuxième intention.

La Thalidomide est un dérivé cyclique de l'acide glutamique présentant des propriétés anti-inflammatoires et immunosuppressives. Son mécanisme d'action n'est pas très bien connu mais il semblerait que ses effets soient liés à une diminution de la production de TNF α .

On l'utilise à la posologie de 100 à 200 mg en traitement d'attaque des aphtoses sévères puis on passe à 50 mg en traitement d'entretien. L'effet est remarquable puisqu'on observe une amélioration dans 100% des cas. Une étude portée sur 73 patients traités par 100 mg de Thalidomide pendant 2 mois a ainsi obtenu de très bons résultats puisque tous les patients traités ont vu une amélioration et 32 d'entre eux ont obtenu une rémission complète. Une autre publication suggère qu'une utilisation à 50 mg de Thalidomide en posologie initiale est suffisante et cela permettrait également de diminuer sa toxicité.

En outre, certains de ces effets indésirables limitent son utilisation (neuropathie sensitive, tératogénicité, thrombose veineuse). Ces effets sont à prendre en compte avant et pendant le traitement car ils peuvent être graves et irréversibles. Pour les femmes en âge de procréer, un moyen de contraception efficace devra être prescrit. Un test de grossesse de moins de 3 jours

doit avoir été réalisé avant toute prescription puis renouvelé tous les deux mois. Il est également important de prévenir les hommes de se protéger lors des rapports sexuels car la Thalidomide a été retrouvée dans le sperme. Le don du sang est à proscrire pendant toute la durée du traitement. De même, des examens neurologiques seront à réaliser tous les 6 mois afin d'exclure une neuropathie périphérique. D'autres effets indésirables sont retrouvés comme de la somnolence, un inconfort digestif, une sécheresse cutanée une éruption érythémateuse [3].

2.8. Supplémentations vitaminiques :

L'hypothèse d'une carence nutritionnelle chez les patients atteints d'ABR a été émise dans plusieurs publications. Une déficience en vitamine B12 pourrait être à l'origine des ABR dont la cause la plus fréquente serait une malabsorption de la cobalamine qui résulterait d'un dysfonctionnement au niveau intestinal. Une supplémentation en vitamine B12 pourrait être une thérapie efficace contre les ABR. Elle permettrait une réduction de la douleur, une diminution du nombre d'ulcérations et de la durée des poussées. Ce traitement a l'avantage d'être peu onéreux et sans effet secondaire. Une étude a évalué l'effet de 1 mg de vitamine B12 par jour pendant 6 mois et a confirmé ces améliorations [96].

Une étude récente a montré qu'une carence en vitamine C provoquait une diminution de l'apoptose des neutrophiles et une diminution de leur élimination. De ce fait, ces PN pourraient libérer leur contenu intracellulaire potentiellement toxique dans les tissus environnants. Il est possible que l'acide ascorbique ait une influence sur la durée de vie des polynucléaires neutrophiles et induisent une réduction des ABR. En effet, il pourrait induire l'apoptose des PN qui seraient éliminés avant leur lyse et moduler la production d'espèces réactives de l'oxygène ce qui pourrait moduler la réponse inflammatoire. Cette étude a montré que la prise de 2000mg/m²/jour d'acide ascorbique réduisait de 50% les ulcérations et réduisait la douleur [97].

Tableau V : Traitements systémiques.

Traitements	Posologie	Effets secondaires
Pénicilline G Antibiotique	50 mg 4fois par jour pendant 5jours	Troubles de la conscience, crises convulsives
Corticostéroïdes (prednisolone) Anti-inflammatoires	40mg par jour puis réduction progressive de la dose jusqu'à l'arrêt	Nombreux : digestifs, désordres hydro- électrolytiques, dépression immunitaire,...
Colchicine Anti-inflammatoire	1,5 mg par jour en trois prises par 24 heures pendant 2 mois	Troubles gastrointestinaux (diarrhées importantes, ...), neutropénie
Clofazimine Antibactérien	100 mg par jour pendant six mois	Diarrhée, coloration rouge de la peau, des larmes, de l'urine
Zinc	150 mg par jour	
Dapsone Anti-infectieux	50 mg par jour pendant trois jours	Anémie hémolytique, troubles digestifs, fièvre
Pentoxifylline Anti TNF	400 mg trois fois par jour pendant un mois	Désordres digestifs
Thalidomide Immunomodulateur	100 à 200 mg en traitement d'attaque puis 50 mg en traitement d'entretien	tératogénicité, neutropénie, neuropathie périphérique
Vitamine B12	1 mg par jour pendant 6 mois	
Vitamine C	2 g par jour pendant trois mois	

3. Traitements adjuvants :

Pour augmenter les chances de guérison et éviter les récives, il existe des traitements dits adjuvants à prendre en association des traitements locaux. L'homéopathie, l'aromathérapie peuvent être proposés, même si leur intérêt direct dans le traitement des aphtes n'est pas toujours démontré.

3.1. Homéopathie :

En traitement symptomatique, on citera *arsenicum album*, *baptisia tinctoria*, *borax*, *kali chloricum*, *mercurius solubilis*, *mercurius corrosivus*, *muriatic acid*, *nux vomica*, *sulfur*, qui sont les traitements au degré fort. Ces substances diluées dans 100 ml d'eau et administrées par voie orale toutes les 12 heures pendant 6 jours réduiraient la douleur et la taille des ulcérations, agissant en traitement symptomatique. Ils ne présentent aucun effet indésirable n'est à déclarer.

Des traitements de fond peuvent également être mis en place en cas de récive, et c'est alors l'anamnèse et les signes généraux en plus des symptômes qui seront minutieusement étudiés. On retrouve des substances également présentes dans le traitement symptomatique, et d'autres qui diffèrent. Les plus courantes sont *fluoric acid.*, *mercurius solubilis*, *mercurius corrosivus*, *mercurius cyanatus*, *argentum nitricum*, *kali bichromicum*, *nitri acid.*, *lachesis*, *aurum metallicum*, *plumbum metallicum*, en plus grande dilution, à prendre de manière quotidienne ou hebdomadaire [98].

Face au manque de connaissance sur l'origine et l'efficacité des traitements, l'homéopathie peut être une alternative intéressante d'autant plus qu'elle ne présente aucun risque.

**Tableau VI : Souches homéopathiques disponibles en officine
pour améliorer la guérison d'un aphte [100].**

SOUCHES HOMEOPATHIQUES pour aphtes	Formes galéniques	Indication	Utilisation	Déconseillé
<i>Borax</i> 5CH	Granules	Aphtes brûlant et très douloureux	3 gran 3 fois par jour à laisser fondre sous la langue	Nourrisson -> les faire fondre dans l'eau
<i>Kalium bichromicum</i> 9CH	Granules	Aphtes profonds, aux bords réguliers, recouvert d'une membrane jaunâtre	3 gran 3 fois par jour à laisser fondre sous la langue	Nourrisson -> les faire fondre dans l'eau
<i>Mercurius solubilis</i> 9CH	Granules	Aphtes associés à une hypersalivation, langue chargée, goût métallique	5 gran toutes les 2h, à laisser fondre sous la langue, à commencer le plus rapidement possible et à espacer dès amélioration	Nourrisson -> les faire fondre dans l'eau
<i>Nitricum acidum</i> 9CH	Granules	Aphtes qui saignent au moindre contact	5 gran 3 fois par jour, à laisser fondre sous la langue	Nourrisson -> les faire fondre dans l'eau
<i>Calendula officinalis</i> et <i>Phytolacca decandra</i>	Teinture mère	Aphtes douloureux	1 c. à café de TM dans un demi-verre d'eau tiède en bain de bouche 3 fois par jour pendant une semaine	

3.2. Aromathérapie :

Le pharmacien peut proposer à la patiente d'utiliser des huiles essentielles telles que le Giroflier (*Eugenia aromatica*), le Bois de rose (*Aniba rosaeodora*), le Laurier noble (*Laurus nobilis*), la Sauge (*Salvia officinalis*), le Thym (*Thymus vulgaris*), la Menthe officinale (*Mentha piperata*), la Lavande vraie (*Lavandula vera*), la Sariette (*Satureia montana*) et le Tea-tree (*Melaleuca alternifolia*). Ces huiles ont des propriétés anti-infectieuses, anti-inflammatoires et cicatrisantes [101].

Cependant, il existe peu de publications prouvant leur réelle efficacité sur les aphtes à l'exception du pouvoir antibactérien de l'huile essentielle de Tea-tree [102].

Il faut imbiber un coton-tige de quelques gouttes d'un mélange de ces huiles et l'appliquer localement trois à quatre fois par jour pendant cinq jours maximum. On peut également mélanger deux à trois gouttes de ces huiles avec du bicarbonate de sodium pour faire des bains de bouche.

Les huiles essentielles ne doivent pas être utilisées chez les enfants de moins de 6 ans, chez les femmes enceintes et allaitantes, ni en cas d'épilepsie ou d'allergie aux molécules aromatiques. Il est conseillé de pratiquer 48 heures avant, un test en appliquant l'huile au niveau du coude, pour vérifier si aucune réaction allergique n'apparaît. Il faut préciser à la patiente que les huiles ne doivent pas être utilisées au delà de cinq à sept jours maximum. Elles doivent être gardées à l'abri de la lumière et de la chaleur [101].

4. Utilisation d'ozone :

L'ozone a des propriétés intéressantes puisqu'il s'agit d'un puissant oxydant à forte activité antimicrobienne (bactéries, levures, virus), qui peut stimuler la réponse immunitaire et qui possède des propriétés analgésiques. Une étude a montré que l'utilisation de l'ozone pendant 30 secondes sur les lésions aphteuses réduisait la douleur et améliorait la cicatrisation. L'ozone a un rôle à la fois sur l'immunité humorale et cellulaire. Elle favorise l'excrétion des toxines, améliore la fonction phagocytaire des macrophages, favorise la production de $\text{TNF}\alpha$, de leucotriènes, de prostaglandines, ce qui est un peu paradoxal car le $\text{TNF}\alpha$ est retrouvé en

concentration plus importante dans les lésions. En outre, l'ozone augmente la capacité de transport de l'oxygène du sang ce qui permet un métabolisme cellulaire plus efficace au niveau des tissus à forte activité inflammatoire. L'ozone pourrait donc être une alternative intéressante dans la prise en charge des ABR. Néanmoins, d'autres études sont nécessaires sur des échantillons de population de plus grande taille. De plus, l'utilisation à domicile n'est pas possible et l'ozone a l'inconvénient d'être irritant pour les muqueuses respiratoires et peut induire de l'asthme [103].

5. Régime alimentaire :

Un lien possible entre l'alimentation moderne et diverses pathologies inflammatoires comme les aphtes, la maladie de Behçet, la maladie de Crohn, a été envisagé par le docteur Seignalet qui a proposé un régime dit « ancestral », hypotoxique à ses patients. Sur 14 de ses patients présentant des aphtes, 4 ont vu une amélioration et les 10 autres ont été guéris. De la même manière, il obtient de très bons résultats en appliquant ce régime à des patients atteints de la maladie de Behçet, de la maladie coéliquaue ou encore de la maladie de Crohn. Le principe de son régime repose sur :

- L'éviction de tous les laits animaux et de leurs dérivés
- L'éviction des céréales (blé, maïs, seigle, orge) sauf le riz
- L'éviction des huiles raffinées, préférer les huiles vierges (colza, olive)
- Une alimentation tournée vers le biologique
- Une consommation de fruits et de légumes
- La consommation d'aliments crus (viandes, poissons) quand cela est possible ou privilégier la cuisson à la vapeur, au bain-marie, à l'étouffée
- La consommation de charcuteries crues plutôt que de charcuteries cuites
- L'éviction de boissons riches en sucre
- L'éviction des conserves
- Un mode de cuisson moins agressif : vapeur, bain-marie
- L'utilisation de condiments : sel complet, curry, oignons, poivre...

D'autres règles hygiéno-diététiques y sont associées :

- La pratique d'une activité physique régulière
- L'éviction du stress
- La prise de ferments lactiques afin de reconstituer la flore intestinale
- La supplémentation en vitamines et minéraux (Vitamines A, D, E, K, B1, B2, B5, B6, B12, C, magnésium, zinc...)

Le régime ancestral est à conseiller face à une aphtose récidivante ou une maladie de Behçet. Selon l'auteur, il ne faut pas craindre un risque de carence alimentaire. Ce régime a pour avantage de rendre le patient actif sur sa santé, il ne se contente pas juste de prendre des médicaments. La limite de cette méthode est qu'elle ne permet pas la guérison mais la rémission d'où l'intérêt de débiter le régime le plus tôt possible. Le délai d'obtention des résultats varie en fonction des patients. Enfin, concernant le prix de revient de ce régime, il ne serait pas plus élevé.

III. Rôle du pharmacien d'officine dans le conseil aux patients :

L'aphte fait partie des maux de la bouche quotidiennement rapportés par les patients en pharmacie. Le patient décrit en général une douleur au niveau de la lésion accentuée par l'alimentation. Le pharmacien doit alors poser les bonnes questions afin de s'assurer qu'il s'agit bien d'un aphte. Il devra évaluer l'impact sur le quotidien du patient, opter pour le bon traitement (produits locaux, anesthésiant) et donner des conseils. Il pourra inviter le patient à consulter un médecin dont le spécialiste est le dermatologue.

1. Principales questions à poser lors d'une demande de conseil :

- Est-ce la première fois que vous avez des aphtes ou en avez-vous régulièrement ?
- Avez-vous un seul ou plusieurs aphtes et de quelle taille ?
- Depuis quand avez-vous l'aphte ?
- Avez-vous d'autres symptômes ? fièvre ? asthénie ?
- Connaissez-vous les facteurs favorisants ? alimentation ? stress ? médicaments ?
- Quel type de brosse à dents utilisez-vous et à quelle fréquence l'utilisez-vous ?

2. Quand consulter ?

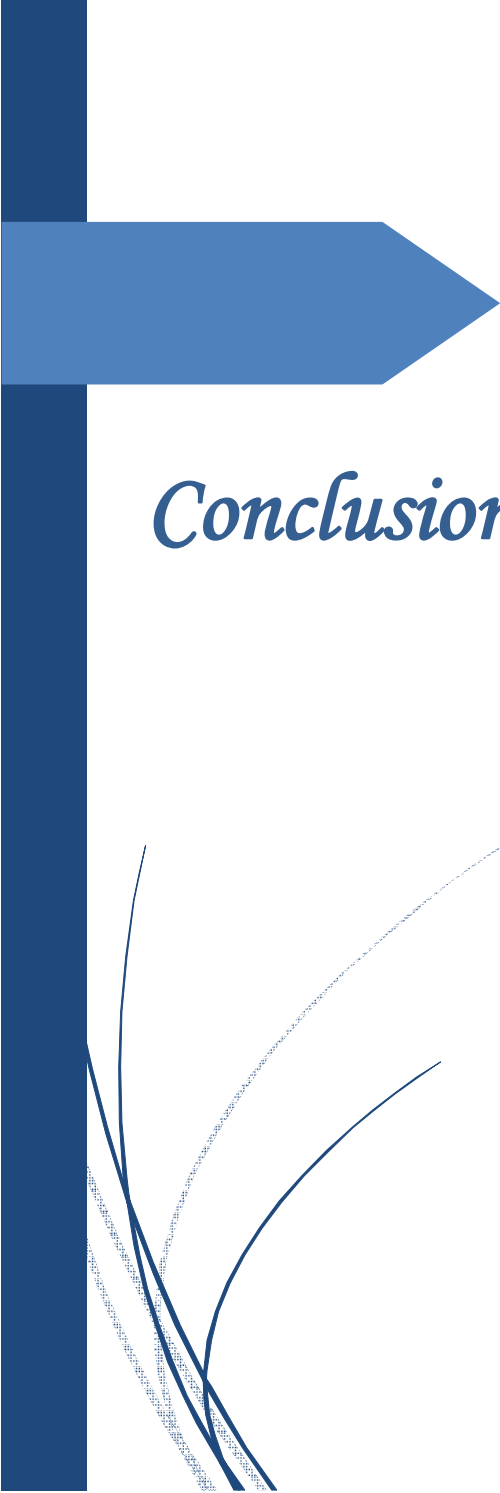
- Si les aphtes ont une taille supérieure à 1 cm de diamètre
- Si les aphtes sont nombreux (supérieur à 10)
- Si les poussées surviennent plus de 4 fois par an
- Si la lésion saigne
- Si la guérison est supérieure à 10 jours
- Si d'autres signes sont présents comme de la fièvre
- Si les aphtes buccaux sont accompagnés d'aphtes génitaux
- Si la douleur est trop importante en particulier chez les enfants

3. Conseils à donner aux patients :

- Limiter les aliments aphtogènes : fruits oléagineux (amandes, noix...), fruits non pelés, fraises, raisins, citrons, agrumes, ananas, bananes, kiwis, fromages à pâte dure type gruyère, tomates, épices et chocolat. Ce sont spécialement dû à une sensibilisation alimentaire avec des aliments riches en histamine. Le déclenchement d'aphtes semble

également soumis au dépassement d'un seuil de tolérance de ces aliments sur plusieurs jours. Ce seuil est propre à chacun. 1 banane peut déclencher des aphtes, alors qu'une demi n'aura aucune conséquence.

- Éviter les aliments qui irritent votre bouche, y compris les agrumes, les légumes acides, et les aliments épicés.
- Bien rincer les fruits et légumes.
- Éviter l'irritation par les chewing-gums qui sont remplis de produits non-naturels.
- Éviter de parler en mangeant et mastiquer bien afin de ne pas provoquer des lésions buccales qui fragiliseraient les muqueuses et favoriseraient les aphtes.
- Choisir une brosse à dent à poils doux et arrondis qui aident à prévenir l'irritation des gencives.
- Passer un fil dentaire entre les dents 1 fois par jour.
- Utiliser un rince-bouche antibactériens.
- Choisir un dentifrice ayant le minimum d'additif, voir aucun et surtout pas « lauryl sulfate de sodium ».
- Limiter la consommation d'alcool qui peut sérieusement épuiser les stocks de vitamines B, dont la vitamine B9 et de vitamine B12, qui ont été démontré à empêcher les aphtes.
- Vérifier les apports alimentaires insuffisant de fer et/ou en cas de carence en fer, spécialement pour les femmes au cours des règles, les femmes enceintes ou en allaitement, les grands sportifs, les végétaliens, ou régime restrictif... Ajouter plus d'aliments riches en fer comme les fruits secs, les jaunes d'œufs, le foie, la viande rouge maigre, les huîtres, les volailles, le saumon, épinards, le thon et les grains entiers à votre régime alimentaire.
- Prudence avec le gluten pouvant favoriser le développement d'aphtes.
- Consommer des aliments riches en : acide folique, Vitamine B12, Vitamine B2, Fer, Zinc.
- Retrouver une bonne hygiène de vie (alimentation, sommeil, no stress, activité sportive).
- Veillez à un bon équilibre acido-basique, en faisant attention à l'alimentation : les viandes rouges, sucreries, melons, noix ... favorisant l'apparition des aphtes [104].



Conclusion

L'aphte apparaît donc comme une affection bénigne mais douloureuse guérissant spontanément. Il est fréquemment rencontré dans la population générale néanmoins il peut être confondu avec d'autres formes d'ulcérations buccales d'où l'importance pour le clinicien de s'attarder sur les signes cliniques associés aux aphtes afin de poser le bon diagnostic.

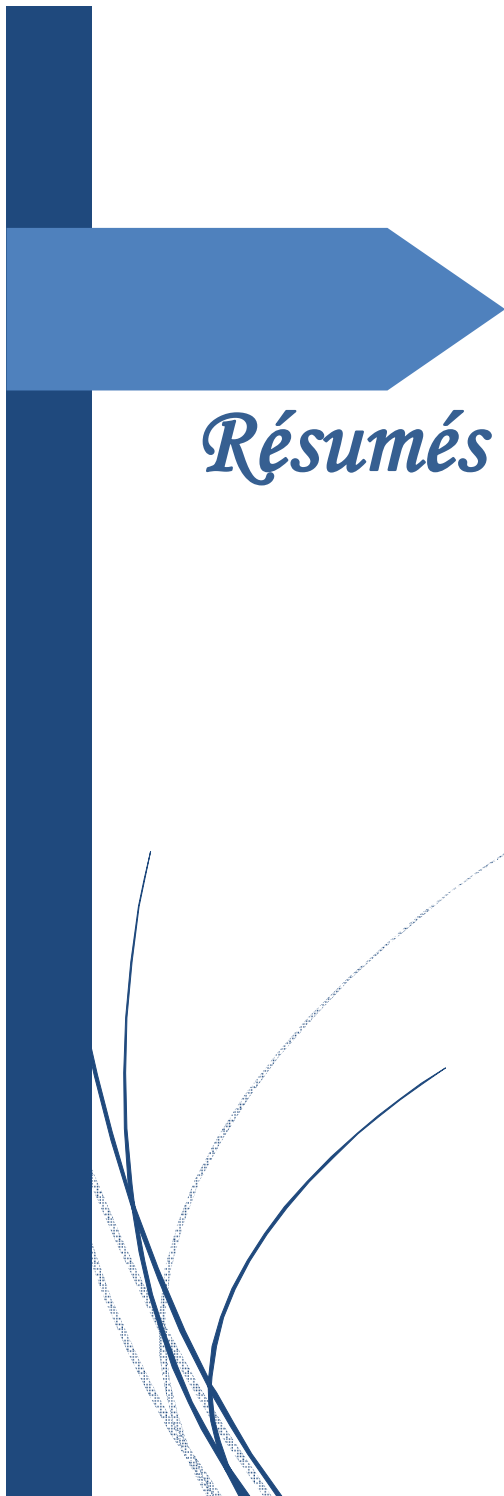
Bien que les aphtoses soient les lésions de la cavité buccale les plus fréquentes, leur physiopathologie reste méconnue. Leur cause précise n'a pu être déterminée de manière formelle malgré de nombreuses études, et seules des hypothèses ont été établies. L'étiologie des aphtes est multifactorielle, avec des facteurs favorisants qui peuvent varier d'un patient à l'autre.

De ce fait, aucun traitement curatif réellement satisfaisant n'est mis en place pour le moment, et le praticien se contente de traiter la symptomatologie des lésions, en réduisant la douleur et la durée des poussées de manière à soulager le patient en attendant la disparition de l'ulcération.

Ces traitements qui restent symptomatiques, doivent être adaptés à chaque individu et il est important d'essayer de comprendre ce qui déclenche l'apparition de ces aphtes (alimentation, stress, fatigue...). Les traitements locaux sont à privilégier face à une aphtose mineure mais dès que les symptômes deviennent invalidants au quotidien et compromettant pour l'état de santé du patient un traitement systémique doit être envisagé. Il peut être surprenant de voir que certains traitements présentent un intérêt comme par exemple les antiseptiques locaux alors que les aphtes ne sont pas d'origine bactérienne. Par ailleurs, à l'officine, le nombre de patient se présentant avec un aphte n'est pas rare et le pharmacien doit savoir poser les bonnes questions afin d'opter pour le bon traitement ou d'orienter vers un spécialiste.

Dans tous les cas, une remise en état complète de la sphère buccale est indispensable (hygiène rigoureuse, soins dentaires, extractions dentaires et réhabilitation prothétique si nécessaire).

On retrouve un certain nombre de publications portant sur les aphtes cependant les études sont souvent réalisées sur un faible nombre de sujets. L'hypothèse d'un lien entre les aphtes, l'alimentation et l'apparition de pathologies inflammatoires devrait être plus approfondie et confirmée par d'autres études.



RESUME

Titre de la thèse : Aphtes : étiologies, maladies inflammatoires associées, traitement et conseils à l'officine

Auteur : Kaoutar ZENATI

Mots clés : Aphte , étiologie , pathologie , traitement , prévention.

L'aphte est un symptôme banal, douloureux retrouvé couramment dans la population générale. On distingue trois formes cliniques : l'aphte mineur, majeur et herpétiforme.

Le mécanisme étiopathogénique des aphtoses n'est pas encore clairement élucidé, bien que différentes hypothèses aient été mises en évidence, menant à une origine multifactorielle et mettant en avant des facteurs prédisposant tels que les facteurs génétiques, environnementaux et physiologiques.

Le diagnostic est basé sur l'anamnèse et l'examen clinique, complété en cas de nécessité par l'exclusion des diagnostics différentiels, qui sont nombreux et regroupent des affections d'origines diverses. Cette lésion ulcéreuse est également retrouvée dans plusieurs pathologies inflammatoires, lors de déficiences nutritionnelles et de désordres immunitaires.

Dans la majorité des cas un traitement symptomatique local est suffisant et sera donc mis en place en première intention, avec pour but de soulager le patient et de réduire la durée des poussées. Cependant certaines aphtoses buccales invalidantes nécessitent un traitement systémique suite à l'échec des thérapeutiques locales.

Abstract :

Title : Aphthae : etiology, associated inflammatory diseases, treatment and advice at the pharmacy

Authors : kaoutar ZENATI

Key word : Aphthae , etiology, pathology, treatment, prevention.

Aphthae is a common, painful symptom commonly found in the general population. There are three clinical forms: the minor, major and herpetic aphthae.

The etiopathogenic mechanism of aphthosis is not yet clearly understood, although different hypotheses have been identified, leading to a multifactorial origin and highlighting predisposing factors such as genetic, environmental and physiological factors.

The diagnosis is based on the history and clinical examination, supplemented when necessary by the exclusion of differential diagnoses, which are numerous and include diseases of various origins. This ulcerous lesion is also found in several inflammatory pathologies, nutritional deficiencies and immune disorders.

In the majority of cases, local symptomatic treatment is sufficient and will therefore be implemented as first-line, with the aim of relieving the patient and reducing the duration of relapses. However, some debilitating oral aphthoses require systemic treatment following the failure of local therapies.

ملخص

العنوان : ففتوس: المسببات، الأمراض الالتهابية المرتبطة بها، العلاج والانتشار الصيدلانية

من طرف: كوثر الزناتي

الكلمات الأساسية : قرحة الفم، الأسباب، الأمراض، العلاج، الاحتياطات

قرحة الفم عرض مشترك يسبب الآلام ويوجد لدى عامة الناس ويمكن أن نميز منه ثلاثة أشكال: القرحة الطفيفة، القرحة الكبيرة، الحلئي.

لم يتم فهم آلية اثيوباثوجيني لفتوس بوضوح، رغم أن افرضيات المختلفة تم تحديدها وكذلك تم معرفة العوامل المؤهبة لهذا المرض أو الآفات والمتمثلة في عوامل وراثية، بيئية، فيزيولوجية . ويستند التشخيص على سوابق المريض والفحص السريري تكمل عند الضرورة من خلال استبعاد التشخيص التفريقي والذي هو عديد ويشمل أمراض من أصول مختلفة.

في معظم الحالات يتم اللجوء إلى العلاج الموضعي كخط أول وذلك بهدف التخفيف عن المريض وتقليل مدة الانتكاسات وفي بعض الحالات فإن فتوسيس الفم المنهكة تتطلب العلاج المنهجي بعد فشل العلاج الموضعي.



Bibliographie et Webographie

- [1] **Vaillant L, Samimi M, Parent D.** Aphtes, aphthoses, maladie de Behçet. EMC Dermatol. 2016;11(1):1-13.
- [2] **Coulon J-P, Piette E.** Aphtes banals, aphtose buccale récidivante et maladie de Behçet. EMC Elsevier Masson SAS Paris. Stomatologie.2007; 22-050-N-10. Médecine buccale. 2008; 28-280-V-10.
- [3] **Vaillant L, Samimi M.** Aphtes et ulcérations buccales. Presse Médicale.2016;45(2):215-26.
- [4] <http://sante-medecine.journaldesfemmes.com/faq/3295-aphte-causes-et-traitement>
- [5] https://www.google.com/search?q=les+aphtes&source=lnms&tbm=isch&sa=X&ved=0ahUKEwjg2aTE4IrZAhWPOSwKHcrCCpYQ_AUICigB&biw=1517&bih=735#imgrc=tVQW-nvgijZaM:
- [6] Document sans titre [Internet]. [cité 2 oct 2016]. Disponible sur: <http://www.uvp5.univ-paris5.fr/campusdermatologie/Path%20Bucal/histoanatomie/histoanatframes.asp>
- [7] **Balas D.** Histologie morphofonctionnelle des épithéliums [Internet]. [cité 30 janv 2017]. Disponible sur: <http://www.dbgersite.com/HISTOLOGIE/EPITHDIG/cbgsoe/cbgsoe.htm>
- [8] <http://aphtes.spondylarthrite-ankylosante.org/aphte-epidemiologie-et-etio-logie-et-contextes-dapparitions/>
- [9] **Parent D, Vaillant.** Aphtes, aphthoses, maladie de Behçet. EMC Elsevier Masson SAS Paris Dermatol. 2008;98-838-A-10.
- [10] La bouche vue de l'intérieur [Internet]. Disponible sur: <http://med-dentaire.e-monsite.com/pages/la-sante-bucco-dentaire-livre-du-draudrey-zitoun-sztainman/la-bouche-vue-de-l-interieur.html> [cité 30 janv 2017].
- [11] <https://www.laboratoire-medident.fr/blog/aphtes-comment-soigner-un-aphte-n110>

- [12] **Kuffer, R ; Lombardi, T ; Husson, C ; Courrier, B ; Samson, J.** La muqueuse buccale, de la clinique au traitement. Ed. Med'com, Paris, 2009, 416 p.
- [13] **Ragot, J** L'aphtose buccale. Ed. Scientifique des Laboratoires Delalande, Paris, 1999, 23 p.
- [14] <http://coursmedecine.blogspot.com/2011/01/les-aphtes.html>
- [15] **Messadi DV, Younai F.** Aphthous ulcers. *Dermatol Ther.* 2010;23(3):281–90.
- [16] **[16] Scully C, Gorsky M, Lozada-Nur F.** Aphthous ulcerations. *Dermatol Ther.* 2002;15(3):185–205.
- [17] Aphtes récidivants : comment faire face ? - revmed [Internet]. Disponible sur: <http://www.revmed.ch/rms/2010/RMS-265/Aphtes-recidivantscomment-faire-face> [cité 29 oct 2015].
- [18] **Porter SR, Scully C, Pedersen A.** Recurrent aphthous stomatitis. *C r i t R e v O r a l B i o l M e d* 1998 ; 9 :306-321.
- [19] Aphthae (recurrent aphthous stomatitis) - Oral and Maxillofacial Medicine (Third Edition) - 34 [Internet]. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/doc-distant.univlille2.fr/science/article/pii/B9780702049484000349> [cité 2 oct 2016].
- [20] **Natah SS, Konttinen YT, Enattah NS, Ashammakhi N, Sharkey KA, HäyrynenImmonen R.** Recurrent aphthous ulcers today: a review of the growing knowledge. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2004;33(3):221–34.
- [21] **Lin S-S, Chou M-Y, Ho C-C, Kao C-T, Tsai C-H, Wang L, et al.** Study of the viral infections and cytokines associated with recurrent aphthous ulceration. *Microbes Infect.* avr 2005;7(4):635-44.
- [22] **Pedersen A, Hornsleth A.** Recurrent aphthous ulceration : a possible clinical manifestation of reactivation of varicella zoster or cytomegalovirus infection. *J Oral Pathol Med.* 1993;22:64-8.
- [23] <http://www.cours-pharmacie.com/immunologie/les-reponses-immunitaires.html>

- [24] <http://www.maxicours.com/se/fiche/8/9/395898.html/ts>
- [25] **Borra RC, Andrade PM, Silva IDC, Morgun A, Weckx LLM, Smirnova AS, et al.** The Th1/Th2 immune-type response of the recurrent aphthous ulceration analyzed by cDNA microarray. *J Oral Pathol Med.* 2004;33(3):140-6.
- [26] Cours : IMMUNOLOGIE [Internet]. Disponible sur: <http://moodle.univ-lille2.fr/course/view.php?id=588> . [cité 25 nov 2016].
- [27] **Ozyurt K, Çelik A, Sayarlioglu M, Colgecen E, Inci R, Karakas T, et al.** Serum Th1, Th2 and Th17 cytokine profiles and alpha-enolase levels in recurrent aphthous stomatitis. *J Oral Pathol Med.* 2014;43(9):691-5.
- [28] **Lewkowicz N, Lewkowicz P, Banasik M, Kurnatowska A, Tchorzewski H.** Predominance of Type 1 cytokines and decreased number of CD4CD25 T regulatory cells in peripheral blood of patients with recurrent aphthous ulcerations. *Immunol Lett.* 2005;99(1):57-62.
- [29] **Jurge S, Kuffer R, Scully C, Porter S.** Number VI Recurrent aphthous stomatitis. *Oral Dis.* 2006;12(1):1-21.
- [30] **Lewkowicz N, Lewkowicz P, Banasik M, Glowacka E, Cedzinski M, Swierko A, et al.** Innate immune system is implicated in recurrent aphthous ulcer pathogenesis. *J Oral Pathol Med.* 2003;32:475-81.
- [31] **Ślebioda Z, Szponar E, Kowalska A.** Etiopathogenesis of Recurrent Aphthous Stomatitis and the Role of Immunologic Aspects: Literature Review. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz).* 2014;62(3):205-15.
- [32] **Miyamoto Jr NT, Borra RC, Abreu M, Weckx LLM, Franco M.** Immuneexpression of HSP27 and IL-10 in recurrent aphthous ulceration: Immuneexpression of HSP27 and IL-10. *J Oral Pathol Med.* 2008;37(8):462-7.
- [33] **Ślebioda Z, Szponar E, Kowalska A.** Recurrent aphthous stomatitis: genetic aspects of etiology. *Adv Dermatol Allergol.* 2013;2:96-102.

- [34] La muqueuse buccale : de la clinique au traitement. Paris, France : éd. Med'com ; 2009.416 p.
- [35] **Huling LB, Baccaglini L, Choquette L, Feinn RS, Lalla RV.** Effect of stressful life events on the onset and duration of recurrent aphthous stomatitis: Recurrent aphthous stomatitis and stress. *J Oral Pathol Med.* 2012;41(2):149-52.
- [36] **Ma R, Chen H, Zhou T, Chen X, Wang C, Chen Y, et al.** Effect of bedtime on recurrent aphthous stomatitis in college students. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2015;119(2):196-201.e2.
- [37] **Tarakji B, Gazal G, Al-Maweri SA, Azzeghaiby SN, Alaizari N.** Guideline for the diagnosis and treatment of recurrent aphtous stomatitis for dental practitioners. *J Int Oral Health JIOH.* 2015 ; 7(5) : 74-80.
- [38] **Altenburg A, El-Haj N, Micheli C, Puttkammer M, Abdel-Naser MB, Zouboulis CC.** The treatment of chronic recurrent oral aphthous ulcers. *Dtsch Arztebl Int.* 2014 ; 111 (40) : 665-73.
- [39] **Underner, M ; Maes, I ; Urban, T ; Meurice, JC.** «Effet du tabac sur la maladie parodontale» *Mal respir,* 2009, pp. 1057-1073.
- [40] **Wray D, Graykowski EA, Notkins AL.** Role of mucosal injury in initiating recurrent aphthous stomatitis. *B r M e d J* 1981 ; 283 : 1569-1570.
- [41] **Brokstad-Herlofson, B, et P Barkvoll.** «Sodium lauryl sulphate and recurrent aphtous ulcers, a priliminary study» *Acta odontology Scandinavie,* 1994, pp. 257-59.
- [42] **McCartan BE, Sullivan A.** The association of menstrual cycle, pregnancy, and menopause with recurrent oral aphthous stomatitis: A review and critique. *O b s t e t G y n e c o l* 1992 ; 80 : 455-58.
- [43] **Belon, JP.** Conseils à l'officine. Vol. 7. Ed. Elsevier Masson, Paris, 2009, 465 p.
- [44] **Pétavy-Catala C, Fontès V, Gironet N, Huttenberg B, Lorette G, Vaillant L.** Signes buccaux révélateurs d'une carence en vitamine B12 avant l'apparition d'une anémie. [Https://www-Em—Prem-Comdocadisups-](https://www-Em—Prem-Comdocadisups-)

- [45] **D. Muster.** Vitamines et oligoéléments en odontostomatologie. In : EMC Médecine buccale.
- [46] **Healy CM, Thornhill MH.** An association between recurrent oro-genital ulceration and non-steroidal anti-inflammatory drugs. J Oral Pathol Med. 1995;24(1):46-8.
- [47] **Markus R, Reddick ME, Rubenstein MC.** Rofecoxib-induced pseudoporphyria. J Am Acad Dermatol. 2004;50(4):647-8.
- [48] Les aphtes ou les ulcérations douloureuses induits par le nicorandil - EM Premium [Internet]. Disponible sur: <http://www.empremium.com/doc-distant.univ-lille2.fr/article/91341/resultatrecherche/1> . [Cité 30 sept 2016].
- [49] **Boulinguez s, reix s, bedane c, debrock c, bouyssou-gauthier ml, sparsa a,** et al. Role of drug exposure in aphthous ulcers: a case-control study. Br J Dermatol. 2000;143(6):1261-65.
- [50] **Gonzalez-Moles MA, Bagan-Sebastian JV.** Alendronate-related oral mucosa ulcerations. J Oral Pathol Med. 2000;29(10):514-18.
- [51] **Habib N, Salaro C, Al-ghaithi K, Phelps RG, Saggat S, Cohen SR.** Severe aphthous stomatitis associated with oral calcineurin and mTOR inhibitors. Int J Dermatol. 2010;49(1):91-94.
- [52] **Samimi M, Lauferon F, Huttenberger B, Vaillant L, Goupille P, Machet L.** Ulcérations buccales aphtoïdes persistantes associées au tocilizumab : deux cas. Ann Dermatol Vénéréologie. 2013;140(2):120-4.
- [53] **Gomez C, Gomez R, Zina L, Amaral F.** Recurrent aphthous stomatitis and Helicobacter pylori. Med Oral Patol Oral Cirurgia Bucal. 2016;e187-91.
- [54] **Adler I.** Helicobacter pylori and oral pathology: Relationship with the gastric infection. World J Gastroenterol. 2014;20(29):9922.
- [55] **Lenourichel V,** Les aphtes buccaux : diagnostics et traitements. Thèse d'exercice : odontologie : Lyon1 : 1997.

- [56] **Seignalet J.** L'alimentation ou La troisième médecine. Monaco; [Paris: Éd. du Rocher; 2012.
- [57] **Chiheb S, Chakib A, Lakhdar H.** Maladie de Behçet. Ann Dermatol **Vénéréologie**. 2003;130:657-63.
- [58] Maladie de Behçet - Service d'immunologie et allergie - CHUV [Internet]. Disponible sur: <http://www.immunologyresearch.ch/ial-prof-sante-infomaladies-immunol-maladie-de-behcet.htm> . [cité 20 oct 2016].
- [59] LES APHTES ERAL. Aphtes et aphtose chronique. [cité 20 oct 2016]; Disponible sur: <http://www.biodenth.be/publications/aphtes-1.pdf>
- [60] <http://www.digestscience.com/fr/pathologies-digestives/rectocolite-hemorragique>
- [61] World Journal of Gastroenterology - Baishideng Publishing [Internet]. [cité 23 oct 2016]. Disponible sur: <http://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v22/i25/5655.htm>
- [62] <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0248866310000743>
- [63] **Aydemir S, Tekin NS, Aktunc E, Numanoglu G, Ustundag Y.** Celiac disease in patients having recurrent aphthous stomatitis. Turk J Gastroenterol. 2004;15(3):192–5.
- [64] **Ferguson MM, Wray D, Carmichael HA, Russell RI, Lee FD.** Coeliac disease associated with recurrent aphthae. Gut. 1980;21(3):223–226.
- [65] **Rachdi I, Lamloum M, Ben Ghorbel I, Hamzaoui A, Ben salem T, Khanfir M,** et al. Etiologie rare d'aphtose buccale : la neutropénie cyclique. Rev Médecine Interne. 2012;33:A121-2.
- [66] **Ali NS, Sartori-Valinotti JC, Bruce AJ.** Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis (PFAPA) Syndrome. Clin Dermatol [Internet]. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0738081X16300530> . [cité 21 oct 2016].
- [67] <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0248866316305331>

- [68] **Belizna C, Pistorius MA, Planchon B, Brignon P, Faller B.** SYNDROME MAGIC ET ANTICORPS ANTICARDIOLIPINES. <https://www-em-premium-com.docadis.ups-tlse.fr/data/revues/03980499002800015512> [Internet]. Disponible sur : <https://www-em-premium-com.docadis.ups-tlse.fr/article/124969/resultatrecherche/1> . [cité 1 sept 2015]
- [69] **Nascimento ACM do, Gasprado DBC, Cortez TM, Miot HA.** Syndrome in question. MAGIC syndrome. *An Bras Dermatol*. 2014 ;89(1) :177-9.
- [70] **Vignon-Pennamen M-D, Wallach D.** Dermatoses neutrophiliques. *EMC – Dermatol*. 2007 ;2(2):1-16.
- [71] **Billet J, Malard O, Tessier M-H, Montreuil CB de.** Pathologie de la muqueuse buccale. <https://www-em-premium-com.docadis.ups-tlse.fr/data/traites/20-35785> [Internet]. Disponible sur : <https://www-em-premium-com.docadis.ups-tlse.fr/article/17892/resultatrecherche/14> . [cité 4 sept 2015] .
- [72] **Beauvillain de Montreuil C, Tessier M-H, Billet J.** Pathologie bénigne de la muqueuse buccale, *EMC Oto-rhino-laryngologie*. 2012;7(1):1-21
- [73] <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0151963816308389>
- [74] **Marie J, Fricain J-C, Boralevi F.** Maladie de Riga-Fede. *Ann Dermatol Vénéréologie*. 2012;139(8-9):546-9.
- [75] **Saint-Jean M, Tessier M-H, Barbarot S, Billet J, Stalder J-F.** Pathologie buccale de l'enfant. *Ann Dermatol Vénéréologie*. 2010;137(12) :823-37.
- [76] **LA SYPHILIS** [Internet]. Disponible sur: <http://www.atlas-dermato.org/cours/syphilis.htm> . [Cité 31 oct 2016].
- [77] **Peglion A.** Classification clinique des érosions et ulcérations : quand le chirurgien dentiste doit-il s'inquiéter ? - document [Internet]. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00916573/document> . [cité 5 juin 2016].
- [78] **Michel B, Pulvermacker B, Bertolus C, Couly G.** Stomatites du nourrisson et de l'enfant. *J Pédiatrie Puériculture*. 2003;16(5):267-80.

- [79] **Ejeil A-L, Dridi S-M.** Ulcération unique : démarche diagnostique. Revue d'odontostomatologie. 2011;40:305-11
- [80] **Boisrame S.** Pathologies de la muqueuse buccale et dépistage des affections potentiellement malignes. Cours DIU implantologie Dijon 2014
- [81] Institut national du cancer. Détection précoce des cancers de la cavité buccale. 2008
- [82] **Patil P, Bathi R, Chaudhari S.** Prevalence of oral mucosal lesions in dental patients with tobacco smoking, chewing, and mixed habits: A cross-sectional study in South India. Journal of Family and Community Medicine. 2013;20:130-35
- [83] **Chbicheb S, El wady W.** Lichen plan buccal, EMC (Elsevier Masson SAS Paris) , stomatology. 2008;22-050-O-10:1-15.
- [83] **Mays JW, Sarmadi M, Moutsopoulos NM.** Oral manifestations of systemic autoimmune and inflammatory diseases: diagnosis and clinical management. J Evid Based Dent Pract. 2012;12(3):265–82.
- [84] <http://pap-pediatrie.fr/immuno-infectio-parasito/aphtose-buccale-recidivante>
- [85] **Skaare AB, Herlofson BB, Barkvol P al.** Mouthrinses containing triclosan reduce the incidence of recurrent aphthous ulcers (RAU). J Clin Periodontol. 1996;23(8):778–81.
- [86] **Cherednichenko G, Zhang R, Bannister RA, Timofeyev V, Li N, Fritsch EB, et al.** Triclosan impairs excitation-contraction coupling and Ca²⁺ dynamics in striated muscle. Proc Natl Acad Sci. 2012;109(35):14158-63.
- [87] **Abbasi F, Raoof M, Khatami R, Shadman N, Borjian-Boroojeni F, Nazari F.** Effectiveness of amlexanox and ad cortyl for the treatment of recurrent aphthous ulcers. J Clin Exp Dent. 2016;0-0.
- [88] OCCETS. Médicament émergent Amlexanox [Internet]. Disponible sur: https://www.cadth.ca/media/pdf/108_No1_amlexanox_edrug_f.pdf . [cité 6 nov 2016].
- [89] **Belenguer-Guallar I, Jimenez-Soriano Y, Claramunt-Lozano A.** Treatment of recurrent aphthous stomatitis. Journal of Clinical and Experimental Dentistry. 2014.

- [90] **Nolan A, Baillie C, Badminton J, Rudralingham M, Seymour RA.** The efficacy of topical hyaluronic acid in the management of recurrent aphthous ulceration. *J Oral Pathol Med.* 2006;35(8):461–65.
- [91] **Saxen MA, Ambrosius WT, Rehemtula A-KF, Russell AL, Eckert GJ.** Sustained relief of oral aphthous ulcer pain from topical diclofenac in hyaluronan: A randomized, double-blind clinical trial. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology.* 1997;84(4):356-61.
- [92] **Slamal LB.** Aphtes et aphtoses. [Httpswww-em—Prem-Comdocadisups-Tlsefrdatarevues0035176801040005295](https://www-em-premium-com.docadis.ups-tlse.fr/article/94710/resultatrecherche/22) [Internet]. Disponible sur : [https://www-em--premium-com.docadis.ups-tlse.fr/article/94710/resultatrecherche/22](https://www-em-premium-com.docadis.ups-tlse.fr/article/94710/resultatrecherche/22) . [cité 14 août 2015]
- [93] **Anand V, Gulati M, Govila V, Anand B.** Low level laser therapy in the treatment of aphthous ulcers. *Indian Journal of Dental Research* 2013;24:267-210.
- [94] **Brocklehurst P, Tickle M, Glenny A-M, Lewis M A, Pemberton M N, Taylor J et al,** Systemic interventions for recurrent aphthous stomatitis (mouth ulcers) ,The Cochrane Library. 2012;12:9.
- [95] **Zhou Y, Chen Q, Meng W, Jiang L, Wang Z, Liu J et al.** Evaluation of penicillin G potassium troches in the treatment of minor recurrent aphthous ulceration in a Chinese cohort: a randomized, double-blinded, placebo and no-treatment-controlled, multicenter clinical trial. *Oral Surgery, Oral medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontics.* 2010;109(4):561-66.
- [96] **Liu H-L, Chiu S-C.** The Effectiveness of Vitamin B12 for Relieving Pain in Aphthous Ulcers: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial. *Pain Manag Nurs.* 2015;16(3):182–87.
- [97] **Yasui K, Kurata T, Yashiro M, Tsuge M, Ohtsuki S, Morishima T.** The effect of ascorbate on minor recurrent aphthous stomatitis. *Acta Pædiatrica.* 2010;99(3):442-5.
- [98] **Garcia C.** L'Homéopathie Bucco-Dentaire. Dossier d'Odontostomatologie Homéopathique. 2006 ; <http://www.homeoint.org/seror/odonto/garciabucco.htm>

- [99] **Mousavi F, Mojaver YN, Asadzadeh M, Mirzazadeh M.** Homeopathic treatment of minor aphthous ulcer: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Homeopathy*. 2009;98(3):137-41.
- [100] **Boiron M, Roux F.** Homéopathie : les dossiers de l'expert à l'officine, ORL. Ed. Le moniteur des pharmacies, Rueil-Malmaison, 2011, 125 p.
- [101] **Roulier G.** Les huiles essentielles pour votre santé. Ed. Dangles, Escalquens, 2008, 446 p.
- [102] **Girard G.** «Les propriétés des huiles essentielles dans les soins buccodentaires d'hier à aujourd'hui.» Thèse de doctorat en faculté de pharmacie, Nancy, 2010, 100 p.
- [103] **Al-Omiri MK, Alhijawi M, Alzarea BK, Abul Hassan RS, Lynch E.** Ozone treatment of recurrent aphthous stomatitis: a double blinded study. *Sci Rep*. 2016;6:27772.
- [104] <http://www.naturopathebordeaux.fr/les-aphtes/>



Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.
- D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé public, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humain.
 - D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.
- De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si
je suis fidèle à mes promesses,
que je sois méprisé de mes confrères si je manquais
à mes engagements.



قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

- أن أراقب الله في مهنتي

- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيا لتعاليمهم.

- أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.

- أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترف.

- أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلي أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.

- لأحظى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف

زملائي

- إن أنا لم أف بالتزاماتي.

افتوس: المسببات، الأمراض الالتهابية المرتبطة بها، العلاج والاستشارة الصيدلانية

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم

من طرفه

الآنسة: كوثر الزناتي

المزودة في: 21 يناير 1993 بطنجة

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: قرحة الفم - الأسباب - الأمراض - العلاج - الاحتياطات.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: ميمون زوهدي

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

مشرف

السيد: ياسين سخسوخ

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

السيدة: سكيمة الحمزاوي

أستاذة في علم الأحياء الدقيقة

أعضاء

السيدة: منى نزيه

أستاذة في علم الدم البيولوجي

السيدة: سعيدة طلال

أستاذة في الكيمياء الحيوية