

# Prise en charge et orientation de pathologies d'origine buccale en Médecine Générale : Une revue de la littérature.

1	OBJECTIF DE CE TRAVAIL .....	3
2	INTRODUCTION.....	3
3	MISE AU POINT SUR LA DEMARCHE DIAGNOSTIQUE, LA SEMIOLOGIE DERMATOLOGIQUE ET L'ANATOMIE BUCCALE, ET EPIDEMIOLOGIQUE .....	7
3.1	Démarche diagnostique .....	7
3.2	Sémiologie et anatomie buccale.....	7
3.2.1	Lésions élémentaires primaires.....	8
3.2.2	Lésions élémentaires secondaires .....	8
3.2.3	Anatomie buccale.....	9
3.2.4	Physiologie salivaire (9) .....	13
3.3	Examen clinique endobuccal.....	15
3.4	Présentation des pathologies .....	16
3.4.1	Stomatite aphteuse récidivante .....	16
3.4.2	Candidose buccale.....	22
3.4.3	Herpès buccal .....	29
3.4.4	Xérostomie.....	33
3.4.5	Glossodynie .....	44
4	REVUE NARRATIVE DES RECOMMANDATIONS.....	47
4.1	Matériels et méthode.....	47
4.1.1	Critères d'inclusion et d'exclusion.....	48
4.1.2	Equations de recherche .....	48
4.1.3	Extractions des données .....	49
4.1.4	Evaluation des recommandations.....	50
4.2	Résultats .....	52
4.2.1	Stomatite aphteuse récidivante .....	53
4.2.2	Candidose buccale.....	56
4.2.3	Herpès buccal .....	61
4.2.4	Xérostomie.....	66
4.2.5	Lichen plan buccal .....	69

4.2.6	Glossodynie .....	74
4.3	Discussion.....	74
4.4	Conclusion .....	75
5	ELABORATION DE FICHES THERAPEUTIQUES A DESTINATION DU MEDECIN GENERALISTE .....	76
5.1	Matériels et méthode.....	76
5.2	Résultats .....	76
5.2.1	Stomatite aphteuse récidivante .....	76
5.2.2	Candidose buccale.....	83
5.2.3	Herpès buccal .....	89
5.2.4	Xérostomie.....	92
5.2.5	Lichen plan buccal .....	98
5.2.6	Glossodynie .....	103
5.3	Discussion.....	109
5.4	Conclusion .....	109
6	CONCLUSION .....	111
7	BIBLIOGRAPHIE.....	111
8	ANNEXES.....	125
8.1	Evaluations AGREE II .....	125
8.2	Principaux cytochromes (CYP), principes actifs à marge thérapeutique étroite et métabolisés par ces CYP, inhibiteurs et inducteurs.....	132
8.3	Suivi et précautions d'emploi.....	134
8.3.1	Corticoïdes.....	134
8.3.2	Les inhibiteurs de la calcineurine.....	135

# **1 OBJECTIF DE CE TRAVAIL**

L'objectif principal de notre travail était de créer des fiches thérapeutiques d'aide à la prise en charge des pathologies de la muqueuse buccale pour les médecins généralistes en s'appuyant sur une revue narrative de la littérature.

## **2 INTRODUCTION**

La cavité buccale se situe entre les lèvres et l'isthme du gosier. Elle est le lieu de rencontre de différentes fonctions : la phonation, la mastication, le début de la digestion et la respiration. La bouche contribue ainsi à la qualité de vie d'une personne via l'enjeu esthétique et les relations qui en découlent. La muqueuse qui la compose peut révéler un état pathologique dont l'expression buccale est bien souvent négligée ou même ignorée. Cet état pathologique peut varier de la simple ulcération traumatique, guérissant en moins de 10 jours, à l'ulcération d'un redoutable carcinome épidermoïde dont le pronostic à 5 ans se trouve aux alentours de 60%. Il peut aussi révéler ou compléter l'état clinique d'une pathologie dont l'étiologie est à rechercher.

La prévalence des pathologies de la muqueuse buccale est, selon les études et selon les pays, extrêmement variable allant jusqu'à plus de 60% de la population, toutes pathologies confondues dans le travail de Kovac-Kovacic M et al. en Slovénie (1).

En outre, le vieillissement augmente le risque de pathologies bucco dentaires, entraînant la dénutrition, source de perte d'autonomie et qui grève le pronostic d'autres pathologies (diabète...) parfois déjà altéré.

Selon l'INSEE, « au 1er janvier 2018, [...] les personnes âgées d'au moins 65 ans représentent 19,6 % de la population, contre 19,2 % un an auparavant et 18,8 % deux ans auparavant. Leur part a progressé de 4,1 points en vingt ans. La hausse est de 2,4 points sur la même période pour les habitants âgés de 75 ans ou plus, qui représentent près d'un habitant sur dix au 1er janvier 2018 ».

Ceci implique une augmentation des pathologies de la muqueuse buccale résultant donc à la fois du grand âge avec la sénescence de la muqueuse buccale (atrophie,

perte d'élasticité, xérostomie, perte du goût...) (2) , mais aussi de l'augmentation des comorbidités associées (diabète, maladies cardio-vasculaires, dénutrition, pathologies systémiques, iatrogénie, dépendance d'un tiers...).

La prise en charge de la muqueuse buccale est interdisciplinaire : l'ORL, la chirurgie maxillo-faciale, la dermatologie, l'odontologie. Le médecin généraliste qui les adresse est souvent sollicité en retour afin de connaître les antécédents et l'évolution des pathologies associées ainsi que d'émettre un avis quant à l'opportunité d'un traitement pour le patient.

Le parcours de soins en France, selon le site du ministère de la Santé, consiste à consulter en priorité le médecin généraliste ou médecin traitant, qui s'assurera de la coordination des soins. En effet, la consultation de médecins spécialisés ne sera pas prise en charge intégralement par l'Assurance Maladie dans le cas d'une consultation directe. Ceci ne concerne pas certaines spécialités : la consultation d'une sage-femme, d'un gynécologue, d'un ophtalmologue, d'un psychiatre ou neuropsychiatre, et notamment celle d'un chirurgien-dentiste ou d'un stomatologue.

Néanmoins, plusieurs freins à l'accès aux soins dentaires sont mis en évidence en France.

Le premier facteur est économique. Selon le site Dentaly.org, une enquête réalisée en 2018 (3) sur 1003 français montre qu'« à peine plus d'un Français sur deux (55%) se rend au moins une fois par an chez un dentiste, soit une proportion en baisse significative : – 4 points en cinq ans » avec un Français sur deux jugeant aujourd'hui « difficile » l'accès aux soins dentaires.

La principale raison de cette dégradation est le coût de la prise en charge : « 45% expliquent qu'ils ont déjà du renoncé à des soins dentaires à cause de leur coût, soit une proportion en forte hausse en cinq ans ».

La prise en charge des soins dentaires a évolué avec notamment la notion de « panier de soin dentaire » (prothétiques...) depuis mai 2019. Le plafonnement des actes s'échelonnant du premier avril 2019 à 2023, et ayant pour but de permettre un remboursement intégral des soins dentaires et prothétiques. (4)

L'évolution de ces prises en charge, souvent méconnues du patient font que le médecin généraliste est parfois le pivot indispensable à l'orientation du patient.

Le deuxième facteur est psychologique. La peur de la douleur, a déjà freiné la consultation d'un chirurgien-dentiste plus d'un Français sur trois.



Le dernier facteur correspond à l'offre de soins. La densité moyenne de chirurgiens-dentistes en France en 2020 est de 66,71 pour 100.000 habitants selon le Conseil National de l'Ordre des Chirurgiens-Dentistes, contre une densité moyenne de médecins généralistes en France en 2018 de 153 pour 100.000 selon le Conseil National de l'ordre des Médecins. C'est ainsi qu'on constate que les délais d'obtention d'un rendez-vous ont considérablement augmenté, passant d'une moyenne de 27 jours en 2014 à 40 jours en 2018.

Le médecin généraliste joue donc un rôle premier de diagnostic et la prise en charge des pathologies de la muqueuse buccale.

Or l'examen de la cavité buccale est un examen difficile pour le médecin généraliste du fait du manque de connaissance et de l'insuffisance de formation. En effet, les études de médecine reposent sur l'apprentissage via des items pour le concours des Epreuves Nationales Classantes, le nombre d'items concernant la cavité buccale est restreint à 5 (sur 362) :

- Item 46 : Anomalies maxillo-faciales et développement buccodentaire,
- Items 88 : Pathologie des glandes salivaires,
- Item 164 : Infections à herpès virus du sujet immunocompétent,
- Item 152 : Infections cutanéomuqueuses et des phanères, bactériennes et mycosiques de l'adulte et de l'enfant,
- Items 295 : Tumeurs de la cavité buccale.

En effet, la promotion de la santé bucco-dentaire apparaît de façon marginale dans les formations initiales médicales, du fait de l'idée reçue selon laquelle la prévention dentaire est réservée aux chirurgiens-dentistes (5).

On retrouve également un manque d'intérêt pour les pathologies de la muqueuse buccale. On constate que les jeunes chirurgiens-dentistes sont peu nombreux à suivre des formations sur le sujet alors que la quasi-totalité des praticiens déclare observer des lésions (6).

Cependant le rôle du médecin généraliste est d'identifier et de diagnostiquer les pathologies, de les prendre en charge ou d'orienter les patients vers les spécialistes adéquats. L'hésitation à identifier le trouble et à conseiller une thérapeutique provoque chez les patients une perte de confiance et une errance médicale sans

amélioration de leur pathologie. La qualité de vie pouvant être alors fortement diminuée.

Ceci représente une perte de chance notamment dans les cas de carcinomes épidermoïdes ou d'hémopathies malignes.

L'attitude du médecin généraliste face à ce type de symptôme reste peu évaluée et peu standardisée malgré les implications évidentes en termes de morbi-mortalité. Il est probable que la prise en charge des patients par les médecins généralistes soit hétérogène, avec prescriptions inadéquates d'antibiotiques et d'antifongiques et c'est pourquoi nous avons décidé de réaliser ce travail dans le but de créer des fiches de guide à la prise en charge des pathologies de la muqueuse buccale les plus fréquemment retrouvées.

Il n'y a pas de chiffres précis concernant la prévalence de chaque pathologie de la muqueuse buccale. Une étude réalisée en 2016 à Marseille (7) montrait que les diagnostics le plus fréquemment retrouvés en consultation spécialisée de CHU était le lichen plan, l'aphtose, la glossodynie, les maladies bulleuses, les lésions traumatiques.

Six pathologies d'intérêt ont été retenues après recherche bibliographique et discussions avec les pairs : l'aphtose buccale (vulgaire vs systémique), les lésions dues au HSV, les candidoses buccales, la xérostomie, le lichen plan, la glossodynie.

Le travail consistera donc :

- premièrement à réaliser une mise au point sur la sémilogie dermatologique buccale, l'examen clinique buccal normal et une recherche sur les descriptifs lésionnels, symptomatologiques et épidémiologiques des pathologies de la muqueuse buccale choisies (aphtose, candidose buccale, herpès buccal, xérostomie, lichen plan et glossodynie),
- deuxièmement en une revue narrative des recommandations et guides existants sur la prise en charge de ces pathologies,
- troisièmement en une recherche bibliographique sur les nouveautés et les thérapeutiques à venir. Enfin nous rédigerons une synthèse sous forme de schémas récapitulatifs ciblés pour le médecin généraliste.

### **3 MISE AU POINT SUR LA DEMARCHE DIAGNOSTIQUE, LA SEMIOLOGIE DERMATOLOGIQUE ET L'ANATOMIE BUCCALE, ET EPIDEMIOLOGIQUE**

#### **3.1 Démarche diagnostique**

Le médecin généraliste ne possède pas le même matériel qu'un chirurgien maxillo facial, qu'un dentiste ou qu'un dermatologue. En effet, il ne dispose pas d'un fauteuil spécialisé, de miroirs, de lampe adaptée mais ceux-ci peuvent être remplacés par une installation adéquate du patient, avec l'utilisation de la lampe du Smartphone par exemple et d'abaisse langue. L'interrogatoire et l'examen clinique de la muqueuse buccale peuvent donc être menés par le médecin généraliste.

La démarche diagnostique doit être rigoureuse avec une anamnèse exhaustive : mode de vie, antécédents, date d'apparition, mode de début (brutal ou progressif, d'abord localisé ou d'emblée étendu), aspect initial, mode d'extension locale (centrifuge, en plaque, réticulation...), mode évolutif (aigu, chronique, par poussées), traitements utilisés et leurs effets et recherche d'un facteur déclenchant. Il faut aussi rechercher les signes fonctionnels associés, comme une sensation de prurit, la douleur, des brûlures, des picotements ou des dysgueusies.

Lors de l'interrogatoire, il faut rechercher la présence ou l'absence de fièvre.

#### **3.2 Sémiologie et anatomie buccale**

L'examen visuel permet de mettre en évidence une ou l'association de plusieurs lésions élémentaires, que l'on qualifie de primaire ou de secondaire suivant leur ordre d'apparition (8).

### 3.2.1 Lésions élémentaires primaires

Les lésions élémentaires primaires sont celles qui apparaissent en premier sur une muqueuse initialement saine. Elles sont représentées par les lésions visibles mais non palpables (macules) et les lésions palpables (à contenu solide ou liquide).

Les **macules** sont des lésions visibles mais non palpables.

Ce sont des taches circonscrites à limites nettes qui ne présentent ni relief ni infiltration. Elles peuvent être localisées ou diffuses. Elles sont classées en fonction de leur couleur et des effets de la vitro pression (érythème, macules vasculaires et purpura, macules pigmentées, macules achromiques).

Les lésions palpables se divisent entre les lésions à contenu solide et à contenu liquide.

Les lésions à contenu solide sont les **papules** (diamètre inférieur à 1 cm), les **nodules** (diamètre supérieur à 1 cm), les **végétations** (lésions franchement surélevées par rapport à la surface cutanéomuqueuse).

Les lésions à contenu liquidien sont les **vésicules** (diamètre compris entre 1 et 3 mm), les **bulles** (diamètre supérieur à 3 mm) et les **pustules** (sommet blanc jaunâtre à contenu purulent d'emblée).

### 3.2.2 Lésions élémentaires secondaires

Elles représentent un stade évolutif d'une lésion primitive. Ce sont des lésions récentes, pures, peu ou pas modifiées par le grattage, la macération ou le suintement. Elles sont souvent plus nombreuses et une valeur sémiologique moindre.

Ces lésions correspondent à l'évolution naturelle ou compliquée d'une lésion élémentaire et elles ont perdu toute spécificité.

Les **squames** sont des lésions qui peuvent faire suite à un érythème ou apparaître en même temps que celui-ci. Locaux ou généralisés, leur structure est différente selon la pathologie. Les lésions squameuses sont constituées de pellicules cornées qui se détachent plus ou moins facilement. Quand les lamelles cornées sont fortement adhérentes elles correspondent à des kératoses ou hyperkératoses.

Une **érosion** se définit comme une perte de substance superficielle, épithéliale, mettant plus ou moins à nu la partie superficielle du chorion. Elle est souvent post-vésiculeuse, post-bulleuse ou post-traumatique et guérit généralement sans cicatrice. Une **ulcération**, plus profonde, concerne le chorion moyen et profond avec risque de cicatrice.

Les **enduits blanchâtres** sont l'équivalent des croûtes et résultent de la concrétion de débris épithéliaux, de sérosité et de pus et correspondent à un stade évolutif de lésions élémentaires primitives différentes : bulles, vésicules, pustules.

Les **cicatrices** sont des lésions surélevées par rapport à la peau saine et correspondent à la présence d'un tissu de réparation.

L'**atrophie** et la **sclérose** sont une dépression par rapport à la peau saine.

Les **lésions intriquées** sont une association de 2 ou plusieurs des signes précédents.

L'inspection apprécie la forme et la disposition des lésions.

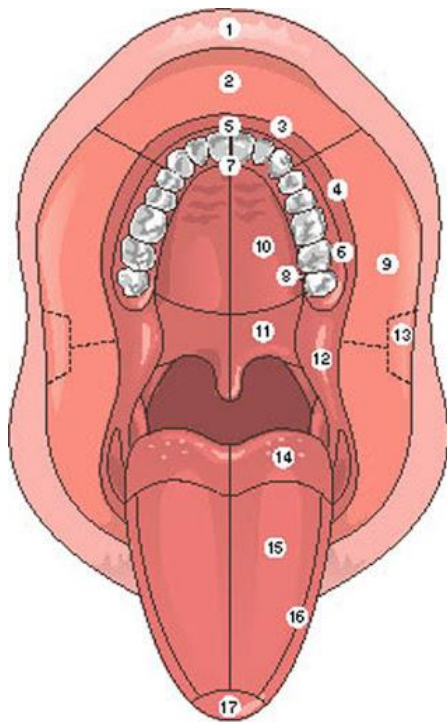
Des adjectifs précis définissent la forme et les limites d'une lésion: arrondie, ovale, polygonale, polycyclique, annulaire (en forme d'anneau), serpentineuse (sinueuse).

Les lésions peuvent rester isolées, distinctes, ou bien au contraire se grouper en bande (zoniforme), en bouquet (herpétiforme) en filet (réticulé) ou en arc de cercle (arciforme).

### 3.2.3 Anatomie buccale

La cavité buccale est anatomiquement délimitée par (Figure 1 et Figure 2) :

- En haut le palais,
- Latéralement, les faces internes des joues,
- En bas le plancher buccal,
- En avant les lèvres,
- En arrière et en haut le voile du palais et la luette,
- En arrière latéralement les piliers amygdaliens et les amygdales,
- En arrière en bas la base de langue.



### Différentes zones de la cavité buccale selon l'Organisation Mondiale de la Santé

#### Étage supérieur et langue.

1. Lèvre supérieure, versant cutané.
2. Face interne de la lèvre supérieure.
3. Vestibule supérieur antérieur.
4. Vestibule supérieur latéral gauche.
5. Gencive vestibulaire supérieure antérieure.
6. Gencive vestibulaire supérieure latérale.
7. Palais antérieur.
8. Sillon gingivopalatin.
9. Face interne de joue.
10. Palais dur.
11. Voile du palais
12. Commissure intermaxillaire.
13. Zone rétrocommissurale.
14. Base de la langue.
15. Dos de la langue.
16. Bord de la langue.
17. Pointe de la langue.

Figure 1 : Anatomie de la cavité buccale.

Les lèvres sont musculo membraneuses et rejoignent leurs extrémités par les commissures labiales. Elles se composent d'un versant cutané externe, du vermillon situé entre la zone de contact des lèvres et le versant cutané, et une partie muqueuse, interne, en avant du vestibule oral.

Les gencives correspondent à la muqueuse buccale qui recouvre l'os alvéolaire et qui entoure les dents au niveau du collet. On différencie la gencive attachée qui adhère au plan profond et la gencive libre que l'on peut mobiliser par rapport au plan profond.

Le palais sépare la cavité buccale des fosses nasales. Concave transversalement et sagitalement, il est constitué de deux parties, le palais dur (osseux) et le palais mou ou voile du palais.

Le palais dur, horizontal, qui porte les arcades alvéolaires, est recouvert d'une muqueuse fibreuse adhérente à l'os sous-jacent. Elle est reliée aux gencives par le sillon gingivo-palatin. Le raphé médian est la ligne médiane sagittale. De part et d'autre on retrouve les crêtes palatines, saillantes, antérieures, et une zone plus

postérieure où se situent les glandes salivaires accessoires palatines dans un tissu conjonctif dense. Leurs orifices correspondent à des petites macules érythémateuses sur la fibro-muqueuse palatine et excrètent de la salive.

Sa limite postérieure se situe au niveau des fossettes palatines, symétriques par rapport au raphé médian et qui marquent le début du palais mou.

Le voile du palais est mobile, musculaire, vertical, et délimite la partie postéro supérieure de la cavité buccale. C'est une paroi musculo membraneuse, composée d'une charpente fibreuse, d'une muqueuse et de muscles pairs. Le voile du palais se prolonge par la luette, ou uvule, médiane. En arrière et latéralement se trouve les amygdales, entourées des deux piliers. Ce sont les piliers antérieurs qui délimitent la cavité buccale. Les postérieurs appartiennent à l'oropharynx.

Les joues sont des parois musculo membraneuses de la cavité buccale. En avant se situent les commissures labiales et en arrière la commissure intermaxillaire.

De l'extérieur vers l'intérieur, on a le plan cutané, puis le sous cutané, le plan musculaire (muscles peauciers superficiels et buccinateur profond), glandulaire et enfin le plan muqueux. Cette muqueuse est libre, contrairement à celle du palais dur ou des gencives. Elle peut être parcourue par une ligne blanchâtre horizontale, la *linea alba* ou ligne d'occlusion.

L'orifice du canal de Sténon (canal excréteur de la glande parotide) se situe en regard de la deuxième molaire maxillaire. C'est une excroissance de muqueuse saillante et centrée par l'orifice d'où s'écoule la salive.

La langue, élément central, est un organe musculo membraneux. Elle se compose d'une partie mobile en avant du V lingual, de la base de la langue et des bords latéraux. La partie mobile représente les 2/3 antérieurs et se termine par la pointe de la langue. La base de la langue correspond à l'implantation de la langue et représente le tiers postérieur.

La langue possède deux faces, une face dorsale et une face ventrale.

La face dorsale est convexe vers le haut et s'emboîte avec le palais, elle présente un sillon central longitudinal et un sillon terminal: le V lingual. Sa muqueuse est hérissée de nombreuses papilles linguales. Elle comporte les bourgeons du goût, organes essentiels à la gustation, ainsi que les glandes salivaires accessoires séreuses situées plus en profondeur.

La face ventrale de la langue comporte une muqueuse lisse, elle est séparée en deux parties par un repli muqueux qui se prolonge jusqu'au plancher buccal. C'est

le frein lingual. De part et d'autre de ce frein on retrouve les veines visibles au travers de la muqueuse.

Les bords latéraux sont en rapport avec les arcades dentaires, la partie postérieure est en continuité avec la base du pilier antérieur du voile.

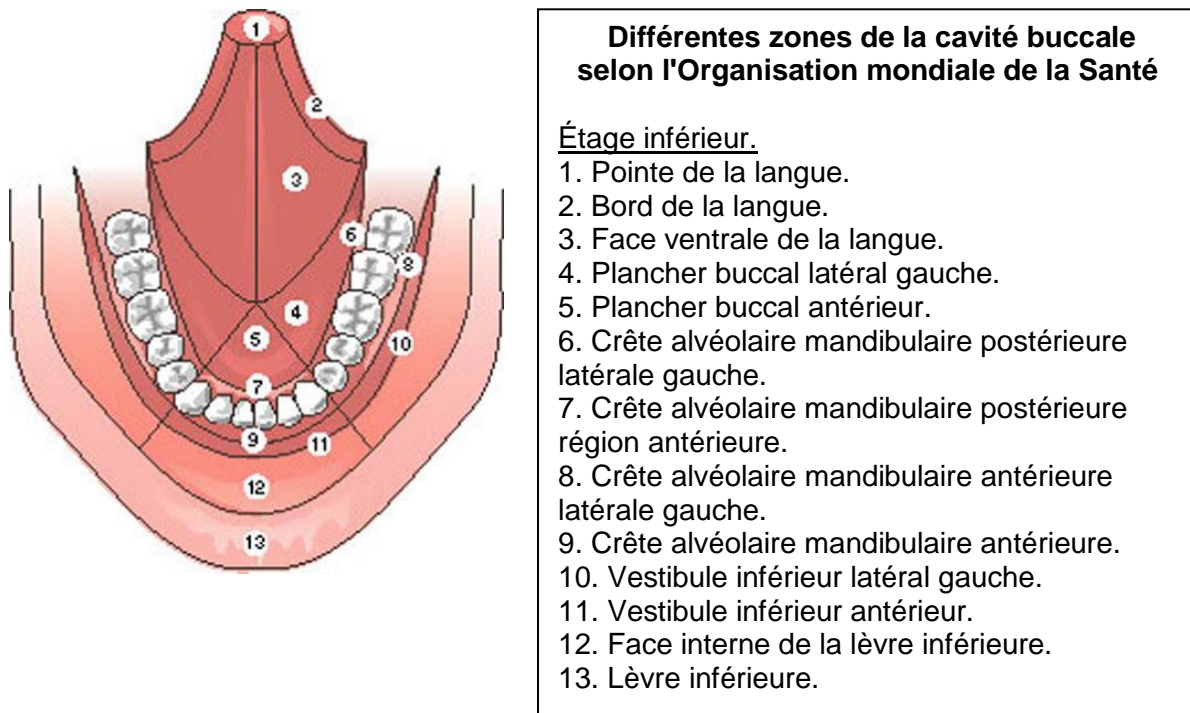


Figure 2 : Anatomie de la cavité buccale.

Le plancher buccal est la limite inférieure de la cavité buccale.

On distingue le plancher buccal antérieur et médial, du plancher buccal postérieur et latéral, sans limite anatomique.

Le frein de la langue, médian, les relie. De part et d'autre se situent les orifices de sorties des canaux de Wharton (canal excréteurs des glandes submandibulaires).

Les glandes sublinguales sont visibles sous la muqueuse du plancher via leurs nombreux orifices canaux, le principal étant le canal de Rivinus.

C'est une zone très lymphophile.



Les glandes salivaires sont des glandes exocrines à l'origine de la production de salive. On retrouve trois paires de glandes salivaires principales, et des glandes salivaires accessoires (Figure 3).

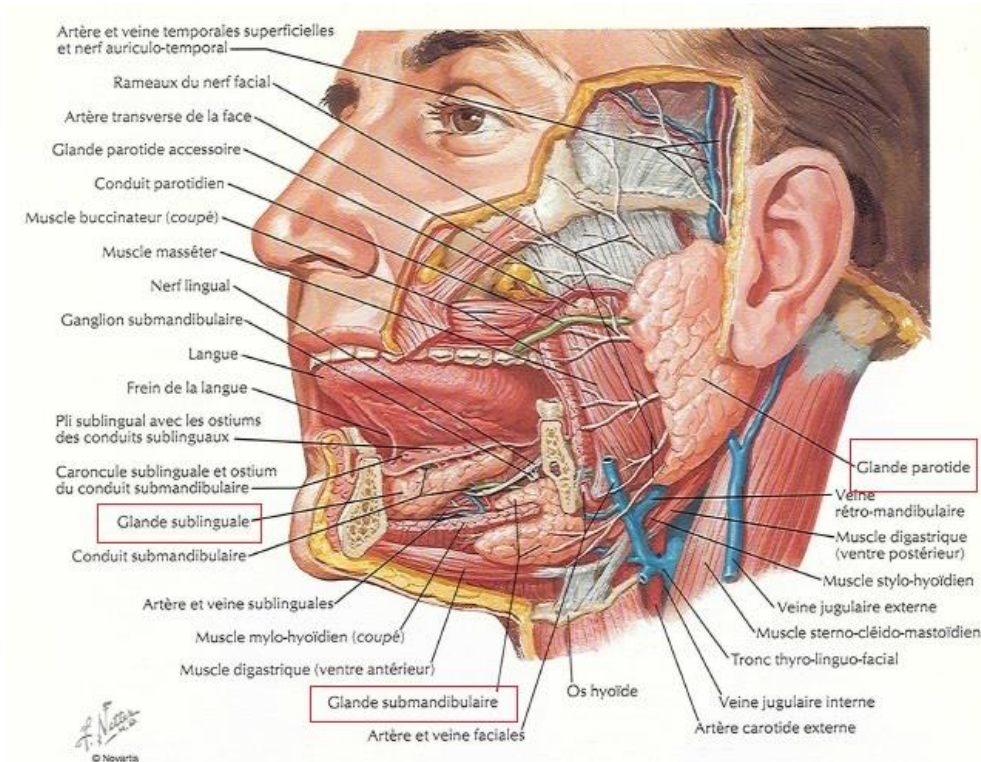


Figure 3 - Glandes salivaires – Atlas d'anatomie Netter.

### 3.2.4 Physiologie salivaire (9)

La sécrétion de salive dépend du système nerveux autonome. Le système nerveux parasympathique stimulé entraîne une salive fluide abondante via le nerf glossopharyngien IX et le nerf facial VII. Le système sympathique stimulé entraîne une salive peu abondante et visqueuse via le ganglion cervical supérieur. Le système endocrinien peut aussi jouer sur la sécrétion de la salive via les androgènes, les hormones thyroïdiennes et les hormones corticosurréaliennes.

La salive se compose d'eau à 99,5%, d'électrolytes, de mucus (rôle dans la viscosité), d'enzymes (amylase, lipase, lysozyme), de protéines (albumine, immunoglobulines), des cellules, des hormones...

Le volume salivaire produit par les glandes salivaires est majoritairement sécrété pendant les périodes prandiales et se situe entre 500 ml et 1500 ml par jour. Le flux salivaire total moyen est de 0,5 ml/min.

Il varie en fonction du sexe (moindre chez la femme), de l'hydratation (la déshydratation diminue la sécrétion salivaire), le moment de la journée, les stimuli gustatifs et masticatoires, la consommation de tabac et d'alcool.

Le rôle de l'âge est largement controversé. Certaines études montrent que l'âge provoque une diminution du flux salivaire (10,11) en prenant soin d'éliminer le biais des thérapeutiques associées. La diminution du flux salivaire serait spécifique des glandes submandibulaires et sublinguales, celui de la glande parotide et des glandes accessoires ne se modifiant pas (10). Une étude chinoise de 2019 réalisée sur 100 patients (12) montre au contraire que l'âge ne provoque pas de différence significative sur flux salivaire stimulé ou non. En 2020, une étude menée aux Pays bas (13) montrait même que les personnes âgées auraient un flux salivaire stimulé significativement plus élevé que celui des adultes.

L'incidence élevée de la sécheresse buccale chez les personnes âgées pourrait s'expliquer par la polymédication, la diminution de la perception de la soif allant jusqu'à la déshydratation, et leur sensibilité aux effets indésirables des médicaments.

La salive joue un rôle majeur dans la lubrification des tissus buccaux. Celle-ci diminue les traumatismes provoqués par la mastication, aide à la phonation et la déglutition. Elle facilite la perception du goût. Elle limite la déshydratation buccale due à la respiration. C'est aussi une barrière contre les irritants présents dans les aliments ou les toxiques comme le tabac ou l'alcool.

Elle préserve l'émail des dents en neutralisant l'acidité des aliments, ce qui contribue à la prévention des caries. Elle protège les dents de l'abrasion (frottements des corps étrangers sur la dent), et de l'attrition (contact entre 2 dents) de par cette action lubrifiante.

La salive protège les muqueuses et les gencives des agents infectieux (bactéries, virus et champignons).

Elle participe à la digestion en décomposant la nourriture, grâce à l'action des enzymes salivaires comme l'alpha amylase et la lipase.

Enfin elle joue un rôle dans la soif. La soif est déclenchée par une sensation de bouche sèche due à une diminution de sécrétion salivaire (l'ADH diminue le flux salivaire).

### **3.3 Examen clinique endobuccal**

Pour la réalisation de l'examen clinique, il est nécessaire d'avoir un bon éclairage, le patient étant au fauteuil ou sur la table d'examen. Il se fait à l'aide d'un abaisse langue, si possible d'un miroir, et avec des gants. Il doit concerner toutes les parties de la cavité orale. Les éventuelles prothèses mobiles doivent être retirées.

L'examen des lèvres apprécie l'état de la muqueuse, le tonus musculaire labial, le frein de lèvre, et l'état des gencives en regard.

L'examen de la face muqueuse des joues permet de voir l'ostium du canal de Sténon en regard de la deuxième molaire. La pression simultanée de la glande parotide permet de voir la salive qui s'en écoule.

L'abaisse langue permet d'examiner le voile du palais et de refouler la langue latéralement afin de déplisser le plancher buccal.

L'examen du voile du palais se fait pendant la phonation afin d'évaluer sa dynamique.

La langue doit être examinée sur sa face dorsale, au niveau de sa base (avec un miroir et à la palpation), sa face ventrale et de ses bords latéraux. Son volume, sa texture, sa position et son aspect sont évalués. On cherche d'éventuelles empreintes dentaires sur les bords.

En refoulant la langue, on observe le plancher buccal. Les ostiums des canaux sont visibles. La palpation bi manuelle permet de suivre le trajet des conduits et de déceler une éventuelle lithiase. La palpation, de chaque côté, des glandes submandibulaires et sublinguales, bi manuelle, les doigts d'une main placés en crochet sous le bord mandibulaire en exobuccal, un doigt ganté fait une pression sur le plancher buccal latéral en endobuccal.

L'examen de la cavité buccale doit se terminer par une palpation au doigt ganté de toutes les surfaces muqueuses.

Si une lésion est détectée à l'inspection, il faudra noter sa localisation, le type de lésion élémentaire (érythème, érosions...), et enfin la palper.

Quelle que soit la pathologie, il faut éliminer le cancer épidermoïde devant une ulcération qui ne guérit pas au bout de quinze jours, une infiltration, une induration saignant au contact. Elle nécessitera un suivi régulier et impérativement une biopsie qui permettra de réaliser une étude histologique de la lésion dans les plus brefs délais, le pronostic étant meilleur avec une prise en charge rapide.

### **3.4 Présentation des pathologies**

#### **3.4.1 Stomatite aphteuse récidivante**

L'aphte est une ulcération douloureuse ovalaire, de petite taille, précédée d'une sensation de cuisson, unique ou multiple, à fond jaune nécrotique cerné d'un liseré érythémateux, non indurée, guérissant habituellement en 10 à 14 jours (Figure 4).



Figure 4 - Aphte commun - <http://campus.cerimes.fr/>

L'aphtose buccale récidivante ou stomatite aphteuse récidivante (Recurrent Aphthous Stomatitis (RAS)) est une pathologie bénigne, dont la physiopathologie reste inconnue. Elle est la plus fréquente des atteintes ulcéreuses de la muqueuse buccale et débute le plus souvent dans l'adolescence, avec souvent d'autres cas dans la famille (14). Une complication possible chez des patients souffrant de troubles de prises alimentaires est la dénutrition et l'altération de l'état général,

souvent chez des sujets âgés déjà à risque de malnutrition. D'autres conséquences plus bénignes peuvent être une mauvaise hygiène bucco-dentaire et une altération de la qualité de vie.

Les causes sont multifactorielles avec un caractère héréditaire, des hypersensibilités alimentaires (aux agrumes, noix, tomate, gruyère), l'arrêt du tabac (le tabac entraîne une hyper-parakératose qui serait « protectrice »), des causes psychologiques(15), des perturbations hormonales et des perturbations immunitaires (16), notamment dans la réponse immunitaire de type Lymphocytaire en particulier sur les lymphocytes CD4 Th1.

D'autres facteurs de risque ont pu être identifiés : génétiques comme des polymorphismes particuliers dans la séquence d'ADN, des récepteurs « NOD-like 3 », des récepteurs « toll-like 4 », des interleukines IL-6, des e-selectines, des interleukines IL-16 ou des gènes TNF-alpha (16). Cependant, malgré un grand nombre de facteurs de risque possibles, les éléments déclenchants ce type de pathologie restent obscurs.

On retrouve trois types d'aphtose buccale :

- **L'aphtose mineure**, dans la plupart des cas, les patients atteints présentent des aphtes de petits diamètres (inférieurs à 1 cm) sur les muqueuses non kératinisées, le plus souvent sur les lèvres, la muqueuse buccale, le palais et la face ventrale de la langue. La guérison se fait spontanément en 10 à 14 jours, sans cicatrice (Figure 5).



Figure 5 - Aphte commun - <http://campus.cerimes.fr/>

- **Les aphtes géants** : aphtes supérieurs à 1 cm, il peut en résulter une cicatrice limitant l'ouverture buccale. Ils peuvent s'accompagner de syndrome fébrile et de malaise (Figure 6).



Figure 6 - Aphtes géants - <http://campus.cerimes.fr/>

- **Le type herpétiforme** : les ulcérations sont multiples et de petites tailles (1 à 3 mm) et le nombre de récurrence est plus élevé que dans les autres formes. Cette forme touche surtout les femmes. On les différencie des lésions dues au HSV par leur emplacement sur les muqueuses non kératinisées (Figure 7).



Figure 7- Aphtes herpétiformes - Rev Med Suisse 2010; volume 6. 1871-1877

On retrouve trois différentes phases de la maladie :

- une phase de sensation de cuisson, sans symptômes visibles qui peut durer 24h,
- une phase pré ulcéralive (œdème et rougeur) pouvant durer jusqu'à 3 jours

- une phase ulcéralive pouvant durer 15 jours.

L'évaluation de la sévérité se base sur le nombre, la taille, la localisation des lésions, la douleur, l'induration, les phases de pauses (17) et l'impact sur la qualité de vie. Il en découle une deuxième classification (simple ou complexe selon la sévérité) qui indiquera ou non un traitement systémique.

Le diagnostic d'aphtose se fait à partir de 4 poussées d'ulcérations douloureuses par an au moins (18), sans association avec une maladie systémique (19).

Les lésions de l'aphtose buccale récidivante affectent souvent la muqueuse non masticatoire (molle, non kératinisée), ce qui aide pour le diagnostic différentiel avec les formes récurrentes d'herpès intra buccal. (20)

L'examen clinique doit être complet avec notamment l'inspection du scalp, des ongles et des muqueuses qui peuvent être le site de lichen, d'infections ou d'autres maladies systémiques à rechercher.

Le diagnostic différentiel devra se faire avec les autres types d'ulcérations d'origine inflammatoire, infectieuse, traumatique, iatrogène et tumorale.

Il faut rechercher la proximité avec les dents, les prothèses dentaires, qui peuvent être source d'ulcérations traumatiques.

Les ulcérations buccales posent en effet souvent un problème de diagnostic différentiel, car certaines formes comme les « RAS-like ulcerations » sont associées à des maladies systémiques, de traitement et pronostic différent. Il est impératif pour le praticien de connaître ces pathologies (Tableau 1).

Il faudra ainsi prêter attention sur les possibles maladies systémiques associées surtout chez un patient développant soudainement une aphtose sans antécédents et ainsi adresser le patient pour réaliser un bilan plus exhaustif. (21)

Des étiologies iatrogènes y sont par ailleurs rattachées (22). Les ulcérations se distinguent généralement par l'absence de liseré érythémateux périphérique. Nous avons résumé les nombreux traitements pourvoyeurs d'ulcérations buccales dans le tableau 2.

Ces prises médicamenteuses classiques font partie des étiologies à systématiquement rechercher.

Tableau 1 - Diagnostics différentiels

Diagnostics	Clinique
<b>INFLAMMATOIRES</b>	
Maladie de Behçet	Atteinte génitale, manifestations systémiques
Lichen plan	Lésion en réseau kératosique associée typique
Erythème polymorphe	Association avec des cocardes cutanées
Dermatoses bulleuses	Bulles, caractère érosif, étendu, atteinte de la muqueuse kératinisée
Dermatoses neutrophiliques (Syndrome de Sweet..)	Absence d'érythème périphérique, cicatrisation rapide
<b>INFECTIEUSES</b>	
Herpès simplex	Atteinte muqueuse kératinisée, adénopathies cervicales
Syphilis (chancre) Tuberculose	Indolore, adénopathies cervicales
Syndrome mains-pied-bouche	Atteinte concomitante des pieds et des mains
Syndrome de fièvre périodique – stomatite – aphteuse – pharyngite et adénopathies (PFAPA)	Présence d'adénopathies
Syndrome Magic (Mouth and Genital ulcers with inflamed Cartilage)	Atteinte articulaire
<b>TUMORALES</b>	
Carcinomes épidermoïdes	Kératose périphérique, aspect hyperplasique, granulomateux, pas de cicatrisation
<b>SYSTEMIQUES</b>	
Anémie par carence en vitamine B12, B9 ou en fer	
Maladies inflammatoires de l'intestin (maladie de Crohn ou rectocolite hémorragique)	
Maladies immuno déficientes (la maladie coéliqua, Virus de l'Immunodéficience Humaine)	
Syndromes paranéoplasiques	



Tableau 2 - Traitements pourvoyeurs d'ulcérations buccales

<b>MEDICAMENT</b>	<b>INDICATION</b>	<b>TYPE D'ULCERATION</b>
Anti inflammatoire non stéroïdien	Rhumatologie	Ulcérations à l'emporte-pièce non inflammatoires, uniques ou multiples, mimant des aphtes géants
Beta bloquants	FA, HTA	Ulcérations à l'emporte-pièce non inflammatoires, uniques ou multiples, mimant des aphtes géants
Anti hypertenseurs (Sartans et IEC)	HTA	Ulcérations à l'emporte-pièce non inflammatoires, uniques ou multiples, mimant des aphtes géants
Nicorandil	Anti angineux	Ulcérations à l'emporte-pièce non inflammatoires, uniques ou multiples, mimant des aphtes géants
Biphosphonates	Cancérologie (myélome...), Ostéoporose	Ulcération très douloureuse exposant un os blanc jaunâtre
Ciclosporine – Sirolimus – Tacrolimus	Immuno supprimeurs (greffes d'organes)	Ulcérations à l'emporte-pièce non inflammatoires, uniques ou multiples, mimant des aphtes géants
Inhibiteur de protéase (mTOR)	Onco hématologie	Mucite étendue et ulcération apparaissant dans les jours suivants le traitement
Inhibiteurs de DPP-4	Anti diabétique oral	Ulcérations à l'emporte-pièce non inflammatoires, uniques ou multiples, mimant des aphtes géants
Methotrexate	Chimiothérapie, Polyarthrite Rhumatoïde	Mucite étendue et ulcération apparaissant dans les jours suivants le début de la chimiothérapie ou ulcérations à l'emporte-pièce non inflammatoires, uniques ou multiples, mimant des aphtes géants

Indinavir	Anti rétroviral VIH	Ulcérations à l'emporte-pièce non inflammatoires, uniques ou multiples, mimant des aphtes géants
5 Fluorouracil – Bléomycine – Cisplatine	Chimiothérapie	Mucite étendue et ulcération apparaissant dans les jours suivants le début de la chimiothérapie

### 3.4.2 Candidose buccale

Les mycoses buccales sont des infections opportunistes, témoignant d'un déséquilibre de la flore buccale. Le symptôme principal est une sensation de brûlure, de goût métallique.

La candidose buccale est la plus fréquente des stomatites mycosiques, majoritairement induite par *Candida albicans*, levure saprophyte du tube digestif et des muqueuses (oropharyngées et génitales féminines). Etant une infection opportuniste, elle se développe sous l'influence de facteurs favorisants.

L'incidence des infections fongiques a significativement augmentée ces dernières années (23). Les principales causes retrouvées sont l'utilisation, en constante augmentation, des antibiotiques au long cours, l'utilisation d'immunosuppresseurs (chez les patients transplantés par exemple), la prolongation de la survie des patients à risques (transplantés, SIDA...), les voyages intercontinentaux...(24)

On retrouve des facteurs favorisants intrinsèques et extrinsèques (tableau 3).

Tableau 3 - Facteurs favorisant les candidoses

Facteurs intrinsèques	Facteurs extrinsèques
Age	Médicaments (antibiotiques, corticoïdes, immunosuppresseurs...)
Grossesse	Radio chimio thérapie
Hyposialie / Xérostomie	Chirurgie
Mauvaise hygiène buccodentaire	Alcool

Perte de dimension verticale avec macération du pli commissural	Tabac
Traumatisme	
Terrain endocrinien (diabète, insuffisance thyroïdienne...)	
Carence martiale	
Affection intercurrente (maligne ou infectieuse, VIH ++)	

La candidose buccale se présente sous plusieurs formes, aiguës ou chroniques.

Dans les formes aiguës :

- **la candidose pseudo membraneuse** est la plus fréquente (Figure 8). Elle est appelée muguet, et se traduit par une efflorescence d'enduits ou de pseudo membranes blanchâtres, détachables après grattage d'une muqueuse érythémateuse. La phase initiale de 2-3 jours se caractérise par un érythème diffus. La deuxième phase correspond à l'apparition de pseudo-membranes. Les signes fonctionnels sont peu intenses mais invalidants avec une sécheresse buccale, une sensation de cuisson et un goût métallique. Une gêne à l'alimentation peut être retrouvée. Le muguet est le plus souvent sur la langue et le palais, parfois sur la face interne des joues. Les gencives sont saines, et on ne trouve aucune lésion érosive ou ulcérée.



Figure 8 - Candidose pseudo membraneuse

- **la forme érythémateuse** moins évidente à diagnostiquer (Figure 9). On retrouve des macules au niveau du dos de la langue (langue vernissée) et du palais, sans muguet, des érosions sur fond très inflammatoire. Elle correspond à une glossite dépaillante. Elle est souvent due à une prise d'antibiotiques.



Figure 9 - Candidose érythémateuse – jcda.ca

Dans les formes chroniques :

- **La forme hyperplasique**, le granulome moniliasique, est un bourgeon d'aspect pseudo tumoral. C'est une lésion blanche surélevée qui siège sur la joue en rétro commissurale ou sur la langue et est très difficile à différencier d'un carcinome épidermoïde d'où la réalisation quasi systématique d'une biopsie.



Figure 10 - Forme hyperplasique – Le fil dentaire n°73 mai 2012

- **La glossite losangique médiane** (Figure 10) se traduit par une lésion de la face dorsale de la langue, dans sa partie médiane en avant du V lingual. La

surface est lisse, rosée ou rouge, plane ou mamelonnée, avec la forme d'un losange d'axe antéro postérieur. Elle ne possède pas beaucoup de signes fonctionnels. On retrouve une lésion érythémateuse en regard au niveau du palais (ouranite médiane). C'est une forme asymptomatique de découverte fortuite lors d'un examen.



Figure 11 - Glossite losangique médiane -  
<http://outildiagnosticdermatobuccale.fr/>

- **La perlèche (chéilite angulaire)** mycosique est localisée aux commissures des lèvres (Figure 11), qui sont alors sèches et érythémateuses, parfois même ulcérées. Elle est plus fréquemment retrouvée chez la personne édentée, la macération étant le facteur favorisant, aggravé par un tic de léchage.



Figure 12 - Chéilite angulaire – jcda.ca

Il existe des formes chroniques cutanéomuqueuses (familiale, diffuse) évoluant par poussées.

De nombreux diagnostics différentiels sont possibles, ce sont les diagnostics de lésions blanches.

On retrouve les lésions blanches physiologique, de causes locales et systémiques, médicamenteuses, infectieuses, tumorales, idiopathiques, et héréditaire (Tableau 4).

Tableau 4 - Lésions blanches physiologiques

<b>Lésions blanches physiologiques</b>	<b>Caractéristiques</b>
Leucœdème	voile opalin, blanc gris au niveau des joues qui disparaît à l'étirement de la joue
<i>Linea Alba</i>	ligne au niveau du plan d'occlusion dans la partie médiane de la joue
<i>Morsicatio</i>	lésions liées à des tics de morsure
Grains de Fordyce	glandes sébacées ectopiques. Ils se situent sur les joues et les lèvres
<i>Materia alba</i>	dépôt blanc (débris alimentaires...) sur les gencives, disparaissant au grattage
Desquamation de muqueuse	liée aux dentifrices ou bains de bouche. Ce sont des dépôts blancs sur les gencives disparaissant au grattage. Ils disparaissent entre 1 et 21 jours après l'éviction.
+ Langue noire villeuse	Origine iatrogène, associée à la prise d'antiseptiques prolongée, une antibiothérapie à large spectre, ou des psychotropes modifiant le flux salivaire, au cours ou au décours d'une radiothérapie sur la sphère orofaciale. Peut aussi apparaître sans raison, persister des années et disparaître spontanément.
<b>Lésions blanches de cause externe</b>	
Kératose frictionnelle	dues à des traumatismes répétés sur matériel dentaire ou prothétique, brossage de dents
Nécrose épithéliale chimique	Contact avec produit caustique (ingestion de soude...)
La chéilite actinique	lésion blanche liée aux UV
La fibrose sous-muqueuse	est causée par la mastication du bétel, rare en France. C'est une maladie à potentiel malin. On retrouve un blanchiment et un raidissement de la muqueuse avec une limitation de l'ouverture buccale.

<b>Lésions blanches systémiques</b>	
Lichen plan buccal	Cf infra
Lupus buccal	aspect érythroleucoplasique
<b>Lésions blanches médicamenteuses</b>	Causées par les AINS, les antihypertenseurs, les antipaludéens, les diurétiques, les ADO, les beta-bloquants, les antiviraux.
<b>Lésions blanches infectieuses</b>	
Leucoplasie orale chevelue	infection par l'EBV. Elle doit faire évoquer une infection par le VIH. Lésions blanches non détachables asymptomatiques uni ou bilatérales.
Papillome	Infection causée par le HPV. On retrouve une lésion unique asymptomatique et pédiculée au niveau de la langue et du palais.
Rougeole	Macules érythémateuses, papules leucoplasiques au niveau de la joue en regard des molaires. Ces lésions sont synchrones de l'éruption cutanée
Syphilis	Papules leucoplasiques de la syphilis secondaire arrondies et dépapillées
<b>Lésions blanches héréditaires</b>	hamartome spongieux muqueux, dyskératose congénitale, kératose folliculaire
<b>Lésions blanches idiopathiques</b>	
Leucoplasie orale	Lésions blanches kératosiques non détachables et bien circonscrites, extensives. C'est un diagnostic d'élimination. Potentiel malin.
<b>Lésions blanches tumorales</b>	
Carcinome épidermoïde	Ulcérations chroniques, indurée, indolore, bourgeonnante, saignant au contact, rebelles aux soins.
Carcinomes verruqueux	Rare. Contexte de leucoplasie verruqueuse proliférative. Evolution lente.
<b>Perlèches</b>	
Syphilis	Syphilis secondaire, contagieuse. Roséole, plaques muqueuses.
Streptocoque	
Herpétique	
Déficit nutritionnel	



### 3.4.3 Herpès buccal

Les herpès simplex virus (HSV) de type 1 et 2 sont des virus à double brin ADN appartenant à la famille des Herpesviridae, du genre Simplexvirus (25). Il existe plus de 80 espèces d'herpesviridae, dont 8 sont pathogènes pour l'homme. Parmi ces huit espèces, on retrouve l'herpès simplex virus de type 1, responsable d'infections oro-faciales cutanéomuqueuses notamment.

L'herpès simplex virus de type 2 peut aussi être responsable d'infection oro-faciales mais est plus fréquent dans les infections génitales. Ces infections sont des infections sexuellement transmissibles et le conjoint doit être examiné. Examinons quelques définitions (26) :

- **La primo-infection herpétique** : premier contact infectant muqueux ou cutané, elle peut être symptomatique ou asymptomatique. La primo-infection herpétique oro-faciale débute par une infection des cellules épithéliales muqueuses ou cutanées, favorisée par des altérations du revêtement épithélial. S'en suit une lyse de ces cellules et une infection des cellules nerveuses sensibles innervant le territoire concerné. Le virus reste alors latent dans le ganglion sensitif correspondant. Il peut se réactiver au même endroit et provoquer des symptômes de récurrence. Ceux-ci sont moins importants que ceux de la primo-infection.
- **Réactivations** : Les réactivations sont des périodes de réplication virale, séparées par des périodes de latence. Elles surviennent sous deux formes, la récurrence ou l'excrétion virale asymptomatique.
- **La récurrence** est l'expression clinique d'une réactivation virale chez un patient préalablement infecté par le même type viral.
- **L'excrétion virale asymptomatique** se définit comme la détection d'HSV1 ou HSV2 en l'absence de signes fonctionnels ou de lésions visibles par le patient ou le médecin. L'excrétion virale asymptomatique est intermittente mais constitue également un mode de transmission démontré de l'herpès génital et de l'herpès néonatal.

Au cours du temps, les réactivations diminuent en fréquences et en sévérité.

Après la primo-infection, les anticorps produits pour un type HSV préviennent les réactivations de ce même type dans les autres sites. La séroconversion peut aussi diminuer les symptômes de l'autre type.

La transmission de l'herpès simplex virus de type 1 est interhumaine. Il se transmet par contact direct avec un sujet excréteur du virus à l'occasion d'une primo-infection, d'une récurrence ou d'une excrétion virale asymptomatique. La séroprévalence des infections par le type 1 chez l'adulte est de 70% (25). C'est la cause virale d'ulcération de la muqueuse buccale la plus fréquente.

Les infections par le type 1 sont le plus souvent bénignes, mais certaines formes peuvent devenir particulièrement graves de par leurs complications (méningo-encéphalite et atteintes systémiques, syndrome de Kaposi Juliusberg, érythème polymorphe) ou sur certains terrains (nouveau-né, femme enceinte, immunodéprimé).

La primo-infection peut être asymptomatique. La forme symptomatique la plus fréquente se manifeste principalement par une gingivo-stomatite fébrile érosive et diffuse associée à des adénopathies cervicales et une dysphagie. Les gencives sont tuméfiées, saignantes. Des érosions grisâtres serties d'un liseré érythémateux se développent sur celles-ci et sur la muqueuse buccale. Elles sont couvertes d'un enduit blanchâtre. La première complication en est la déshydratation. L'alimentation devient difficile voire impossible. Les ulcérations se résorbent sans cicatrices en 2 à 3 semaines. Elle se fait le plus souvent pendant l'enfance, même s'il existe des cas de primo infection chez l'adulte.

La clinique des récurrences est plus légère. Elle comprend une phase de prodromes avec sensation de cuisson, de démangeaison, ou de picotement. Pendant cette phase, on peut remarquer que la lèvre peut déjà être tendue et sèche. Entre 2 et 12h après, une première phase de bouquet de vésicules sur base érythémateuse survient, suivie d'une phase avec des érosions douloureuses ou prurigineuses polycycliques. L'évolution se fait le plus souvent vers des croûtes mais peut être fissuraire ou aphte. Il peut y avoir un fébricule avec des adénopathies régionales parfois douloureuses. Les lésions guérissent en 8 à 10 jours. Il n'y a pas de cicatrices hormis parfois un érythème localisé.



Figure 13 - Herpès labial typique - DermNet

La fréquence des récurrences diminue avec l'âge. On retrouve de nombreux facteurs favorisants (fièvre, froid, exposition aux ultraviolets, menstruation, infection aiguë fébrile, fatigue, stress, lésions tissulaires oro-faciales (dermabrasion, certains traitements par lasers...). Ces récurrences ont un retentissement sur la qualité de vie de par la douleur, la démangeaison et le préjudice esthétique.

Les lésions de récurrence sont le plus souvent sur le bord externe de la lèvre. On peut le retrouver sur le menton, les narines, la joue...

Il peut y avoir des formes atypiques dont la fréquence est sous-estimée : gingivostomatite diffuse, ulcération orale unique ou multiples, aspect en bouquet fugace, glossite, angine herpétique, vésicules périnariaires.

Ces présentations atypiques sont plus difficiles à diagnostiquer. Les prodromes aident au diagnostic.



Figure 14- Gingivostomatite herpétique -Ulcération orale - DermNet

Ainsi les diagnostics différentiels selon la localisation, le stade et la forme diffèrent. Pour l'herpès labial dans sa dernière phase, on peut le confondre avec un impétigo ou autre infection bactérienne...

Pour la gingivostomatite herpétique, le diagnostic différentiel est celui d'une stomatite (tableau 5).

Tableau 5 - Diagnostics différentiels de stomatites

<b>Stomatite</b>	<b>Descriptif</b>
Herpangine (coxsackies A2-8, A10)	Vésiculeuse postérieure (piliers antérieurs des amygdales, voile du palais), puis ulcérations douloureuses recouvertes d'une membrane blanchâtre Fièvre élevée - Céphalées Douleurs abdominales - Dysphagie - Vomissements
Syndrome pieds mains bouche (coxsackies A-16)	1) Signes généraux 2) Eruption maculo papuleuse érythémateuse 24-48h après 3) Vésicules oblongues grises inflammatoires
Erythème polymorphe	Réaction non spécifique d'origine infectieuse (dont HSV) ou médicamenteuse (AINS). Lésions bulleuses épargnant les gencives puis érosions douloureuses
Syndrome de Stevens Johnson	Forme majeure de l'érythème polymorphe avec mise en jeu du pronostic vital (collapsus et atteinte pulmonaire)
Zona bucco facial (immunodéprimés ++)	Post primo infection varicelleuse Syndrome infectieux Douleur de topographie radiculaire Eruption vésiculeuse sur le territoire du nerf trijumeau
Maladie de Kaposi (immunodéprimés++)	Plages rouges violacé sur le palais, la gencive supérieure, indolores planes puis nodulaires et enfin tumorales
Stomatite candidosique	Cf partie dédiée
Stomatite aphteuse récidivante	Cf partie dédiée

Le virus HSV peut provoquer d'autres pathologies, comme le panaris herpétique, l'encéphalite herpétique due à la transmission du virus HSV 1 surtout qui remonte le long du nerf trigéminal jusqu'au cerveau, l'œsophagite herpétique chez les patients immunodéprimés surtout, ou encore la kératoconjonctivite herpétique.

Il n'y a pas de vaccin disponible. Une fois infecté, les traitements sont uniquement symptomatiques.

### 3.4.4 Xérostomie

La sécheresse buccale, aussi appelée "xérostomie", est liée à une diminution de la quantité de salive produite (hyposialie) et/ou à un changement de composition de la salive (salive plus visqueuse par exemple) (27).

Certaines étiologies sont physiologiques comme les 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestres de grossesse, la ménopause, et le possible rôle de la sénescence.

Certains médicaments sont de grands pourvoyeurs de xérostomie (Tableau 7), les principaux sont les anticholinergiques et ne seront pas tous cités ici. La récupération après arrêt du traitement n'est pas constante et peut être très longue (28).

Tableau 6 - Pourvoyeurs de xérostomie.

MEDICAMENTS	INDICATIONS
Anti dépresseurs tricycliques	Syndrome dépressif, douleur neuropathiques
Inhibiteur de la Recapture de la Sérotonine	Syndrome dépressif
Antipsychotiques (phénothiazines)	Etats psychotiques
Tropatépine	Anti parkinsonien
Anti hypertenseurs (diurétiques, IEC, $\beta$ -)	HTA
Anti arythmiques	Troubles du rythme cardiaque
Bromure d'ipratropium	Asthme, BPCO
Solifénacine , Fésotérodine	Hyperactivité vésicale
Hypoglycémiants oraux	Diabète
Acide acétylsalicylique	Cardio vasculaire, douleur, fièvre

Anti histaminiques	Allergie
Supplémentation en fer	Déficit en fer
Morphine et dérivés	Antalgie
Atropine	Antispasmodique

La radiothérapie cervico faciale est aussi une cause importante, elle provoque une nécrose glandulaire et une xérostomie durable.

Les pathologies des glandes salivaires (tumeurs, infections...) peuvent être responsables de xérostomie.

Certaines maladies infectieuses (VIH) ou autres (HTA, Alzheimer, anémie, goutte) sont associées à une xérostomie.

Des maladies de système comme le syndrome de Gougerot-Sjögren, la sarcoïdose, l'amylose, la polyarthrite rhumatoïde, le diabète. Nous détaillerons ici le syndrome de Gougerot-Sjögren et la sarcoïdose dont la xérostomie est souvent le signe clinique d'appel.

D'après le collège des enseignants de médecine interne (29), le syndrome de Gougerot Sjögren est une maladie auto immune atteignant préférentiellement les glandes exocrines (lacrymales et salivaires principalement). Il s'agit d'un syndrome lymphoprolifératif bénin. Il existe une infiltration lymphocytaire T CD4+ principalement, avec une réponse immunologique de type Th1. Cette maladie peut être associée à la survenue d'un syndrome lymphoprolifératif malin, de localisation extra-nodale (glandes salivaires, estomac et poumon) et l'aspect histologique de type MALT (lymphome du tissu lymphoïde associé aux muqueuses ou Mucosae Associated Lymphoid Tissue).

Le syndrome de Gougerot-Sjögren peut être associé à une autre maladie auto immune, la plus fréquente étant la polyarthrite rhumatoïde.

Il touche préférentiellement les femmes d'âge moyen. D'après une méta-analyse de 2015, son incidence s'élevait à 6,92 cas pour 100 000 patients-années et sa prévalence à 60,82 cas pour 100 000 habitants (30).

Le symptôme principal est le syndrome sec oculo-salivaire.

La xérostomie est présente dans plus de 90% des cas et est souvent le symptôme d'appel. Elle peut être permanente ou non, diurne mais aussi nocturne.

La xérophtalmie se traduit par une sensation de sable dans les yeux, de rougeurs, de démangeaison, elle peut être associée à une photophobie. Elle peut se compliquer de kératoconjonctivite ou d'ulcération cornéenne.

C'est une maladie systémique et peut atteindre d'autres organes (tableau 8).

Tableau 7 - Atteinte des différents organes du syndrome de Gougerot Sjögren

<b>Localisations possibles</b>	<b>Symptômes</b>
Pulmonaire	trachéobronchite sèche, broncheectasies, bronchites à répétition, fibrose pulmonaire interstitielle diffuse, pleurésie et pneumonie interstitielle lymphocytaire
Digestive	dysphagie, gastrite atrophique, pancréatite aiguë ou chronique, insuffisance pancréatique exocrine et hépatomégalie
Génitale	sècheresse avec prurit et dyspareunie
Cutanée	purpura
Articulaire	arthralgies, polyarthrite et myalgies
Neurologique	déficit centraux, paralysie des nerfs crâniens, myélopathie, neuropathie périphérique et troubles de l'humeur
Rénale	tubulopathie et plus rarement glomérulopathie
Cardio-vasculaire	syndrome de Raynaud, vascularite cutanée ou neurologique, péricardite

Des critères de classification ont été retenus pour le diagnostic du syndrome de Gougerot Sjögren par les recommandations EULAR de 2016 (tableau 9).

Tableau 8 - Critères de classification du Gougerot-Sjögren: ACR/EULAR 2016 (positif si > 3 points)

Items	
Sialadénite lymphocytaire avec focus score $\geq 1$ sur la biopsie de glandes salivaires accessoires et focus score $\geq 1$ foci/4mm <sup>2</sup>	3 points
Anticorps anti-SSA/Ro positif	3 points
Ocular Staining Score $\geq 5$ (ou score de van Bijsterveld $\geq 4$ ) pour au moins un œil*	1 point
Test de Schirmer $\leq 5$ mm/ 5 min pour au moins un œil**	1 point
Flux salivaire sans stimulation $\leq 0,1$ ml / min	1 point
<b>Critères d'exclusion :</b>	
Antécédent d'irradiation cervicale	
Infection par le VHC	
Infection par le VIH	
Sarcoïdose	
Amylose	
Réaction du greffon contre l'hôte	
Maladie associée aux IgG4	

\* Le score de Van Bijsterveld apprécie l'intensité du marquage par le vert de lissamine sur la surface oculaire.

\*\*Le test de Schirmer permet d'objectiver la xérophtalmie. Une bandelette de papier de 5 mm de large et 35 mm de long, millimétrée, est placée dans le cul-de sac conjonctival inférieur de chaque œil près de l'angle externe. La longueur du papier humidifié par les larmes est relevée après cinq minutes. En cas de sécheresse oculaire importante, le patient ressent une sensation de brûlure pendant l'examen.



La sarcoïdose est une maladie de système caractérisée par l'infiltration des organes atteints par des granulomes gigantocellulaires sans nécrose caséuse. C'est une maladie hétérogène de par son épidémiologie, son évolution et sa clinique. Son atteinte est principalement médiastino-pulmonaire (pneumopathie interstitielle diffuse). Les autres atteintes fréquentes sont cutanées (érythème noueux...), lymphatiques (adénopathies, splénomégalie), oculaires (uvéite antérieure aigue). L'atteinte buccale de la sarcoïdose se traduit par une infiltration du palais et du voile du palais et peut évoluer jusqu'à une perforation palatine avec communication bucco-sinuso-nasale. L'atteinte des glandes salivaires est fréquente et touche principalement les deux glandes parotides avec apparition d'un syndrome sec. Le syndrome d'Heerfordt associe (mais le tableau est souvent incomplet) hyperthermie, une tuméfaction parotidienne bilatérale, une uvéite antérieure et une paralysie faciale périphérique. Le syndrome de Mikulicz est aussi responsable de xérostomie causée par une hypertrophie des glandes salivaires principales. Les glandes lacrymales sont aussi hypertrophiées. Il est souvent associé à des maladies systémiques comme la sarcoïdose, des leucémies ou la tuberculose.

D'autres causes de xérostomie plus rares sont: l'angoisse et la dépression, la maladie du greffon contre l'hôte (graft-versus-host disease) après une greffe de moelle osseuse. Une sécheresse de la bouche peut aussi apparaître en cas de déshydratation, en phase terminale de la vie ou en période post-opératoire. Une xérostomie au long cours peut provoquer des problèmes de santé allant de l'inconfort à toutes sortes de problèmes oro-pharyngés, comme un risque accru de caries (évoluant rapidement vers une parodontopathie et une édentation précoce) et de candidose, de problèmes de phonation, de déglutition ou de mastication, ou des problèmes avec les prothèses dentaires amovibles (31).

La xérostomie est ressentie différemment selon les patients.

Le patient ressent le besoin de boire souvent de l'eau, mais il différencie nettement cette sensation de la soif (28). Les lèvres sont sèches, l'haleine est fétide, il peut y avoir une sensation de brûlure buccale. Les personnes portant des prothèses dentaires amovibles les tolèrent très mal. Chez les personnes âgées, cela peut entraîner une dénutrition. Tous ces problèmes peuvent avoir un impact négatif sur la qualité de vie (isolement social).

Une xérostomie importante se traduit par des muqueuses sèches, rouges, vernissées, une langue décapillée. La salive est rare, épaisse, parfois même inexistante. Elle peut être mousseuse car conservée dans la bouche et aérée par des mouvements linguaux. Le patient a une sensation de sécheresse ou de bouche pâteuse. Il peut y avoir une sensation de brûlure, une dysphagie ou une dysphonie. Parfois, les signes sont moins francs et l'humidification de la muqueuse buccale semble normale, en dépit du ressenti du patient.

Les diagnostics différentiels sont représentés par les fausses hyposialies : polyurie polydipsie diabétique, diabète insipide, respirateurs buccaux, traitements inhalés. Par exemple, présente au réveil, et disparaissant au cours de la journée, elle oriente vers une respiration buccale nocturne, mais si elle survient au cours de la journée, ou si elle s'accroît au cours des repas, elle évoque un réel déficit.

### **3.4.5 Lichen plan buccal**

Le lichen plan est une dermatose inflammatoire chronique bénigne d'origine dysimmunitaire. Il peut atteindre la peau, les muqueuses orales et génitales, les phanères...

Le lichen oral peut être un lichen plan buccal ou une lésion lichénoïde.

Le lichen plan buccal est défini par la classification de l'OMS selon des critères cliniques et histologiques (tableau 10).

Le lichen plan buccal présente une prévalence de 1,01% de la population mondiale, avec une différence selon les localisations allant de 1,43% en Europe à 0,49% en Inde (32).

On retrouve une prédominance féminine (2 femmes pour 1 homme). La moyenne d'âge se situe entre 40 et 50 ans. Le lichen plan atteint principalement les non-fumeurs.

25% des patients atteints de lichen plan présentent uniquement des lésions buccales, ce qui fait de cette maladie l'une des principales pathologies de la muqueuse buccale (33).

C'est une maladie auto inflammatoire d'étiologie mal déterminée.

De nombreuses hypothèses existent.

Différents facteurs sont associés à la pathologie ou favorisent son développement : une mauvaise hygiène bucco-dentaire, un brossage traumatisant, des prothèses mal adaptées, des tics de succion...

Le tabac et l'alcool sont considérés comme facteurs carcinogènes favorisant la transformation maligne d'un lichen déjà présent.

Tableau 9 - Critères cliniques et histologiques selon l'OMS

#### Critères cliniques

Présence de lésions bilatérales et symétriques

Présence de réseaux réticulés

Les lésions érosives, bulleuses ou en plaque sont acceptées comme sous types dès la présence de lésions réticulées dans la muqueuse orale.

Si les critères sont tous respectés, la lésion est cliniquement un lichen plan.

Mais si elle ne remplit pas tous les critères, elle est classée comme « cliniquement compatible » avec un lichen plan buccal.

#### Critères histologiques

Présence bien définie d'un infiltrat lymphocytaire en bande dans le chorion superficiel

Signes de liquéfaction (boules hyalines et corps colloïdes) dans la lame basale

Absence de dysplasie épithéliale

Dans tous les cas où ces critères n'étaient pas évidents, le terme retenu était « histologiquement compatible » avec un lichen plan buccal.

Le diagnostic final retient « lichen plan » lorsque tous les critères cliniques et histologiques sont réunis, et lésion lichénoïde lorsque les critères cliniques et/ou histologiques sont « compatibles avec ».

Certaines comorbidités sont rapportées (hépatopathies chroniques, diabète, maladies auto-immunes, maladies de l'intestin, dyslipidémies, HTA, facteurs génétiques, infections virales...), bien que la distinction entre lichen plan oral et lésions lichénoïdes dues aux médicaments concernés (anti viraux, anti HTA, anti diabétiques...) soit difficile cliniquement.

Des facteurs génétiques ont été évoqués devant des formes familiales (34).

On retrouve des facteurs neurologiques et psychosomatiques : l'exacerbation du lichen plan buccal peut être liée à des épisodes de stress ou d'anxiété.

Des lésions lichénoïdes peuvent être dues à des réactions lichénoïdes (médicaments, hypersensibilité de contact), à des pathologies associées (réaction du greffon contre l'hôte, pemphigoïde, stomatite ulcéreuse chronique, lupus).

Tableau 10 - Induction médicamenteuse

<b>Médicaments</b>	<b>Indication</b>
Chloroquine, quinine	Paludisme
Lithium, chlorpromazine	Syndrome dépressif, bipolaire
Ethambutol	Tuberculose
IEC, beta bloquant, diurétiques thiazidiques	HTA
AINS	Syndrome inflammatoire, douleur
Carbamazépine	Epilepsie
Mercure/or/chrome/sulfate de cuivre	Matériel dentaire

La réaction du greffon contre l'hôte, qui est une complication majeure et fréquente des patients recevant une greffe de moelle ou de cellules souches hématopoïétiques, peut se manifester par des lésions lichénoïdes de la muqueuse buccale. Ces lésions sont souvent très étendues, évoluent rapidement et tendent vers une forme fibreuse et atrophique avec apparition d'ulcérations. (35)

Le lichen plan buccal présente plusieurs morphologies et évolue par poussées, avec des phases d'exacerbation et de rémission. (33)

Les patients consultent pour des douleurs, une sécheresse buccale, des sensations de brûlure ou encore des difficultés d'alimentation.

Les formes cliniques peuvent être fonction de l'histoire naturelle du lichen buccal. Il évolue en 4 phases.

1) La première phase est une phase quiescente durant entre 6 et 12 mois, avec un lichen blanc kératosique qui peut être en réseau, papuleux (pointillés) ou sous forme de plaques. Son activité est constante. Les lésions sont découvertes fortuitement ou à l'occasion d'un lichen cutané ou plus rarement à l'occasion d'une hypersensibilité

ou de picotements au contact des aliments. Ces lésions évoluent sous l'influence de facteurs étiologiques divers de façon inconstante vers une forme érosive.

### ***Forme papuleuse***

Dans sa phase initiale, le lichen plan buccal peut avoir l'aspect de points blancs de la taille d'une tête d'épingle. Elles siègent essentiellement dans la partie postérieure de la face interne de la joue. On peut en retrouver au niveau des gencives, il faudra alors rechercher d'autres localisations du lichen.

### ***Forme en réseau (réticulé)***

Les lésions blanches prennent un aspect en forme de stries (de Wickman), symétriques, bilatérales et asymptomatiques, bien reconnaissables.



Figure 15 - Lichen plan réticulé – DermNet New Zealand©

### ***Forme en plaque***

Elle apparaît dans les formes de lichen plan buccal très ancien. Ce sont des plaques opaques blanches, limitées et homogènes, ressemblant à des lésions leucoplasiques. Elles peuvent être plus étendues et irrégulières chez les fumeurs.



Figure 16 - Lichen plan en plaque - DermNet New Zealand©

2) La deuxième phase possible est une phase d'état qui se déroule par poussées. Elle dure une dizaine d'années. C'est un lichen actif érythémateux qui entoure les lésions blanches et qui peut les masquer. La lésion peut être ulcérée, érosive ou bulleuse sur fond érythémateux. Le passage d'une forme purement kératosique quiescente à une forme active peut être provoqué par le stress.

### **Forme érosive**

Les érosions sont à limite nettes, sur la face dorsale et des bords latéraux de la langue. On les retrouve également au niveau des gencives. On observe souvent en périphérie un aspect de lichen en réseau. Cette forme fait suite à une **forme bulleuse** qui laisse très rapidement place à ces érosions. Elle est douloureuse et motive le patient à consulter.



Figure 17 Lichen plan érosif - DermNet New Zealand©



Figure 18 - Lichen plan érosif - <http://campus.cerimes.fr/>

3) En phase tardive, l'activité diminue et une forme scléro-atrophique apparaît progressivement là où les lésions actives existaient.

### ***Forme atrophique***

C'est une forme de lichen d'évolution ancienne. L'aspect est lisse et légèrement déprimé. On retrouve des plages décapillées. Sur ces placards, des bandes de lésions verruqueuses vont s'installer et donner à la langue un aspect atrophique. Il peut apparaître des zones érythroplasiques suspectes.



Figure 19 - Lichen plan atrophique - <http://campus.cerimes.fr/>

#### 4) Etats post lichen

Avec ou sans traitement, le lichen plan buccal diminue chez la personne âgée. Cependant il a provoqué des altérations de la muqueuse qui vont persister en laissant un état cicatriciel. Ce stade peut être le siège de transformation maligne en carcinome épidermoïde ou verruqueux.

### ***Forme nigricans***

Ce sont des pigmentations brunâtres ou noirâtres, mal limitées, post inflammatoires.

Autres formes plus rares :

### ***Lichen verruqueux ou hyperkératosique***

Plus fréquent chez les fumeurs. Il s'agit de lésions verruqueuses blanches, à type de papules, ou en placard survenant généralement sur une plage de lichen papuleux ou sur une zone d'atrophie. Il est dit verruqueux quand la kératose est très épaisse et sa surface irrégulière, en langue de chat à la palpation.

Les diagnostics différentiels du lichen plan buccal sont ceux des lésions blanches (Tableau 4).

Pour la forme érosive, elle doit être différenciée du pemphigus vulgaire et l'érythème polymorphe.

### **3.4.5 Glossodynie**

La stomatodynie se différencie en stomatodynie primitive et secondaire. La première, appelée glossodynie ou encore le « burning mouth syndrome » serait une douleur neuropathique liée à des lésions irréversibles et à une activité ectopique des fibres C des nerfs linguaux. L'atteinte des fibres périphériques de petit calibre pourrait être la cause des symptômes de douleur, de dysgueusie, et de xérostomie dans la glossodynie. La deuxième, est une douleur par excès de nociception secondaire à une pathologie de la muqueuse buccale. (36)

La prévalence de la glossodynie dans la population est de 1 %. Cette affection touche les femmes, en particulier en ménopause ou en post ménopause, et augmente avec l'âge (37). On retrouve souvent des symptômes d'anxiété et de dépression (38).

La glossodynie a été reconnue par l'International Classification for Headache Disorders (ICHD-III beta) (39) comme une sensation de brûlure ou de dysesthésie au moins quotidienne, pendant 2h et pendant au moins 3 mois, sans lésion clinique évidente.

L'ICHD-3 retient 5 critères diagnostics :

- A. Douleur buccale remplissant les critères B et C
- B. Quotidienne et supérieure à 2h par jour pendant plus de 3 mois
- C. Douleur ayant ces 2 caractéristiques :
  - Sensation de brûlure
  - Ressentie sur la partie superficielle de la muqueuse buccale
- D. L'apparence de la muqueuse buccale est normale et l'examen clinique incluant les tests sensoriels est normal
- E. N'est pas mieux expliquée par un autre diagnostic ICDH-3



La glossodynie est habituellement bilatérale et d'intensité fluctuante. La localisation la plus commune est le bout de la langue, mais elle peut aussi être sur la zone médiane de la muqueuse de la lèvre inférieure, et sur la zone médiane palatine. Les douleurs de la glossodynie se traduisent comme une sensation spontanée de la muqueuse buccale ou de dysesthésie, elles peuvent être à type de brûlures, picotements, démangeaisons ou sensation de coupure, elles ont les caractéristiques d'une douleur neuropathique.

Une sécheresse buccale subjective, une dysesthésie et une altération du goût peuvent être présents.

D'autres critères diagnostics ont été cités par le Collège National (français) des Enseignants de Chirurgie Orale et de Médecine Orale :

- Sensation de brûlure buccale bilatérale quotidienne dont la douleur :

- est ressentie profondément dans la muqueuse buccale
- est sans rémission pendant au moins 4 à 6 mois
- est continue la totalité ou quasi-totalité de la journée
- n'interfère que rarement avec le sommeil
- n'est jamais aggravée mais peut être soulagée par la prise alimentaire et la boisson.

- Associée à :

- la présence d'autres symptômes oraux tels qu'une dysgueusie et/ou une xérostomie
- la présence d'anomalies sensitives / chémo-sensorielles
- la présence de troubles de l'humeur et/ou d'altérations spécifiques de la personnalité du patient (psychasthénie, hypochondrie, cancérophobie, anxiété, dépression, aboulie).

Le diagnostic de glossodynie nécessite ainsi une démarche rigoureuse et ne doit pas être évoqué d'emblée à la simple description de symptômes y ressemblant sans atteinte muqueuse apparente. En effet, de nombreuses causes locales et

systémiques peuvent en être la cause (stomatodynie secondaire). La glossodynie est un diagnostic d'élimination.

Dans la plupart des cas les symptômes apparaissent au réveil, atteignent leur intensité maximale en fin d'après-midi, s'atténuent au cours des repas et disparaissent pendant le sommeil.

Les troubles salivaires sont représentés le plus souvent par une xérostomie non objectivable, le flux de salive étant normal (40), mais il peut y avoir parfois une sensation de salive gluante. Ces troubles n'entraînent pas de dysphagie.

Une classification repose sur les fluctuations journalières des symptômes (41). Elle se divise en 3 types :

- Type 1 (55% des cas) : Douleur progressive au cours de la journée, les patients se réveillent sans douleur.
- Type 2 (35% des cas) : Les symptômes sont constants au cours de la journée et empêchent de dormir le soir.
- Type 3 (10% des cas) : Les symptômes sont intermittents, avec des localisations atypiques de la douleur.

Comme les tentatives de prise en charge sont infructueuses, les patients ont tendance à passer d'un médecin à un autre sans trouver de traitements. Ce qui engendre une anxiété encore plus forte notamment avec la peur de développer un cancer (cancérophobie). La prise en charge devrait donc être d'autant plus dans l'empathie et dans la réassurance du patient.

En pratique, un patient qui se plaint de brûlures de la bouche en l'absence de signe clinique doit donc faire évoquer une glossodynie après élimination des diagnostics différentiels. Les pathologies responsables de stomatodynie sont nombreuses. On en retrouve dans les pathologies de la muqueuse buccale, les pathologies systémiques et psychologiques (Tableau 6) (41).

Il ne faut pas omettre les causes iatrogènes (Paroxétine, IEC, radio chimiothérapies...).

Ce diagnostic sans étiologie claire pour le patient peut être anxiogène et provoquer une somatisation. Les patients vont regarder leur langue très souvent et trouver des pseudos altérations (hypochondries, cancérophobie). Cela peut s'accompagner de tics linguaux créant des irritations, rendant le diagnostic encore plus difficile(42).

Tableau 11 - Etiologies de stomatodynies

<b>Pathologies de la muqueuse buccale</b>	<b>Pathologies systémiques</b>	<b>Pathologies psychologiques</b>
Mauvais positionnement de prothèse dentaire amovible	Hormonaux (diabète, dysthyroïdie, ménopause)	Anxiété
Habitudes para fonctionnelles (bruxisme, tics de morsures...)	Carences (fer, vitamines B1, B2, B6, B12, folates, Zinc)	Dépression
Candidoses	Syndrome de Sjögren	
Lichen plan buccal	Reflux gastro œsophagien	
Maladies bulleuses	Réactions allergiques	
Erosions, ulcérations buccales	Maladie de Parkinson	
Xérostomie		
Lésions néoplasiques		

## 4 REVUE NARRATIVE DES RECOMMANDATIONS

### 4.1 Matériels et méthode

Pour répondre à l'objectif principal, nous avons choisi de faire une revue de la littérature sur les recommandations, guides concernant la prise en charge et les traitements chez l'adulte, pour chaque pathologie choisie.

Celle-ci a été réalisée à l'aide :

- du site CISMef qui indexe les principaux sites et documents francophones(43).
- du site @BML, Bibliothèque Médicale Lemanissier, bibliothèque indépendante, abritée par le Centre Hospitalier du Mans, qui recueille des recommandations et consensus. Elle est recommandée par La Revue Prescrire.

- des sites de sociétés savantes françaises et internationales recensées par l'ACTMS,
- des collèges et associations nationaux de chirurgie orale et de dermatologie.

La liste des références bibliographiques des recommandations et guides retrouvés pour rechercher d'éventuels guides non retrouvés a également été explorée.

#### **4.1.1 Critères d'inclusion et d'exclusion**

##### Critères de sélection des guides et recommandations :

- Recommandations de Bonnes Pratique et guides publiés ces 20 dernières années.
- Rédaction en anglais ou en français
- Types d'études : recommandation de bonnes pratiques, consensus, guides créés par des experts.
- Ayant pour objectif principal ou secondaire la prise en charge de la pathologie

##### Critères d'exclusion :

- Articles de pédiatrie
- Articles de revue
- Qualité des articles
- Guides à destination des patients

#### **4.1.2 Equations de recherche**

Pour chaque pathologie, sur les sites CISMef, @BML, des sociétés, collège et associations, les équations de recherche étaient les suivantes (anglais / français) :

- **APHTOSE BUCCALE :**  
« Oral ulceration - aphthous stomatitis - recurrent aphthous stomatitis /  
ulcération buccale – aphte – stomatite buccale »

- **CANDIDOSES BUCCALES :**

« Oral candidiasis - oral candidosis – oral thrush / candidose buccale »

- **HERPES BUCCAL**

“Herpes labialis / Herpès buccal – gingivostomatite herpétique”

- **XEROSTOMIE**

“Xerostomia – Dry mouth / Xérostomie – Syndrome sec”

- **LICHEN PLAN BUCCAL**

“Oral lichen planus / lichen plan buccal”

- **GLOSSODYNIE**

“Glossodynia - burning mouth syndrome / glossodynie”

#### **4.1.3 Extractions des données**

La lecture des guides et recommandations a permis d’extraire des données à l’aide de grilles de lecture avec des catégories représentant les différentes étapes de la prise en charge, faite a priori pour chaque pathologie (Tableau 12).

Pour chaque guide ou recommandation, la grille d’extraction réalisée par l’auteur est disponible sur le site <https://sites.google.com/view/pathologies-de-la-muqueuse-buc/accueil>.

Tableau 12 - Grille d'extraction.

Terrain favorisant
Diagnostics différentiels
Diagnostic clinique et biologique
Prise en charge non médicamenteuse
Traitement
Suivi
Adresser

#### 4.1.4 Evaluation des recommandations

Chaque guide inclus a été noté par la grille validée AGREE-II.

La Grille d'évaluation de la qualité des recommandations pour la pratique clinique est un outil servant à évaluer la rigueur méthodologique et la transparence du processus d'élaboration des Recommandations pour la Pratique Clinique (RPC).

La première grille AGREE a été modifiée pour une nouvelle version qui comprend 23 éléments organisés autour de 6 domaines avec un manuel d'utilisation qui a été lu pour ce travail.

La Grille AGREE II peut être appliquée à tout type de Recommandations pour la Pratique Clinique quel que soit le problème de santé, l'intervention médicale ou le type de soin.

Les recommandations ont d'abord été lues par le rédacteur de cette thèse dans leur ensemble et les documents d'accompagnement et techniques additionnels ont été recherchés et inclus lors de l'évaluation.

Tous les éléments de la Grille d'AGREE II sont évalués à l'aide de l'échelle de notation de 1 à 7 :

1	2	3	4	5	6	7
Fortement en désaccord						Fortement en accord

1 (Fortement en désaccord) : Score à octroyer en l'absence d'information pertinente concernant l'élément de la Grille AGREE II évalué ou lorsque le concept est très mal présenté.

7 (Fortement en accord) : Score à octroyer lorsque la qualité de la présentation est exceptionnelle et que l'ensemble des critères et des considérations présentés dans le manuel d'utilisateur sont respectés.

Scores entre 2 et 6 : On accorde un score entre 2 et 6 lorsque la présentation de l'élément de la

Grille AGREE II ne respecte pas l'ensemble des critères et des considérations présentés dans le manuel d'utilisateur. Le score doit être octroyé selon le degré d'exhaustivité et la qualité de la présentation. Plus les critères et les considérations du manuel d'utilisateur sont respectés, plus le score doit être élevé. On trouve dans la section « Comment évaluer » des détails sur les critères, l'évaluation et les éléments à prendre en considération pour chacun des éléments.

Le score des domaines est calculé en additionnant les scores des différents éléments du domaine et en traduisant le résultat en pourcentage du score maximal pour ce domaine.

La valeur en pourcentage par domaine se calcule de la manière suivante :

$$\text{Val (\%)} = (\text{Score obtenu} - \text{Score minimal possible}) / (\text{Score maximal possible} - \text{Score minimal possible})$$

La grille AGREE II est disponible en annexe.

## 4.2 Résultats

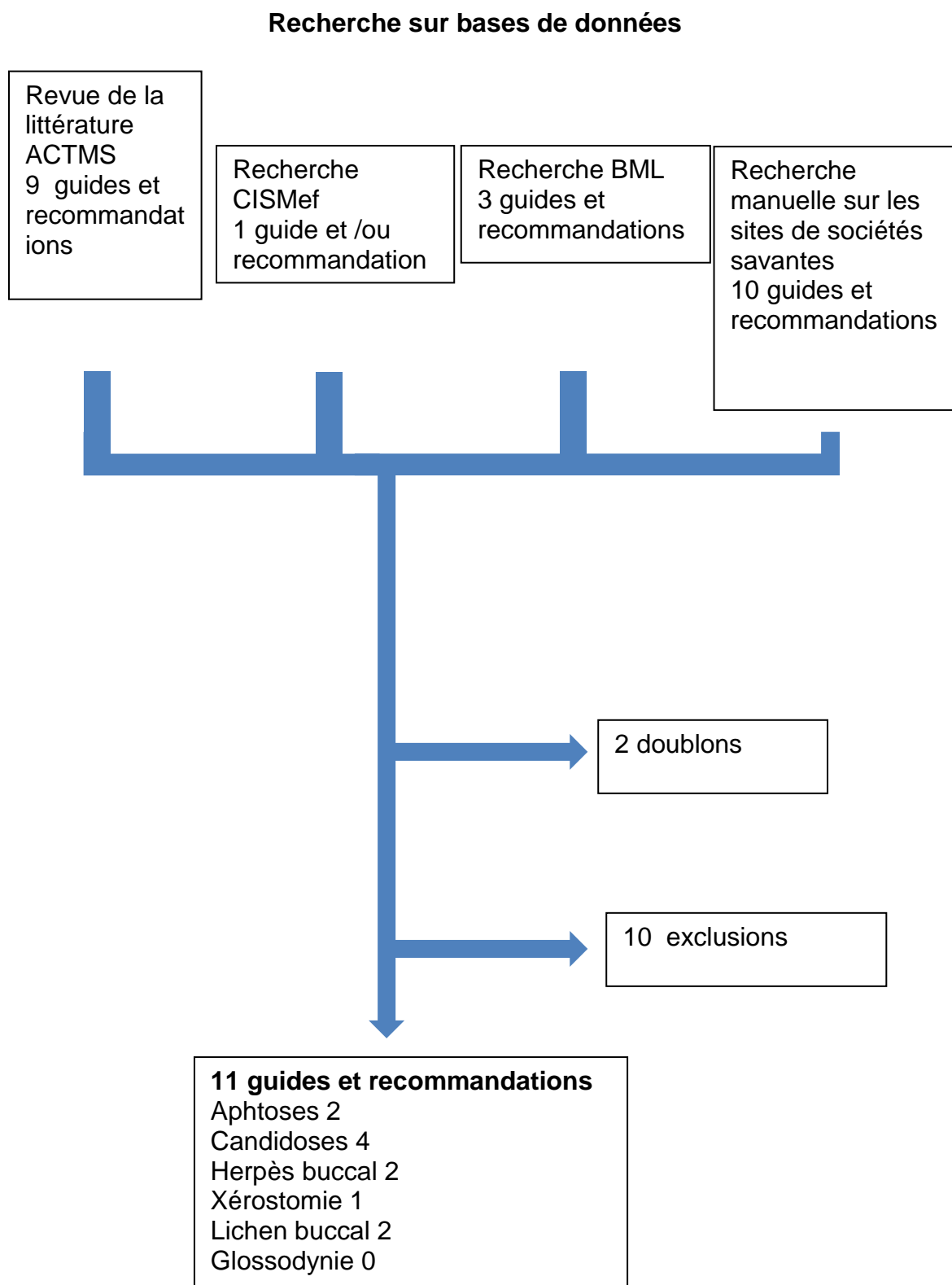


Figure 20 - Diagramme de flux



## 4.2.1 Stomatite aphteuse récidivante

### 4.2.1.1 Tableau récapitulatif des recommandations

Guides	Méthode	Financement	Conflits d'intérêts	Année de dernière mise à jour et Pays	Cibles de la recommandation	Qualité générale selon AGREE II
<b>Management of acute Dental problems</b> Scottish Dental Clinical Effectiveness Programme(44)	Revue de la littérature et élaboration de recommandations pour la prise en charge initiale de pathologies de la bouche par une équipe pluridisciplinaire	Ministère de la Santé écossais	Déclaration faite et peut être disponible sur demande uniquement	2013 - Ecosse	Chirurgiens-dentistes Médecins généralistes Permanences médicales	5/7
<b>Oral Aphthous Ulcer</b> The Saskatchewan Drug Information Service(45)	Revue de la littérature et élaboration de recommandations sur les maladies mineures	Financé par le ministère de la santé de Saskatchewan, the Saskatchewan College of Pharmacy Professionals, dons privés	Non précisés	2017 - Canada	Pharmaciens	3/7

#### **4.2.1.2 Résumé**

Deux guides ont été retrouvés pour la prise en charge des ulcérations buccales. La recherche n'a pas permis de retrouver de recommandation française.

« The Scottish Dental Clinical Effectivness Programme » a eu un score total AGREE II de 111/161. Il était mentionné dans la recommandation qu'elle avait été rédigée selon l'évaluation de la grille AGREE.

« The Saskatchewan Drug Information » est un guide créé pour les pharmaciens, susceptibles de prescrire au Canada, et ayant donc un rôle se rapprochant de celui du médecin généraliste en France. Le score total AGREE II était de 89/161.

Les deux recommandations retrouvées sont cohérentes entre elles, excepté sur le recours aux bains de bouche.

La prise en charge d'ulcérations buccales selon les deux recommandations est détaillée ci-dessous :

Vérifier le positionnement des prothèses amovibles dentaires (44,45), si un mauvais positionnement ou une mauvaise adaptation est retrouvée, prescrire des bains de bouche à la Chlorhexidine, et adresser à un chirurgien-dentiste. (44)

Il est nécessaire de rechercher une dysphagie et une déshydratation (44,45).

Les deux guides ne recommandent pas de biologie.

La prise en charge thérapeutique commence par le traitement de la douleur avec principalement les anesthésiques locaux (benzydamine en spray (44) benzocaïne, lidocaïne (45))

Les recommandations ne sont pas d'accord entre elles par rapport au recours aux bains de bouche. Selon le « Scottish Dental Clinical Effectivness Programme », les bains de bouche à la Chlorexidine sont utiles dans le cas des aphtoses récurrentes ou des traumatismes provoquant des ulcérations (prothèses ou autres). Selon « The Saskatchewan Drug Information Service » les bains de bouche doivent être évités. L'utilisation de corticoïdes locaux doit se faire dès les prodromes (44,45), notamment Oracort® (acétonide de triamcinolone).

Les antibiotiques ne doivent pas être utilisés sauf s'il y a des signes de surinfection ou si le patient est immunodéprimé (44).

« The Saskatchewan Drug Information Service » recommande d'appliquer 0,5 cm d'Oracort®(acétonide de triamcinolone) sur l'aphte avant d'aller se coucher pour

permettre le contact des corticostéroïdes avec l'aphte toute la nuit, et de ne pas frotter. Ils précisent qu'il est possible et peut-être nécessaire de réappliquer 2 à 3 fois par jour après les repas selon la sévérité, sans boire et sans manger 30 minutes après l'application. Enfin ils recommandent également de commencer dès les prodromes et d'arrêter le traitement avec la guérison. S'il n'y a pas d'amélioration dans les 7 jours, ils recommandent de référer au médecin généraliste pour une réévaluation.

Ils rappellent aussi qu'il n'y a pas d'essais cliniques contrôlés chez la femme enceinte et que la triamcinolone devrait être évitée au cours des grossesses. Pour l'allaitement, la triamcinolone topique n'a non plus pas été étudiée, mais seules les applications extensives sont susceptibles de provoquer des effets systémiques chez la mère, il est alors improbable qu'une application à court terme de corticostéroïde topique pose un problème pour l'allaitement.

Selon « The Saskatchewan Drug Information Service », la cautérisation et les antalgiques systémiques comme l'ibuprofène et le Paracétamol peuvent être utilisés pour diminuer la douleur. La supplémentation en vitamine B12, B6, en acide folique et en zinc peut-être associée à une amélioration des symptômes. Ils proposent également un traitement avec le crayon au nitrate d'argent (disponible en France(46) dans le traitement pour la cautérisation des plaies, des verrues ou des tissus de granulation) , ou encore un mélange de lait de magnésie (laxatif) avec de la Diphénhydramine (antihistaminique) liquide disponible au Canada mais non en France.

L'éducation thérapeutique exige de donner au patient des conseils sur le régime alimentaire(éviter les aliments épicés, salés, acides, croustillants, tranchants, durs qui pourraient irriter et augmenter la douleur de l'ulcération) (44,45).

« The Saskatchewan Drug Information Service » recommande d'utiliser une brosse à dents souple et d'éviter les dentifrices contenant du Sodium Lauryl Sulfite.

Il faut expliquer au patient qu'il faut consulter si l'ulcération ne disparaît pas en une à deux semaines, si de nouveaux symptômes apparaissent, si la douleur n'est pas contrôlée ou s'il y a des difficultés pour avaler et mâcher.

Si les symptômes persistent ou si une maladie vésiculeuse est suspectée, il convient d'adresser à un dermatologue ou un chirurgien oral (44).

## 4.2.2 Candidose buccale

### 4.2.2.1 Tableau récapitulatif des recommandations

Guides	Méthode	Financement	Conflits d'intérêts	Année de dernière mise à jour et Pays	Cibles de la recommandation	Qualité générale selon AGREE II
<b>Oral Thrush - Guidelines for Prescribing Oral Nystatin</b> The Saskatchewan Drug Information Service (47)	Revue de la littérature et élaboration de recommandations sur les maladies mineures	Financé par le ministère de la santé de Saskatchewan, the Saskatchewan College of Pharmacy Professionals, dons privés	Non précisés	2017 - Canada	Pharmaciens	3/7
<b>Management of acute Dental problems</b> Scottish Dental Clinical Effectiveness Programme (44)	Revue de la littérature et élaboration de recommandations pour la prise en charge initiale de pathologies de la bouche par une équipe pluridisciplinaire	Ministère de la Santé écossais	Déclaration faite et peut être disponible sur demande uniquement	2013 - Ecosse	Chirurgiens-dentistes Médecins généralistes Permanences médicales	5/7
<b>Fiche de bonne pratique et de bon usage - Traitements des candidoses buccales et œsophagiennes</b> Observatoire des Médicaments Dispositifs médicaux Innovations Thérapeutiques (48)	Elaboration d'une fiche de bon usage par un groupe d'experts	Public, assuré par la dotation "missions d'intérêt général"	La rédaction et le contenu du site sont indépendants et libres de tout conflit d'intérêts	2018 - France	professionnels de santé exerçant en ville, dans des établissements de santé ou dans des établissements médico-sociaux, usagers de santé	4/7

<b>Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Candidiasis</b> Infectious Disease Society of America (49)	Revue de la littérature et élaboration de recommandations par groupe d'experts multidisciplinaire	Infectious Disease Society of America	Déclaration faite	2015 – Etats Unis d'Amérique	Médecins	5/7
--	---	---------------------------------------	-------------------	------------------------------	----------	-----

#### **4.2.2.2 Résumé**

Quatre guides ont été retrouvés pour la prise en charge des candidoses buccales.

L'un d'entre eux ne traitait que de la prise en charge thérapeutique.

Les quatre recommandations retrouvées sont cohérentes entre elles.

The Saskatchewan Drug Information est un guide créé pour les pharmaciens, susceptibles de prescrire au Canada, et ayant donc un rôle se rapprochant de celui du médecin généraliste en France.

Devant une suspicion clinique de candidose buccale, leur prise en charge selon les quatre recommandations est détaillée ci-dessous :

Devant une symptomatologie frustrante ou un échec thérapeutique, le prélèvement mycologique réalisé par grattage énergique à l'aide d'un écouvillon sur les lésions devient indispensable, la mycose étant réalité en cause dans moins de 40% des cas (48).

Aucun guide ne recommande de biologie pour le diagnostic.

En ce qui concerne la prise en charge non médicamenteuse, deux guides recommandent une bonne utilisation des prothèses dentaires amovibles (47,48) : retirer les prothèses la nuit, les porter maximum 6h par jour pendant l'infection, laver tous les jours et tremper dans un désinfectant la nuit (chlorexidine(47)), laver les gencives, la langue et les zones infectées avec une brosse à dents souple, bien le positionner.

Brossage biquotidien des dents(48) avec une brosse à dents à poils souples, une brosse à langue, des brossettes interdentaires et du fil dentaire (48), changer de brosse à dents plus souvent jusqu'à la guérison (47).

En cas de traitement par corticoïdes inhalés, revoir la technique d'utilisation avec le patient(44), prescrire un rinçage de bouche après utilisation (44). Utiliser une chambre d'inhalation peut aussi prévenir l'infection. Pour diminuer les symptômes, dissoudre une cuillère à café de sel dans une tasse d'eau chaude(47).

Eviction des aliments très sucrés et acides (48). Manger du yaourt non sucré avec des ferments lactiques ou prendre des probiotiques en capsules ou sous forme liquide. Ils ne sont pas fongicides, mais peuvent aider à restaurer une flore buccale normale.

Ne pas utiliser trop de bains de bouche antiseptiques, qui altèrent la flore buccale.

Les bains de bouche avec du cetylpyridinium chloride ont des propriétés

antifongiques mais pas dans les concentrations nécessaires pour être efficace contre les candidoses (47).

Pour toutes les recommandations, la prise en charge thérapeutique commence avec les antifongiques topiques :

- En première intention, pour les candidoses modérées :

<b>Agence</b>	<b>Recommandation thérapeutique</b>
The Saskatchewan Drug Information Service	Violet de gentiane Nystatine
Scottish Dental Clinical Effectivness Programme	Fluconazole systémique Miconazole topique, Nystatine
L'Observatoire des Médicaments Dispositifs médicaux Innovations Thérapeutiques	Miconazole, comprimé bucco-gingival muco adhésif 50 mg ou en gel buccal 2%, Nystatine en suspension buvable 100000 UI/ml, Amphotéricine B, suspension buvable 100 mg/ml.
IDSA	pastilles de clotrimazole 10 mg, non disponibles en France, comprimés bucco-gingival muco adhésif de miconazole 50 mg. nystatine en suspension buvable 100 000 U/ml (niveau de preuve moindre)

- En seconde intention ou pour les formes modérées à sévères, le fluconazole per os est recommandé(48,49).

Pour les formes réfractaires l'Observatoire des Médicaments Dispositifs médicaux Innovations Thérapeutiques recommande un avis spécialisé et l'IDSA l'itraconazole en solution, le posaconazole, le voriconazole, ou l'Amphotéricine B.

Ils recommandent aussi les formes IV : échinocandines iv (casprofongine, anidulafungine) ou l'amphotéricine B deoxycholate iv.

L'IDSA recommande aussi l'utilisation de fluconazole 100 mg trois fois par semaine si infections récurrentes invalidantes, et la prise en charge des infections dentaires. Le fluconazole et les autres antifongiques azolés ont des interactions médicamenteuses nombreuses en raison de leur pouvoir inhibiteur enzymatique (44,48). Si le fluconazole ou le miconazole sont contre indiqués, prescrire de la nystatine (44). La posologie doit aussi être adaptée à la fonction rénale et une surveillance des transaminases doit être effectuée tous les 15 jours si le traitement dure plus de 15 jours (48).

Un suivi doit avoir lieu (44,47,48). Il doit y avoir une diminution des symptômes en 24-48h. Le patient doit être revu à J7, s'il y a une amélioration nette sans guérison, il est recommandé de poursuivre le traitement pendant 7 jours encore (14 au total).



### 4.2.3 Herpès buccal

#### 4.2.3.1 Tableau récapitulatif des recommandations

Guides	Méthode	Financement	Conflits d'intérêts	Année de dernière mise à jour et Pays	Cibles de la recommandation	Qualité générale selon AGREE II
<b>Cold Sore - Guidelines for Prescribing Oral Antivirals</b> University of Saskatchewan (50)	Revue de la littérature et élaboration de recommandations sur les maladies mineures	Financé par Saskatchewan College of Pharmacy Professionals	Non précisés	2017 - Canada	Pharmaciens	3/7
<b>Prise en charge de l'herpès cutanéomuqueux chez le sujet immunocompétent (manifestations oculaires exclues)</b> HAS(51)	Revue systématique de la littérature puis élaboration d'un consensus national	HAS	Non précisés	2006 - France	Médecins	5/7

#### **4.2.3.2 Résumé**

Deux guides ont été retrouvés pour la prise en charge des herpès buccaux.

Les deux recommandations retrouvées sont globalement cohérentes entre elles.

« The Saskatchewan Drug Information » est un guide créé pour les pharmaciens, susceptibles de prescrire au Canada, et ayant donc un rôle se rapprochant de celui du médecin généraliste en France.

Devant une suspicion clinique, la prise en charge de l'herpès labial, selon les deux recommandations est détaillée ci-dessous :

Le diagnostic virologique direct est recommandé lorsqu'il y a un doute diagnostic, quand les lésions ne sont pas typiques ou devant des complications (51). Un prélèvement par écouvillon viral fait sur des vésicules est réalisé (51).

La Haute autorité de santé rappelle les modalités de prélèvement : il est réalisé par le praticien ou le biologiste au laboratoire. La technique du prélèvement et sa conservation conditionnent les résultats. Le toit des vésicules doit être percé, le liquide des vésicules récupéré à l'aide d'un écouvillon. Le plancher de la vésicule ou les ulcérations doivent être grattés de façon appuyée mais sans faire saigner à l'aide d'un autre écouvillon ou d'un vaccinostyle. Les écouvillons doivent être immédiatement plongés dans un milieu de transport, selon les indications du laboratoire, liquide ou solide, dont le but est d'éviter la dessiccation du prélèvement. Le prélèvement doit être acheminé dans les meilleurs délais au laboratoire, entre 2 et 4 heures idéalement. Dans le cas où le transport serait différé, le prélèvement doit être conservé à + 4 °C ou à – 80 °C si le délai est supérieur à 36 heures.

La sérologie n'a pas d'intérêt diagnostique (51).

Des conseils pour éviter la propagation du virus doivent être donnés (50) : éviter de toucher les lésions, se laver les mains après utilisation des crèmes. Ne pas partager les crèmes, maquillage, éviter les baisers, le sexe oral jusqu'à ce que les lésions soient complètement guéries. Etre particulièrement prudent avec les nouveau-nés, les femmes enceintes et les personnes avec un déficit immunitaire.

Il est possible d'utiliser du beurre de cacao contre la sécheresse labiale, de l'oxyde de zinc ou du gel de calamine, de la vaseline pour protéger, de l'allantoïne pour accélérer la cicatrisation (50).

En prévention, il est possible d'utiliser de la crème solaire haute protection (50,51)

Il est nécessaire d'assurer un soutien psychologique si besoin (51).

Pour la prise en charge thérapeutique, il conviendrait d'instaurer un traitement antalgique si besoin. Il est possible d'utiliser la benzocaïne ou la lidocaïne (50). Selon la Haute Autorité de Santé, l'intérêt de l'utilisation des antiseptiques locaux reste discuté. Les traitements locaux par méthodes physiques n'ont pas fait la preuve d'une utilité.

Le traitement de la primo infection (gingivostomatite herpétique) n'est traité que dans le consensus de la Haute Autorité de Santé. Il est recommandé un traitement par voie générale dès que le diagnostic clinique est évoqué. L'aciclovir a fait la preuve de son efficacité. La voie orale est utilisée chaque fois que cela est possible (200 mg x 5 par jour). La voie intraveineuse est utilisée chaque fois que l'importance des lésions rend la voie orale impossible (5 mg/kg x 3 par jour). La durée du traitement est de 5 à 10 jours. Ce traitement doit être accompagné si nécessaire de mesures de réhydratation. L'adjonction d'un traitement local n'a pas d'intérêt démontré.

Pour les formes récurrentes, les formes légères sans complications ne nécessitent pas de traitement antiviral.

Pour les formes plus sévères, il est possible de débiter un traitement antiviral (qui ne sera pas curatif) dès le début des prodromes. Ils peuvent réduire l'intensité et la fréquence des symptômes, mais ne guérissent pas l'infection.

Les antiviraux utilisés sont l'aciclovir, la valaciclovir, et le famciclovir (50).

Pour les posologies, the University of Saskatchewan recommande :

Aciclovir: 400mg - 5 fois par jour pour 5 jours

Valaciclovir: 2000 mg (1 toutes les 12 heures) pour 1 jour.

Famciclovir: 750mg (1 toutes les 12 heures) ou une dose de 1500 mg pour 1 jour.

D'après la Haute Autorité de Santé, seul l'aciclovir a été évalué dans cette indication ; les résultats cliniques ne sont pas concluants.

Aucune recommandation de traitement ne peut être formulée en ce qui concerne la prescription de l'aciclovir, du famciclovir ou du valaciclovir.

« The University of Saskatchewan » recommande une adaptation de la posologie de ces thérapeutiques à la fonction rénale.

Concernant le Famciclovir :

- CrCl  $\geq 60$  mL/minute: pas d'adaptation nécessaire
- CrCl 40-59 mL/minute: 750 mg en dose unique
- CrCl 20-39 mL/minute: 500 en dose unique
- CrCl  $< 20$  mL/minute: 250 mg en dose unique

Concernant l'Aciclovir :

- CrCl 10-25 mL/minute: 400 mg toutes les 8 heures
- CrCl  $< 10$  mL/minute: 400 mg toutes les 12 heures

Concernant le Valaciclovir :

- CrCl 30-49 mL/minute: 1 g toutes les 12 heures
- CrCl 10-29 mL/minute: 500 mg toutes les 12 heures
- CrCl  $< 10$  mL/minute: 500 mg en dose unique

L'aciclovir et le valaciclovir peuvent être utilisés pendant la grossesse et l'allaitement. Il n'y a pas de données suffisantes concernant le famciclovir (50).

L'aciclovir en topique local ou le penciclovir peuvent réduire les récurrences, si l'application se fait suffisamment tôt (52). The University of Saskatchewan recommande le Xerese® (aciclovir 5%/hydrocortisone 1% en crème) à commencer dès les prodromes, comme pour les formes per os, et à appliquer 5 fois par jour. Ce produit n'est pas disponible en France, de plus la Haute Autorité de Santé déclare que les topiques contenant des corticoïdes ne sont pas indiqués.

Les formes topiques sont légèrement moins efficaces que les antiviraux oraux. Les antiviraux topiques réduiront la durée des lésions d'environ un jour, contre un à deux jours avec les antiviraux oraux. Certains patients les tolèrent mieux. La combinaison des deux formes ne montre pas de bénéfice (50).

La Haute Autorité de Santé déclare que parmi les produits spécifiques disponibles, aucun traitement n'a fait l'objet d'essai clinique permettant de recommander son utilisation.

Le Docosanol 10% contenu dans Abreva™ et bloquerait l'entrée du virus en inhibant sa fusion avec les membranes plasmiques des cellules hôtes (50). En France, il est disponible (Erzaban®) et peut donc être utilisé.

Un traitement par aciclovir (400 mg per os, 2 fois par jour) en prévention des récurrences peut être instauré si celles-ci sont fréquentes (au moins 6 par an) ou de retentissement socioprofessionnel. L'effet est suspensif, la durée optimale du traitement ne peut être fixée. Une évaluation doit être effectuée tous les 6 à 12 mois (51). En prévention des récurrences fréquentes, il est inutile d'utiliser un antiviral en crème en continu, ils ne peuvent pas traiter le virus et ne seront efficaces qu'une fois le virus déclenché (50).

Selon « The University of Saskatchewan », l'aciclovir peut aussi être utilisé dans l'herpès solaire à 400 mg en dose unique à débiter 12h avant l'exposition et pendant l'exposition.

En revanche, selon la Haute Autorité de Santé, bien que les médicaments antiviraux soient régulièrement utilisés pour la prévention de l'herpès solaire, les résultats actuellement disponibles sont décevants. Il n'y a pas d'AMM dans cette indication (51).

Seule « The University of Saskatchewan » recommande un suivi à 7 jours pour vérifier la guérison, surveiller les effets indésirables des antiviraux, certains se plaignant de légères céphalées, et prescrire un antiviral pour les prochaines récurrences.

#### 4.2.4 Xérostomie

##### 4.2.4.1 Tableau récapitulatif des recommandations

Guides	Méthode	Financement	Conflits d'intérêts	Année et Pays	Utilisateurs cibles	Qualité générale selon AGREE II
<b>EULAR recommendations for the management of Sjögren's syndrome with topical and systemic therapies (53)</b>	Revue de la littérature puis élaboration de recommandations par une équipe pluridisciplinaire et internationale	European League Against Rheumatism	Déclaration faite	2020 - international	Professionnels de santé, étudiants en médecine, médecins spécialistes, industrie pharmaceutique	6/7

#### 4.2.4.2 Résumé

Un seul guide sur la prise en charge de la xérostomie dans le cadre d'un syndrome de Gougerot-Sjögren dont seule la partie sur les recommandations pour la prise en charge symptomatologique de la xérostomie a été considérée.

Dans le cas de suspicion de syndrome de Gougerot –Sjögren, il est rappelé dans les recommandations EULAR qu'un bilan immunologique sera nécessaire (anticorps anti SSA et anti SSB), tout comme une biopsie des glandes salivaires accessoires. La prise en charge doit être multidisciplinaire (53).

Les recommandations EULAR insistent sur la nécessité d'évaluer la fonction glandulaire en mesurant le flux salivaire total avant toute intervention thérapeutique. Ils proposent comme thérapeutique une stimulation mécanique pour les dysfonctions moyenne (flux salivaire stimulé > 0,7 ml/min), une stimulation pharmacologique pour les dysfonctions modérées (flux salivaire stimulé entre 0,1 et 0,7 ml/min) et des substituts salivaires pour les dysfonctions sévères (flux salivaire stimulé <0,1 ml/min). La stimulation mécanique repose sur des règles hygiéno-diététiques (bonne hygiène dentaire, boire régulièrement de l'eau pendant la journée, mâcher des gommes sans sucre, sucer des bonbons acidulés, humidifier régulièrement la bouche, éviter les boissons alcoolisées, le café, les aliments forts épicés et les bains de bouche à base d'alcool, arrêter de fumer) (53).

Les stimulateurs pharmacologiques sont les agonistes muscariniques telle que la pilocarpine (53). En France, la pilocarpine est disponible sous forme de comprimés de 5 mg (Salagen®). La posologie est à augmenter progressivement de 15 à 20 mg/j de par leurs effets secondaires importants (transpiration excessive nausées, vomissements, sudation, salivation, miction ou défécation involontaire, bronchospasme, bradycardie et hypotension...) (53).

Chez les patients intolérants, ils proposent d'utiliser l'anétholtrithione (Sulfarlem®) ou un mucolytique, bien qu'on ne dispose pas de beaucoup de preuves concernant l'efficacité de l'anétholtrithione (Sulfarlem®).

Les substituts salivaires sont à utiliser notamment chez les patients avec une dysfonction salivaire importante (< 0,1 ml/min), la glande ne pouvant plus être stimulée (53). Les substituts sont disponibles sous formes de gel, de sprays, de dentifrice, et de bains de bouche. La préparation idéale doit avoir un pH neutre et

contenir du fluor et des électrolytes, afin de mimer la composition de la salive naturelle. Ils sont à base de carboxyméthylcellulose, d'hydroxyméthylcellulose ou de mucine.



## 4.2.5 Lichen plan buccal

### 4.2.5.1 Tableau récapitulatif des recommandations

Guides	Méthode	Financement	Conflits d'intérêts	Année et Pays	Public concerné	Qualité générale selon AGREE II
<b>Guidelines for the Management of Oral Lichen Planus In Secondary Care</b> The British Society for Oral Medicine(54)	Non mentionnée	Non communiqués	Non communiqués	2010 – Royaume Uni	Médecins spécialistes en chirurgie orale	2/7
<b>Guidelines on the management of Lichen Planus (55)</b> European Dermatology Forum	Revue de la littérature et avis d'experts	EDF	Mention d'une déclaration obligatoire sans précisions	2018 - Europe	Tous les professionnels de santé	4/7

#### 4.2.5.2 Résumé

Deux guides ont été retrouvés pour la prise en charge du lichen blanc buccal.

Dans les Guidelines on the management of Lichen Planus, seule la partie sur le lichen plan buccal a été considérée.

Les Guidelines for the Management of Oral Lichen Planus In Secondary Care de The British Society for Oral Medicine ont eu un score AGREE II de 66/161 et étaient destinées aux médecins spécialistes.

Les Guidelines on the management of Lichen Planus de European Dermatology Forum ont eu un score AGREE II de 97/161.

Les deux recommandations retrouvées sont globalement cohérentes entre elles.

La prise en charge du lichen plan buccal, selon les deux recommandations est détaillée ci-dessous :

Aucun guide ne recommande de biologie.

Une biopsie tissulaire peut être utile (54) pour exclure les diagnostics différentiels de lésions lichénoïdes, et pour identifier les éventuelles dysplasies. La réalisation d'une biopsie pour tous les cas de lichen plan suspectés est controversée mais elle serait appropriée dans les cas de lichen plan buccal ulcéré ou atrophique, ou lorsque la clinique est atypique. (54).

L'EDF ne la recommande que si les lésions sont rebelles aux traitements.

Frottis et écouvillon mycologiques sont utiles car le lichen plan buccal est souvent surinfecté par *candida* surtout lorsqu'il est traité par des corticoïdes (54).

Si une réaction lichénoïde à l'amalgame est suspectée, en particulier en cas de lésions localisées, un patch test cutané peut être réalisé (54) ainsi qu'une consultation avec un chirurgien-dentiste pour un remplacement de matériel (55) . En cas d'allergie de contact, le remplacement des obturations par un matériau composite peut guérir le lichen. Si le lichen plan n'est pas dû à cette allergie, il est très peu probable que l'élimination des obturations d'amalgame entraîne une guérison.

Il est impératif que le patient ait une bonne hygiène bucco-dentaire (55) avec brossage de dents et des gencives avec un dentifrice sans sodium lauryl sulfate, et un suivi régulier chez un dentiste.

Il est conseillé d'arrêter le tabac et l'alcool(54,55), d'avoir un régime riche en vitamines A, C et E, et de faire attention à tout ce qui peut provoquer des traumatismes de la muqueuse buccale (mauvais positionnement de prothèses dentaires amovibles, dents tranchantes ou mal soignées...). (54,55).

Enfin il faut donner l'information quant à la possible transformation maligne nécessitant un suivi à long terme.

Un soutien psychologique peut être nécessaire si une composante anxiété est présente (55).

Les patients atteints de lichen plan réticulé n'ont en général pas de symptomatologie douloureuse, bien qu'ils puissent parfois se plaindre d'une sensibilité ou d'une sécheresse de la muqueuse buccale. Il n'y a en général pas besoin de traitement (54).

Pour les formes douloureuses, the British Society of Oral Medecine recommande une prise en charge antalgique par des anesthésiques topiques comme la Benzydamine hydrochloride (0,15%) en spray ou bain de bouche, ou la Lidocaine gel à 2% sur les zones atteintes, ainsi que des bains de bouche antiseptiques à base de chlorexidine.

Les deux guides recommandent les corticoïdes topiques pour les formes érosives et atrophiques pour une durée totale d'un à deux mois.

La prednisolone en comprimé soluble de 5 mg dissous dans 15 ml d'eau et utilisé en bain de bouche 3-4 fois par jour.

La bétaméthasone 500 µg dissous dans 10-15 ml d'eau en bain de bouche jusqu'à 4 fois par jour.

La fluticasone en spray (500 µg par pulvérisation) sur la zone atteinte jusqu'à 3-4 fois par jour.

Le béclométhasone en spray (100 µg par pulvérisation), sur la zone atteinte jusqu'à 3-4 fois par jour.

Le clobétasol en pommade (0,05%) sur la zone atteinte jusqu'à 3-4 fois par jour.

La fluticasone en crème (0,05%) sur la zone atteinte jusqu'à 3-4 fois par jour.

La posologie et la durée de traitement sont ajustées au besoin du patient.

Les preuves provenant d'essais contrôlés randomisés sont limitées quant à l'efficacité précise des différentes préparations d'usage courant.

L'EDF ajoute les injections intra lésionnelle de corticostéroïdes (triamcinolone) dans les formes ulcératives.

Pour le lichen plan réfractaire aux corticoïdes topiques, the British Society of Orale Medicine propose d'utiliser les corticoïdes systémiques à faible posologie à court terme (avec la surveillance appropriée : HTA, diabète, ostéoporose)(54).

Les rétinoïdes topiques (trétinoïne ou isotrétinoïne en gel), ou systématiques (acitrétine 25-50 mg/j puis isotrétinoïne 1 mg/kg/j) ou un inhibiteur de la calcineurine (ciclosporine 3-10 mg/kg/j en systémique) sont recommandés par l'EDF.

L'EDF propose deux tableaux récapitulatifs des traitements suggérés en seconde et troisième intention.

En seconde intention, il est possible d'utiliser :

- Les inhibiteurs de la calcineurine topique (tacrolimus et pimecrolimus) 2 fois par jour pendant 4-6 semaines.
- La sulfasalazine(2.5g/jour pendant 6 semaines)
- L'azathioprine(50mg 2 fois par jour en per os ou 1- 2mg/kg/jour, pendant 3 à 7 mois)
- L'hydroxychloroquine sulfate (200-400mg/j pendant 2 mois)
- Le méthotrexate(15mg/semaines pendant 3 mois)
- Le mycophenolate mofetil (1-3g/jour 2 fois par jour pendant 4 semaines)
- Les inhibiteurs de TNF- $\alpha$  (Alefcept, Adalimumab, Etanercept) peuvent être utilisés avec une efficacité incertaine.

En troisième intention peuvent être considérés :

- Le cyclophosphamide (100 mg/j),
- Le thalidomide (50 - 100 mg/jour initialement puis diminution progressive à la dose minimale efficace)
- Des antibiotiques pendant 1-3 mois (Metronidazole - 250 mg toutes les 8h, Trimethoprim-sulfomethoxazole, Tetracycline 500mg deux fois par jour, Doxycycline 100mg deux fois par jour)
- Des antifongiques (Itraconazole, Griseofulvine)
- La dapsone (50 mg/j pendant les 15 premiers jours puis 100mg/j)
- Les HBPM (enoxeparine 3mg/semaine)
- Interferon si hépatite C associée
- Le levamisole (50 mg trois fois par jour ou 150mg une fois par jour pendant trois jours consécutifs par semaine pour au moins 3 mois.

- Lycopène (8 mg/jour pendant 8 semaines)
- Purslane (235mg/jour)
- Curcuminoïdes (6000 mg/j)
- Le tocoférol topique
- La colchicine
- Une injection de 0.5ml de BCG (bacillus Calmette-Guerin) intra lésionnel
- La photochimiothérapie extra corporelle
- La PUVA thérapie
- La thérapie au laser : Er: YAG laser (2940nm), diode laser (630nm), CO2.

L'efficacité du mycophenolate mofetil (Cellcept ®) dans la prise en charge du lichen plan réfractaire n'est pas encore confirmée. Des études sont en cours pour l'utilisation du méthotrexate (54).

Pour les gingivites desquamatives, utiliser des corticoïdes occlusifs (fluocinolone acétonide) (54).

Si une candidose est associée à la corticothérapie, il convient d'ajouter un antifongique topique.

Il n'y a pas de consensus clair pour le suivi. « The British Society for Oral Medicine » recommande un suivi annuel pour les formes moyennes, semestriel pour les formes sévères et trimestriel pour les formes avec dysplasies. Des consultations supplémentaires sont possibles si le patient reconnaît des signes alarmants.

Le suivi est possible par le médecin généraliste, qui devra ré-adresser si nécessaire. A chaque consultation, la recherche de cancer buccal sera systématique.

Il faudra adresser le patient à un dermatologue ou autre spécialiste si des lésions extra buccales existent.

## 4.2.6 Glossodynie

### 4.2.6.1 Tableau récapitulatif des recommandations

Guides	Méthode	Financement	Conflits d'intérêts	Année et Pays	Qualité générale selon AGREE II
0					

### 4.2.6.2 Résumé

Aucun guide n'a été retrouvé pour de la glossodynie.

## 4.3 Discussion

Ce travail consistait en une synthèse des recommandations pour la pratique clinique ou de guides officiels des sociétés savantes nationales et internationales concernant des pathologies de la muqueuse buccale.

L'utilisation de la grille AGREE II pour l'évaluation des recommandations était un point fort car validée et utilisée en pratique courante, divisée en plusieurs domaines, étudiés séparément, avec un manuel d'utilisation clair et simple.

Cependant, certaines limites reposaient sur le fait qu'il n'y ait eu qu'un seul lecteur, que les recommandations n'étaient parfois que des guides ou que l'étude ne portait que sur une seule partie de certaines recommandations.

Les recommandations pour la pratique clinique sont définies dans le champ de la santé comme des « propositions développées méthodiquement pour aider le praticien et le patient à rechercher les soins les plus appropriés dans les circonstances cliniques données »(56).

Elles doivent être une synthèse des données de la science dans le domaine concerné au moment de la recherche.

Elles ont pour but d'améliorer la qualité et la sécurité des soins, d'améliorer la prise en charge d'un état de santé ou d'une maladie à l'aide d'études de pratique ou d'avis d'experts, d'harmoniser les pratiques, de réduire les traitements et actes inutiles et de réduire les pertes de vue dans les parcours de santé.

Il est évident que ces recommandations pour la pratique clinique ne remplacent pas le discernement du professionnel de santé dans sa prise en charge qui doit être celle qu'il estime la plus appropriée en prenant en compte son examen, les particularités du patient ainsi que ses préférences.

C'est particulièrement le cas pour le domaine des pathologies de la muqueuse buccale, où nous avons pu constater que les recommandations sont peu nombreuses. Ce sont en effet des pathologies à large spectre et multidisciplinaires. Leurs traitements sont en perpétuelle évolution car leur efficacité respective n'est pas reconnue du fait de résultats divergents, les avis sont différents selon les experts, d'où une certaine difficulté pour établir des recommandations.

Pour les aphtoses, les candidoses, les herpès buccaux, les recommandations retrouvées étaient globalement de bonne qualité selon les notes AGREE II obtenues. Pour les glossodynies, aucune recommandation n'a été retrouvée, probablement à cause de son étiologie encore incertaine et des nombreux traitements encore à l'essai ou n'ayant toujours pas fait preuve de leur efficacité.

Pour la xérostomie, le seul guide retrouvé traite de sa prise en charge dans le cadre d'un syndrome de Gougerot Sjögren. Il s'agit en effet souvent d'un symptôme, dû à une pathologie primitive ou iatrogène, et il semble en effet compliqué d'en faire des recommandations claires.

Pour le lichen plan, deux guides ont été retrouvés et leur score AGREE II était de 66/161 et 97/161. L'un d'eux était de plus destiné aux médecins spécialistes. La prise en charge de cette pathologie relève effectivement plus du spécialiste vu la nécessité de réaliser une biopsie. En revanche le suivi peut se faire par le médecin généraliste d'où la nécessité pour lui de connaître cette entité.

#### **4.4 Conclusion**

Aucune recommandation ciblée pour le médecin généraliste n'est disponible. Il est clair que la prise en charge globale, à la fois de prévention et de traitement, et

éventuellement du suivi thérapeutique des pathologies de la muqueuse buccale reste une compétence du médecin généraliste, en collaboration avec d'autres spécialistes et en l'envisageant donc dans un cadre multidisciplinaire.

A l'heure actuelle, la création de réseaux de soins est le meilleur vecteur de communication entre professionnels de santé à même d'optimiser cette prise en charge.

## **5 ELABORATION DE FICHES THERAPEUTIQUES A DESTINATION DU MEDECIN GENERALISTE**

### **5.1 Matériels et méthode**

Utilisation des données retrouvées dans les recommandations, et revue de la littérature sur des articles récents, publiés dans les 5 dernières années.

### **5.2 Résultats**

#### **5.2.1 Stomatite aphteuse récidivante**

Dans la plupart des cas et devant un examen clinique typique, la réalisation d'une biopsie ne sera pas nécessaire.

Dans les autres cas, elle devra se faire sur l'érythème péri lésionnel (en effet l'histopathologie sur l'ulcération même est le plus souvent non spécifique) (20).

Les examens biologiques devront être guidés par la clinique et les symptômes.

Chiang et al. recommandent une numération formule sanguine, le ionogramme sanguin, le dosage du fer, du zinc, des vitamines B1, B12, et l'acide folique, du taux d'homocystéine et des anti corps GPCA, TGA et TMA avant le traitement pour une aphtose. (21)

D'autres paramètres nutritionnels tels que les vitamines B2, B6, la pré albumine peuvent être évaluer à la recherche de carences (20). La recherche d'anticorps de la



maladie Cœliaque peut être faite en cas d'aphtose complexe avec symptômes digestifs.

## **TRAITEMENTS**

La prise en charge thérapeutique dépend de la sévérité des symptômes, de la fréquence, de la taille et du nombre de lésions. Aucun traitement n'est curatif. Le but est de réduire la douleur, la fréquence et la durée.

Il commence par l'éducation thérapeutique, reconnaître les aliments déclenchants comme les plats trop chauds, épicés, acides ou trop salés.

Avoir une bonne hygiène bucco-dentaire, utiliser des dentifrices ne contenant pas de Sodium Lauryl Sulfate (47) une bonne hygiène de vie.

Sur le plan médicamenteux, en 2017, Edgar et al. publient une revue(57) incluant la prise en charge des stomatites aphteuses récidivantes. Ils proposent 4 lignes de traitements en commençant par les anesthésiques locaux type lidocaïne et benzydamine HCl, les anti-inflammatoires comme le diclofénac associé à de l'acide hyaluronique ou les corticoïdes locaux (triamcinolone, fluocinolone, clobétasol, dexaméthasone).

En deuxième ligne, les corticoïdes systémiques avec de la prednisone 25 mg par jour ou du montelukast 10 mg par jour si les corticoïdes sont contre indiqués.

En troisième ligne, les antibiotiques comme la pénicilline G 4 fois par jour, la clofazimine (traitement utilisé dans la lèpre) 100 mg par jour pendant 6 mois, la dapsone (traitement de la lèpre et de maladies bulleuses) en commençant par 5 mg par jour pendant 3 jours puis une augmentation progressive. Ou bien des anti-inflammatoires comme la Colchicine 0,5 mg/j pendant 7 jours avec augmentation progressive ou la pentoxifylline (traitement symptomatique de l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs) 400 mg 3 fois par jours pendant un mois.

Enfin en quatrième ligne, ils proposent les immunosuppresseurs comme le thalidomide 50-100 mg par jour ou le levamisole 150 mg 3 fois par semaines pendant 6 mois.



équivalent à 1 comprimé de Solupred 5 mg dilué). Le Clobétasol crème peut néanmoins être utilisé sur la muqueuse buccale.

Pour les symptômes sévères, les corticoïdes en poudres ou en spray (béclométhasone) 2-3 fois par jour peuvent induire une guérison, associés à des injections de triamcinolone (Kénacort A 40 mg 1 fois par semaine pendant 1 à 2 semaines), et de la prednisolone 20-30 mg une fois par jour après le petit déjeuner pendant 1 semaine puis avec une décroissance progressive (cf annexe).

Pour les formes plus sévères avec des aphtes géants multiples, l'administration systémique de prednisolone 40 mg par jour pendant 5 jours puis 10-20 mg par jour pendant 10 jours est possible.

Le diclofénac 3% associé à de l'acide hyaluronique topique peut être utilisé pour diminuer la douleur.

Une revue de la littérature publiée en 2017 (59) montrait que l'acide hyaluronique pourrait jouer un rôle important dans le traitement des ulcérations buccales, y compris dans les stomatites aphteuses récidivantes car elle diminue le temps de guérison, la douleur, le nombre d'ulcérations et l'inflammation.

En France il n'existe pas de formules à base diclofénac pour les lésions muqueuses. La colchicine s'utilise surtout pour les aphtoses associées à la maladie de Behçet. Elle a l'AMM dans cette indication. Cependant elle a plus d'effets secondaires que le prednisolone et son utilisation dans les stomatites aphteuses récidivantes reste controversée(21).

Une revue de la littérature sur l'efficacité de la colchicine sur les ulcérations buccales publiée en 2020 incluant 10 articles, dont 3 sur les stomatites aphteuses récidivantes, montrait qu'elle serait moins efficace que la clofazimine, le thalidomide et la dapsons, et avec des effets similaires aux corticoïdes mais avec des effets indésirables digestifs supérieurs. Son utilisation est alors encore controversée et de nouvelles études sont nécessaires.(60)

La pentoxifylline est un vasodilatateur périphérique avec une action anti TNF alpha et anti inflammatoire. Elle a son indication dans le traitement symptomatologique de l'AOMI et des troubles cognitifs du sujet âgé. A la dose de 400 mg 3 fois par jour pendant 1 mois, elle obtiendrait un bénéfice sur les lésions, mais pas suffisant et au cout de nombreux effets secondaires (61).

Les antibiotiques topiques comme les tétracyclines et leurs dérivés en gel ou bains de bouche ont montré leur efficacité pour réduire la douleur et diminuer les formations de nouvelles ulcérations.

Une revue de la littérature sur l'efficacité de la doxycycline topique sur les ulcérations buccales (aphtoses et HSV) publiée en 2019 par Piacentini et al.(62) incluant 5 essais cliniques randomisés et contrôlés dont 4 sur les aphtes. Les groupes traités par Doxycycline avaient toujours une guérison plus rapide et une réduction de la douleur.

Il n'y a pas d'études récentes en ce qui concerne les traitements par Clofazamine, Dapsone ou Penicilline G. La Dapsone a l'inconvénient d'avoir une surveillance contraignante (hémogrammes réguliers et dosage de la méthémoglobinémie) et des effets indésirables (anémie).

Immunosuppresseurs :

En 2014, Shara et al. montraient dans une étude randomisée simple aveugle contrôlée contre placebo (63) que le levamisole 50 mg serait efficace dans le traitement des stomatites aphteuses récidivantes, avec ou sans association aux corticoïdes.

Le montelukast 10 mg par jour serait aussi efficace que la prednisolone dans la réduction et accélère la guérison (57). Un case report de 2020 (64) suggérait que l'utilisation du montelukast pour les aphtoses complexes pouvait être efficace et avait une sécurité supérieure aux autres traitements systémiques utilisés.

Le thalidomide à 50 mg par jour est considéré comme l'immunosuppresseur le plus efficace sur l'aphtose mais comporte de nombreux effets secondaires (téatogénicité, neurotoxicité) (21,57). Il bénéficie d'une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) en France dans la prise en charge des aphtoses sévères (65) et l'usage se fait uniquement en hospitalier.

Si le patient a des déficiences vitaminiques ou des perturbations systémiques détectées au bilan sanguin, des supplémentations devront être faites, et le patient devra être adressé dans le service adéquat (médecine interne ...). (21).

Le zinc à 50 mg par jour aurait des effets bénéfiques (57).

L'acide ascorbique devrait être considéré pour l'aphtose mineure. (57) Une étude de 2010 montrait que l'acide ascorbique pourrait avoir un rôle dans la prise en charge des aphtoses mineures mais nécessite d'être réévaluée dans des essais de meilleure qualité (66)

La vitamine B12 est un traitement simple et de faible risque, et semble être efficace sur l'aphtose quel que soit le taux de vitamine B12 (21,67)

De nombreuses études récentes montrent l'efficacité de la thérapie au laser basse énergie (57,68–70) cependant, des études supplémentaires, randomisées, sur de plus larges échantillons sont nécessaires.

Dans le cas d'une ulcération iatrogène, les corticoïdes locaux sont inefficaces, il faudra discuter d'un changement de traitement ou d'une diminution de la dose. Ainsi les ulcérations devront disparaître en 1 à 2 semaines. La réintroduction du médicament est possible pour confirmer que le médicament en question est bien la cause de l'ulcération.

Il n'existe à l'heure actuelle pas de traitement curatif pour les stomatites aphteuses récidivantes.

Les corticoïdes locaux restent le traitement phare pour la réduction de la douleur et de la durée d'évolution.

La colchicine a l'AMM pour la maladie de Behçet et est encore le traitement de première intention pour limiter la fréquence des récives.

Le thalidomide est indiqué en recommandation temporaire d'utilisation pour les aphtes géants.

## ULCERATION BUCCALE



<b>TRAUMATISME</b> *Ablation de la cause *Adresser chirurgien-dentiste si problème dentaire ou prothèse	<b>ATTEINTE PARODONTALE</b> *Investigation et traitement comme une parodontite ou gingivostomatite *Adresser chirurgien-dentiste	- Médicament connu <b>COMPATIBLE AVEC UNE IATROGENIE</b> *Stop traitement en cause en accord avec le médecin prescripteur *Evaluer efficacité	- Symptômes systémiques - Apparition d'ulcérations récurrentes à l'âge adulte - Durée > 2 semaines <b>COMPATIBLE AVEC RAS LIKE</b> *NFS, biopsie *Adresser service adéquate (médecine interne, gastro, endocrinologie, oncologie)
---	--	--	--

### COMPATIBLE AVEC STOMATIE APHTEUSE RECIDIVANTE (4/an)

#### Education thérapeutique :

- Utiliser une brosse à dents souple
- Eviter les aliments épicés salés, acides, croustillants, tranchants, durs qui pourraient irriter et augmenter la douleur de l'ulcération.
- Eviter les dentifrices contenant du Sodium Lauryl Sulfite.
- Boire suffisamment pour éviter la déshydratation.

#### Traitement médicamenteux :

##### **Anesthésiques (Lidocaine)/ Analgésiques locaux :**

COLLUDOL 1-2 pulv 3 fois par jour  
 STREPSILSPRAY 2 pulv 1-6 fois par jour

##### **Corticostéroïdes locaux** (Bétaméthasone – Prednisolone) pendant 7-14 jours

BUCCOBET 0,1 mg – 5 à 1 à cp à sucer par jour  
 BETNESOL 0,5 mg – 1 à 2 cp dilués dans 15 ml en bain de bouche  
 SOLUPRED 5 mg – 1 cp dilué dans 15 ml en bain de bouche  
 CLOBETASOL crème – matin et soir  
 BETHAMETASONE glossettes – 6-8/j

#### **Réévaluation à 14 jours**

##### **Corticostéroïdes systémiques 7 jours**

SOLUPRED 25 mg/j

#### Si pas d'amélioration ou aphtes géants :

##### **Adresser médecin spécialiste pour diagnostic différentiel avec**

Biologie : NFS, bilan martial, dosage vitamine B12 et acide folique

Biopsie

Traitements de seconde ligne : colchicine, tétracyclines, immunothérapie (thalidomide...), laser...

### **5.2.2 Candidose buccale**

Le prélèvement mycologique est trop souvent réalisé en pratique courante. D'après le collège des enseignants de dermatologie, le diagnostic mycologique ne doit pas toujours être pratiqué. On s'appuiera sur la clinique et réalisera un traitement antifongique d'épreuve. En effet, les espèces candida sont saprophytes du tube digestif et ne deviennent pathogènes dans la muqueuse buccale que lors de leur surexpression. Une étude de 2015 réalisée sur 203 patients (71) montre que 43% d'entre eux étaient porteurs asymptomatiques de candida dont 84,7% de candida albicans.

Cependant dans le cas d'une atypie clinique ou de doute diagnostique, de lésions récidivantes ou de résistance à un traitement adapté, il est recommandé par le collège de dermatologie de réaliser un prélèvement de la lésion à l'écouvillon.

Les méthodes d'analyse reposent sur l'examen direct avec recherche des levures bourgeonnantes et la présence de pseudo filaments ou de filaments, ou sur culture sur milieu de Sabouraud qui permet de développer des colonies en 48h et de diagnostiquer l'espèce en cause.

Le résultat montrera la présence saprophyte de candida sur les muqueuses. Un résultat « nombreuses colonies » signifie la présence de plus de cent colonies. Le traitement devrait se faire à partir de trente colonies.

La réalisation d'un antifongigramme n'est en général pas nécessaire mais il peut être utile chez les patients souffrant de candidoses réfractaires.

Dans tous les cas, une biopsie ne se fera jamais sur les formes aiguës. Elle est indiquée pour les formes chroniques cliniquement proches d'une lésion potentiellement maligne.

### **TRAITEMENT**

Le but du traitement est d'éliminer les signes et symptômes de la pathologie et prévenir les récurrences.

Le traitement des candidoses buccales repose sur trois principes fondamentaux : un diagnostic précis du type de candidose, la correction des facteurs de risques, et l'utilisation appropriée des antifongiques. (72)

Pour le choix de l'antifongique, il faut tenir compte des éventuels traitements antérieurs, de l'espèce de candida si une cytologie a été faite, de l'état général du patient, et des autres traitements en cours.

Une récente méta analyse sur l'efficacité des antifongiques dans les candidoses orales (73) montre que les antifongiques disponibles et efficaces dans le traitements des candidoses sont les polyènes et les azoles.

Les polyènes ont été les premiers antifongiques. Ils se composent de l'amphotéricine B et de la nystatine. Ils ont un large spectre d'activité antifongique. Ils ont une mauvaise absorption digestive et leur utilisation pour les candidoses oropharyngées modérées est limitée en topique locaux. Leur efficacité est limitée par la mauvaise compliance des patients due au mauvais goût et à la durée du traitement longue. (74)

Les azoles sont représentés par les capsules d'itraconazole, l'itraconazole en suspension buvable, le miconazole en comprimé buccogingival muco-adhésif, le miconazole en gel buccal, le clotrimazole, le fluconazole, le kétoconazole.

Bien que les formes systémiques des azoles n'aient pas le problème d'observance liée au mauvais goût et une meilleure tolérance digestive, pour les formes classiques modérées, on préférera un traitement local. Le principal effet indésirable des azoles est leur effet inhibiteur du cytochrome P450 CYP 3A4, qui provoque des interactions médicamenteuses (tableau en annexe) (75).

La nystatine et le miconazole sont les antifongiques locaux les plus utilisés dans les candidoses oropharyngées (72). Ceci est dû à leur meilleure connaissance (utilisation de longue date). Leur efficacité a été démontrée dans de nombreuses études (76,77), ils sont régulièrement utilisés comme groupe contrôle dans les essais cliniques pour de nouvelles molécules contre les candidoses. (78–81)). Ils comportent peu d'effets secondaires et leur coût est faible.

Le spectre anti candida de la nystatine est large, le principal effet indésirable est l'irritation locale, elle est efficace uniquement si administrée sur période suffisante, c'est-à-dire deux semaines. Il a été montré qu'une prolongation du traitement à 4 semaines pourrait augmenter l'efficacité. (76)

Son utilisation combinée à la photothérapie dynamique semble être une alternative pour les candidoses résistantes aux antifongiques (79,82).

Le miconazole a l'avantage d'une bonne compliance des patients due à son application unique quotidienne dans sa forme en comprimé buccogingival muco-



adhésif à 50 mg. Son efficacité serait supérieure à celle de la nystatine pour les candidoses pseudomembraneuses(77). Il est bien toléré. Son principal problème sont les interactions médicamenteuses car c'est un inhibiteur du cytochrome P450 CYP 2C9. Il faudra porter l'attention notamment sur la prise d'AVK (83), car il y a une augmentation significative de l'effet anticoagulant avec donc une augmentation de l'INR ( dans un article publié en 2018, 53,2% des patients sous AVK et miconazole avaient un INR supratherapeutique) (84). Il faudra préférer la nystatine en suspension buvable chez les patients sous AVK. (85)

L'amphotéricine B a été longtemps utilisée pour les candidoses buccales, mais son efficacité étant limitée par la mauvaise compliance des patients due au mauvais goût et à la durée du traitement, de nombreux pays ont arrêté de l'utiliser. En France, elle est toujours très utilisée et disponible en suspension buvable ce qui peut sembler logique si l'on pense à une contamination œsophagienne par les *candida*. Le rapport bénéfice risque semble correct pour les bains de bouche avalés à base d'amphotéricine B et de bicarbonate de soude qui traitent la mycose buccale mais aussi l'éventuelle candidose œsophagienne.

Dans les formes sévères, chez les patients immunodéprimés, ou chez des patients avec des Candidoses répétées, on pourra faire un traitement systémique, et pour lequel un prélèvement de contrôle peut être effectué un mois après le début du traitement.

Le fluconazole, l'itraconazole, et autres triazoles ont un spectre antifongique plus large et sont utilisés en systémique.

Le fluconazole est l'antifongique avec la meilleure efficacité sur le taux de guérison (73). Le risque de son utilisation répété est l'augmentation des résistances aux azoles des candidoses. Si la candidose devient réfractaire au fluconazole, l'itraconazole ou le posaconazole peuvent être utilisés (24).

Le kétoconazole n'est pas utilisé dans les candidoses oropharyngées à cause de sa toxicité(74).

Le clotrimazole, non disponible en France pour les stomatites mycosiques et ne sera donc pas traité ici.

Du fait du taux de résistance en augmentation des antifongiques actuels, de nombreuses études à la recherche de nouvelles molécules antifongiques efficaces existent, comme les statines (78), la thérapie photodynamique(79), l'homéopathie(80,86), la phytothérapie(81,87), l'utilisation d'huiles essentielles (88).

Dans les maladies bucco dentaires, toute la dentition doit être traitée afin de permettre une guérison définitive.

On retrouve des traitements adjuvants comme les bains de bouche à la chlorexidine ou avec du bicarbonate de sodium.

Une candidose buccale récidivante doit faire rechercher une origine systémique (VIH, diabète, hémopathie maligne).

On retiendra en traitements de première intention pour le traitement d'un premier épisode de candidose buccale : le miconazole en comprimé bucco-gingival, la nystatine en suspension buvable et l'amphotéricine B en suspension buvable.

Une candidose buccale doit faire rechercher des facteurs favorisants et notamment une immunodépression.

## DOULEUR, DYSPHAGIE, GOUT METALLIQUE



### CANDIDOSE BUCCALE



ANAMNESE => AIGUE / CHRONIQUE  
EXAMEN CLINIQUE => FORMES



#### FORMES AIGUES

##### MUGUET

Pseudo membranes blanchâtres, détachables après grattage d'une muqueuse érythémateuse.  
Phase I : érythème diffus.  
Phase II : pseudo-membranes.  
Sécheresse buccale, sensation de cuisson + goût métallique.  
++ Langue, palais, face interne des joues.  
Gencives saines, aucune lésion érosive/ulcérée.

##### ERYTHEMATEUSE

**ATROPHIQUE** : macules au niveau du dos de la langue (langue vernissée) et du palais, sans muguet, érosions sur fond très inflammatoire



#### FORMES CHRONIQUES

##### GRANULOME MONILIASIQUE

Forme hyperplasique, bourgeon d'aspect pseudo tumoral.  
Joue/langue

##### GLOSSITE LOSANGIQUE MEDIANE

Lésion de la face dorsale de la langue, en avant du V lingual.  
Forme d'un losange d'axe antéro-postérieur. Surface lisse, rosée  
+ouranite médiane  
Forme asymptomatique

##### CHEILITE ANGULAIRE

Perlèche mycosique  
Commissures des lèvres, sèches, érythémateuses +/-ulcérées  
Macération ++



#### RECHERCHE DE FACTEURS FAVORISANTS

Facteurs intrinsèques	Facteurs extrinsèques
Age	Médicaments (antibiotiques, corticoïdes, immunosuppresseurs...)
Grossesse	Radio chimio thérapie
Hyposialie / Xérostomie	Chirurgie
Mauvaise hygiène buccodentaire	Alcool
Perte de dimension verticale avec macération du pli commissural	Tabac
Traumatisme	
Terrain endocrinien (diabète, insuffisance thyroïdienne...)	
Carence martiale	
Affection intercurrente (maligne ou infectieuse)(VIH ++)	

**PAS DE PRELEVEMENT SAUF SI**

- atypie clinique ou doute diagnostique (avant tout traitement),
  - granulome moniliasique,
  - lésions récidivantes,
  - résistance à un traitement adapté
- Détacher les membranes avec une curette*

**TRAITEMENT**  
**1<sup>ère</sup> INTENTION**

**MICONAZOLE**

Comprimés bucco-gingival muco adhésif de 50 mg à appliquer sur la muqueuse dans la fosse canine  
1/j - 7 à 14 jours  
AMM pour ID

**NYSTATINE**

Suspension buvable 100 000 U/ml  
Pipette pour administration orale graduée à 0,5 ml et 1 ml  
4-6 mL - 4/j - 14 jours  
Bain de bouche ou badigeonnage

**AMPHOTERICINE B**

3 à 4 cuillères à café de suspension buvable par jour - 14 - 21 jours  
Bain de bouche

Traitements adjuvants :

- bains de bouche à base de Chlorhexidine ou bicarbonate de soude (1 cuillère à café dans un verre d'eau)
- consultation chirurgien-dentiste si maladie buccodentaire
- éducation thérapeutique pour l'utilisation des corticoïdes inhalés
- bonne utilisation des prothèses dentaires amovibles : bon positionnement, les retirer la nuit, désinfection régulière à la chlorexidine
- traitement de l'hyposialie/xérostomie

**FORME SEVERE OU RECIDIVE**

**FLUCONAZOLE**

Gélule 100 mg per os  
100 à 200 mg/j - 7-14 j

**REFRACTAIRE AU FLUCONAZOLE**

**ITRACONAZOLE**

10 ml de solution buvable 2/ j en une ou deux prises - 7 jours  
**+ AVIS SPECIALISE :**  
**RECHERCHE MALADIE SYSTEMIQUE**

### 5.2.3 Herpès buccal

L'histoire de la maladie, les antécédents, les contacts et la présence de prodromes à type de picotements, de sensation de cuisson, ou de démangeaison, peuvent aider au diagnostic (89).

Devant un examen clinique typique, la réalisation d'examens complémentaires ne sera pas nécessaire.

Dans le cas d'un doute diagnostique ou devant des complications, un prélèvement de la lésion peut être réalisé.

Les tests de laboratoire utilisés pour *herpes simplex* sont la culture virale, qui est la méthode de référence, la recherche d'antigènes par immunofluorescence ou par test ELISA et la PCR (89). La PCR n'a pas été évaluée dans le cadre du diagnostic des lésions oro faciales.

La sérologie n'a pas d'intérêt diagnostique en dehors de la primo infection(51).

## TRAITEMENT

Les antiviraux et notamment l'aciclovir sont le Gold Standard utilisés dans les études comparatives pour les nouvelles molécules dans le traitement des récurrences d'herpès labial.

Les antiviraux disponibles dans la prise en charge de *herpes simplex virus* sont l'aciclovir, le valaciclovir et le famciclovir.

Une revue de la littérature comprenant 25 essais cliniques contrôlés randomisés (90) montre que certains antiviraux diminuent le temps de guérison, la douleur et le nombre de récurrences. Le valaciclovir est le plus efficace, notamment sur le temps de guérison et sur la douleur. Le valaciclovir et l'aciclovir diminuent les récurrences, contrairement au penciclovir et au famciclovir.

Un essai clinique multicentrique double aveugle contre placebo sur 775 patients (91) permet de montrer que l'aciclovir en comprimés buccogingival muco adhésifs, qui permet une exposition plus intense et prolongée dans la cavité orale, diminue le temps de guérison, la fréquence des récurrences.

Une méta analyse brésilienne de deux essais cliniques randomisés contrôlés étudiant l'aciclovir associé à l'hydrocortisone en crème montre que ces molécules

pourraient avoir des effets additionnels : la vasoconstriction engendrée par l'hydrocortisone permettrait une augmentation de la concentration d'aciclovir (92). Cette association est utilisée aux Etats Unis mais non disponible en France. Des études récentes (93,94) montrent une efficacité probable de la thérapie au laser sur la prise en charge de l'herpès récurrent. La photothérapie dynamique, basée sur une réaction chimique entre un photosensibilisateur et une source lumineuse dans un tissu provoquant des dommages cellulaires ciblés dus à la production de radicaux libres, pourrait être utile dans le traitement des récurrences herpétiques labiales (95,96) mais des études supplémentaires de bonne qualité doivent être réalisées car à ce jour, il n'existe que des études de cas.

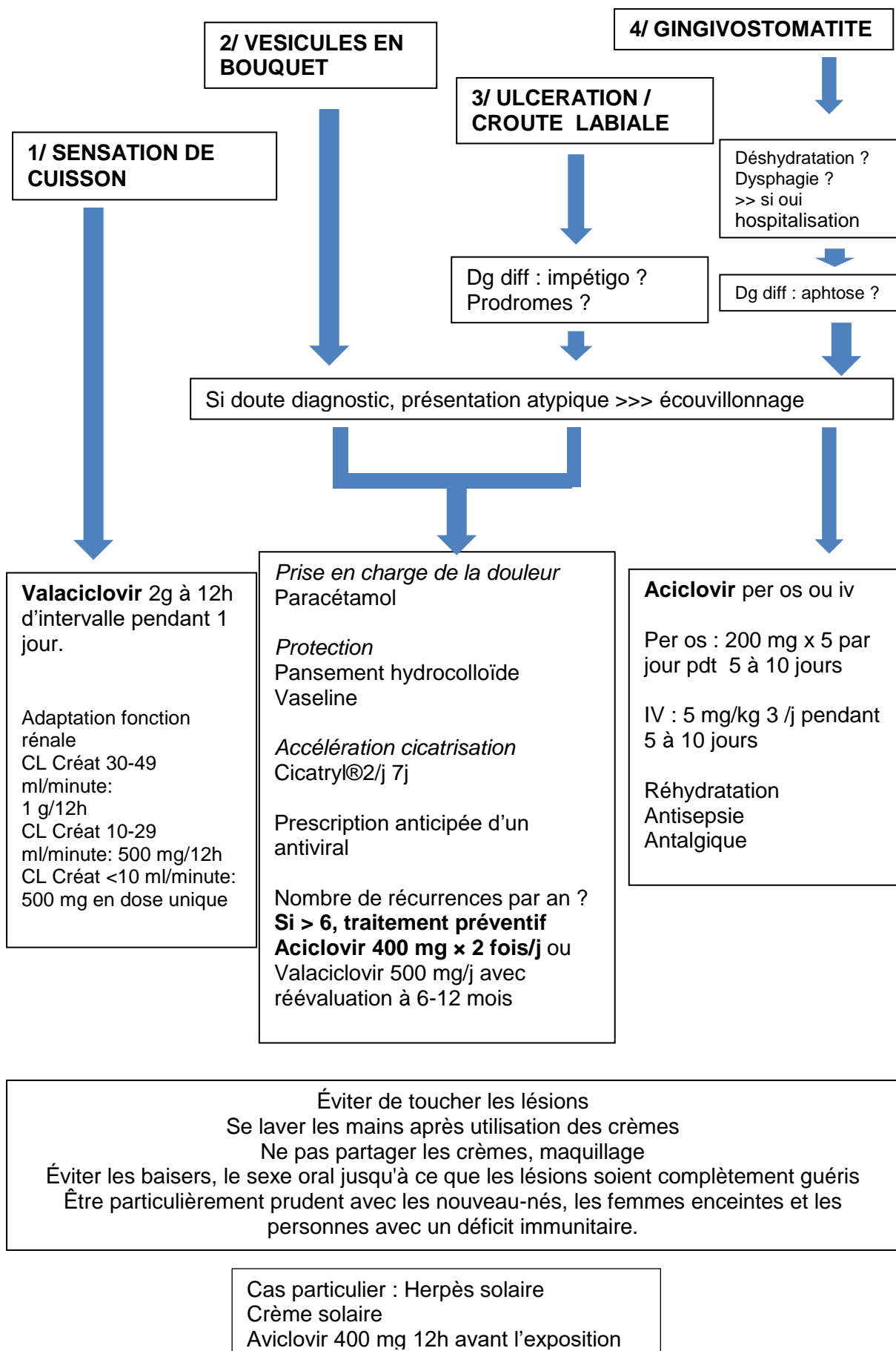
Palli et al. dans leur essai clinique randomisé contrôlé (97) ont évalué en immunothérapie l'utilisation de l'ester de dibutyle de l'acide squarique (utilisé habituellement dans le traitement des verrues ou de l'alopecie) qui serait selon eux efficace dans la prévention des récurrences d'*herpes simplex*.

On retrouve des études dans le domaine de la phytothérapie. La propolis aurait montré un effet supérieur à l'aciclovir en crème dans une étude randomisée (98) utilisée dès les prodromes et au stade de vésicules (99).

Gene-Eden-VIR / Novirin est un traitement à base de plantes breveté (extrait de quercétine, de thé vert, de cannelle, de réglisse et de sélénium). Une étude rétrospective (100) montre qu'il diminuerait la durée et les récurrences dues au virus *herpes simplex*.

Le traitement de l'herpès labial ne doit se faire que s'il est symptomatique et invalidant, et lors des prodromes. La molécule de choix est le valaciclovir.

Pour les stomatites de la primo infection herpétique, le traitement par aciclovir pourra se faire en intra veineux si besoin.



#### 5.2.4 Xérostomie

Devant une suspicion clinique de xérostomie, la mesure du pH intrabuccal et la scintigraphie au technétium 99m ne sont plus pratiqués (28).

La sialométrie est la méthode de quantification objective de la production de salive la plus utilisée.

Les modalités de sialométrie sont nombreuses. Celle qui revient souvent dans les études est celle proposée par Sreebny et Valdini en 1987.

Avant le test, le patient ne doit pas se brosser les dents, pas manger, ni fumer. La salive doit être collectée au moins 2h après le déjeuner.

Salivation totale non stimulée	Salivation totale stimulée
Ne pas bouger la langue et les lèvres. Laisser écouler la salive en crachant passivement dans un gobelet toutes les 2 minutes pendant environ 6 minutes. La déglutition est autorisée après chaque tranche de 2 minutes.	<u>Méthode à la paraffine</u> : tenir le morceau de cire (1,5g) dans la bouche jusqu'à ce qu'il devienne mou (30 secondes à 1 minute) et déglutir la salive accumulée. Mastiquer la cire et cracher la salive dans un collecteur toutes les 2 minutes pendant 6 minutes.  <u>Méthode à l'acide citrique</u> : 2 ml d'une solution d'acide citrique à 2% est maintenue en bouche pendant une minute, puis crachée. La salive est collectée par crachat toutes les 2 minutes pendant 6 minutes.

Une autre méthode fréquemment utilisée est la sialométrie par technique pondérale : 3 compresses sont placées dans la bouche au niveau des orifices sécréteurs des glandes salivaires. Une compresse sublinguale et deux compresses dans la région des 2e et 3e molaires supérieures de chaque côté. Une fois les compresses positionnées, le patient ferme la bouche et penche la tête en avant, durant 5 minutes. Les compresses sont alors pesées sur une balance tarée à leur point d'origine.



Le flux est exprimé en ml de salive recueillie en 1 minute. La xérostomie est objectivée pour un flux salivaire total stimulé inférieur ou égal à 0,1 ml/min. Elle est utilisée pour le diagnostic du syndrome de Gougerot-Sjögren.

Le test au sucre peut être réalisé pour apprécier grossièrement une hyposialie en cabinet de médecine générale : normalement un morceau de sucre placé sous la langue doit fondre en moins de 3 minutes.

Les autres examens recherchent une cause ou des complications.

Devant la suspicion d'une maladie systémique, il faudra réaliser une biologie avec une numération formule sanguine, un bilan inflammatoire, une glycémie, les fonctions rénale et hépatique, un bilan immunologique pour le syndrome de Gougerot-Sjögren (anticorps anti nucléaires anti SSA anti SSB, facteur rhumatoïde, immunoglobulines), les sérologies VIH, VHC, VHB, une radiographie thoracique et le dosage de l'enzyme de conversion de l'angiotensinogène pour la sarcoïdose, ainsi que la réalisation d'une biopsie des glandes salivaires accessoires en consultation avec un chirurgien maxillo facial ou ORL et un spécialiste en médecine interne.

Devant la suspicion d'une pathologie des glandes salivaires, il faudra adresser le patient à un chirurgien maxillo facial pour une consultation spécifique et des examens complémentaires (biopsie des glandes salivaires, échographie, sialoIRM, sialographie).

Devant la suspicion de caries, une consultation chez le chirurgien-dentiste pour la réalisation d'un panoramique dentaire sera utile.

Le traitement initial de la xérostomie repose sur la diminution des symptômes afin d'améliorer la qualité de vie et de prévenir les complications.

La prise en charge débute avec les mesures hygiéno-diététiques : boire régulièrement de l'eau (1,5L/j), hygiène bucco-dentaire rigoureuse, utilisation de pâte dentifrices ou gels fluorés limitant le risque de caries, entretien des prothèses dentaires amovibles, régime alimentaire non pourvoyeur de caries et non acide ou épicé. Il convient d'éviter le tabac et l'alcool, le thé et le café en quantité importante. Les bains de bouches anti septiques à base d'alcool devront être évité.

La stimulation de la salive peut se faire par des gommes à mâcher, des chewing gum sans sucre, des pastilles à sucer sans sucre, de l'eau gazeuse.

La mise en place de saturateurs d'eau sur les radiateurs, d'humidificateurs peuvent diminuer la sensation de xérostomie. Enfin la chambre ne doit pas être surchauffée.

La suite de la prise en charge dépendra de l'étiologie.

Si la xérostomie est due à une iatrogénie, il faut arrêter si possible le traitement en cause, ou diminuer la posologie avec une répartition de la dose sur la journée en plusieurs prises et en évitant la prise le soir.

La prise en charge symptomatique se fera par des substituts salivaires ou des sialagogues.

Les sialagogues sont des substances stimulant la production salivaire. Ils peuvent être des agonistes muscariniques, des antagonistes  $\alpha_2$  adrénergiques périphériques ou des agents actifs sur le système nerveux central diminuant l'effet adrénergique. En 2016, une méta analyse de 6 articles sur l'efficacité de la pilocarpine dans la prise en charge de la xérostomie induite par irradiation (101) indiquait qu'elle était significativement efficace dans 3 articles. Elle ne montrait pas de différence dans 1 article. La posologie proposée était de 5 mg 3 fois par jour.

La pilocarpine est un parasymphomimétique à effet muscarinique dominant. Elle accroît ainsi la sécrétion des glandes exocrines dont les glandes salivaires mais aussi lacrymales, sudoripares, exocrines de l'estomac, de l'intestin, du pancréas et des cellules muqueuses de l'appareil respiratoire. De nombreux effets indésirables peuvent donc être associés.

En 2018, une étude randomisée double aveugle contrôlée sur l'efficacité de la pilocarpine (10 gouttes de 5 mg) et sa comparaison avec les substituts salivaires chez les patients atteints du syndrome de Gougerot-Sjögren (102) montrait que la pilocarpine avait une amélioration statistique sur le flux salivaire et était plus efficace sur les symptômes que les substituts.

En France elle est disponible en comprimé de 5 mg (Salagen®) et indiquée dans les hyposialies et xérostomies post radiothérapiques et pour les sécheresses buccales et oculaires au cours du syndrome de Gougerot-Sjögren, en cas d'inefficacité des traitements locaux. Dans les autres cas, le Salagen® n'est pas remboursé par la sécurité sociale et est onéreux. Des préparations magistrales à base de chlorhydrate de pilocarpine peuvent être réalisées avec un moindre coût pour le patient.

Une revue de la littérature sur 25 essais cliniques (103) portant sur les stratégies thérapeutiques de l'hyposécrétion des glandes salivaires montrait que la pilocarpine et la cevimeline avaient un effet bénéfique (la cevimeline est aussi un parasymphomimétique à effet muscarinique dominant mais n'est pas disponible en

France). Les bonbons acidulés augmentaient le flux salivaire mais augmentaient aussi le risque d'érosion dentaire et de caries. L'acupuncture, la thérapie génique et immunologique n'ont pas fait l'objet d'études bien menées mais devraient être étudiées de par leur potentiel. Il n'y a pas de preuves suffisantes pour les substituts salivaires, les chewing gum, le bethanechol ou le caisson hyperbare.

En 2019, une revue de la littérature (104) sur des études prospectives (23 au total) a été réalisée sur l'efficacité à long terme de la pilocarpine, la cevimeline, l'amifostine, le transfert chirurgical de glande submandibulaire, la stimulation électrique transcutanée combinée à l'acupuncture, le caisson hyperbare, et l'acupuncture. Elle montrait que la pilocarpine, la cevimeline et l'amifostine avaient amélioré la xérostomie, mais avec des effets secondaires fréquents. Le transfert de glande submandibulaire était aussi efficace mais nécessitait une chirurgie et comportait donc plus de risque.

Il n'y a pas d'étude récente sur l'anétholtrithione (Sulfarlem®) dans la prise en charge de la xérostomie. Largement prescrit, il n'a pas fait preuve de son efficacité. En France, il possède l'AMM dans l'indication « Traitement d'appoint des hyposialies : médicamenteuses, post-radiothérapiques, hyposialies de la sénescence ». Le service médical rendu par l'anétholtrithione reste faible, la Haute Autorité de Santé précise qu'il existe des alternatives médicamenteuses dont la pilocarpine et les substituts salivaires (Artisial® et Syaline® Spray) et non médicamenteuses (Aequasyl®) (105).

En médecine générale, la xérostomie peut grossièrement s'objectiver avec le test au sucre. Les étiologies médicamenteuses sont à rechercher systématiquement car de nombreux traitements sont pourvoyeurs d'hyposialie. Le traitement reste symptomatique et se fait par les substituts salivaires, la pilocarpine et éventuellement l'anétholtrithione.

## SENSATION DE BOUCHE SECHE



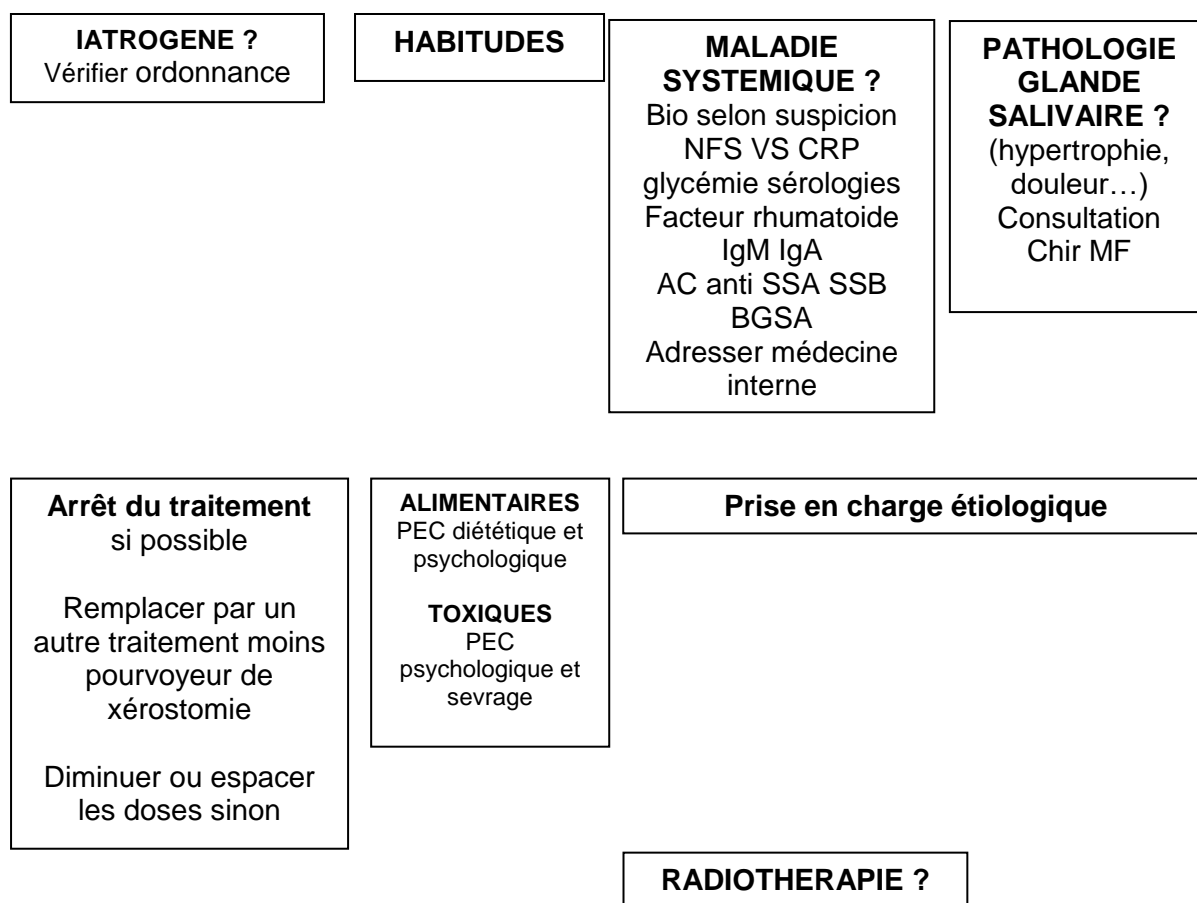
**Muqueuses sèches / rouges / vernissées**  
**Langue dépapillée**  
**Salive rare / épaisse / mousseuse / inexistante ?**  
**Dysphagie / dysphonie ?**



**Test au sucre en cabinet**  
**Sialométrie**



**Flux Salivaire total < 0,1 ml/min**



Mesures hygiéno-diététiques :

- boire régulièrement de l'eau (1,5L/j),
- hygiène bucco-dentaire rigoureuse,
- utilisation de pâte dentifrices ou gels fluorés limitant le risque de caries,
- entretien des prothèses dentaires amovibles,
- régime alimentaire non pourvoyeur de caries et non acide ou épicé.
- éviter le tabac et l'alcool, le thé et le café en quantité importante.
- Eviter les bains de bouches anti septiques à base d'alcool.
- Stimulation salivaire non pharmacologique : gommes à mâcher, chewing-gum sans sucre, pastilles à sucer sans sucre, eau gazeuse.
- saturateurs d'eau sur les radiateurs,
- humidificateurs
- Température de la chambre pas trop élevée

Prise en charge symptomatique médicamenteuse :

Pilocarpine (SALAGEN® 5 mg 3/j) si Syndrome Gougerot-Sjögren ou radiothérapie

Anétholtrithione (SULFARLEM®) si intolérance à la pilocarpine ou substituts salivaires et mesures hygiéno-diététiques insuffisantes

Substituts salivaires (AEQUASYL® 3-4/ j ARTISIAL® 6-8 pulvérisations par jour)

Rechercher complications

- Candidose
- Dénutrition
- Retentissement psychologique
- Carie : adresser chirurgien-dentiste

### 5.2.5 Lichen plan buccal

Le lichen plan buccal est une des pathologies de la muqueuse buccale la plus fréquente et qui possède un potentiel de transformation maligne.

D'après Chiang et al. (106), une biopsie devrait être réalisée pour les formes érosives, atrophiques, ulcéreuses ou bulleuses et surtout celles à suspicion de dysplasie ou de transformation maligne. En revanche pour les formes typiques (bilatérales et symétriques) de lichen plan buccal réticulé, papuleux ou en plaque, la biopsie n'est pas systématiquement à faire.

Ils recommandent aussi une numération formule sanguine, le taux de fer, de vitamine B12, d'acide folique et d'homocystéine

La littérature sur la prise en charge thérapeutique du lichen plan buccal est abondante.

En 2016, Suresh et al. réalisent une revue systématique de la littérature sur 35 essais cliniques contrôlés avec pour objectif de vérifier l'efficacité des différents traitements existants (107). Les corticoïdes et les inhibiteurs de la calcineurine étaient les traitements les plus cités. Les études comparant les différents stéroïdes entre eux ne retrouvaient pas de différence significative sur la réduction de la douleur. La majorité des essais ne montraient pas de différence significative entre les corticoïdes et les inhibiteurs de la calcineurine. Les autres traitements étaient l'acide rétinoïque 0,05% qui serait moins efficace que les corticoïdes, la mesalazine topique (traitement des maladies inflammatoires de l'intestin), l'injection intra lésionnelle d'acides nucléiques polysaccharides BCG, thalidomide topique, l'aloé vera, l'amlexanox (traitement des aphtoses récurrentes non disponible en France), tous comparés aux formes similaires de corticoïdes et ne montraient pas de différences significatives cliniques.

L'efficacité de l'acide hyaluronique et de l'ignatia (homéopathie), des curcuminoïdes, du lycopène, et du MuGard (traitement symptomatique des aphtes non disponible en France) n'avait pas pu être prouvée.

L'acide hyaluronique 0,2% a été testée contre placebo dans un essai de 2016 (108) et montrait une diminution de la douleur et des signes cliniques.

Un essai clinique de 2018 randomisé double aveugle sur le clobétasol 0,05% contre placebo sur 32 patients (109) montrait une différence significative avec une amélioration de la douleur et des signes cliniques pour le groupe clobétasol.

Pour Chiang et al. le traitement dépendra de la forme.

Pour les formes quiescentes asymptomatiques, aucune prise en charge médicamenteuses ne sera nécessaire.

Pour les formes symptomatiques, le traitement par corticoïdes reste la première ligne.

Si les lésions sont petites et peu symptomatiques, l'application d'une couche fine de corticoïdes en pommade (dexaméthasone ou triamcinolone) 2 à 3 fois par jour sur les zones atteintes suffira.

Pour les lésions plus large et les symptômes modérés à sévères, les sprays ou poudre à base de corticoïdes sur les zones atteintes 2 à 3 fois par jour.

Pour les lésions larges et très symptomatiques, des injections de triamcinolone (Kenacort 40 mg) de chaque côté une fois par semaine pendant 2-3 semaines avec administration per os de prednisolone 15-30 mg par jour pendant 2 semaines avec une décroissance progressive.

Concernant le suivi et les précautions d'emploi des corticoïdes systémiques en traitement de fond, se référer aux annexes.

Pour les lésions sévères et multifocales, administration systémique de prednisolone 40 mg par jour pendant 5 jours suivis par 10-20 mg par jour pendant encore une semaine. Les lésions mineures restantes peuvent être traitées avec des corticoïdes topiques en crème.

Le levamisole peut être utilisé comme immunomodulateur en administration orale de 50 mg 3 fois par jour associé à 5 mg de prednisolone 3 fois par jour pour 3 jours successifs toutes les semaines pendant 4-6 semaines. De la dexaméthasone peut être simultanément appliquée 2 fois par jour sur les lésions.

Une méta analyse de 2019 sur 21 essais et 965 patients portant sur l'utilisation des inhibiteurs de calcineurine topiques (110) montrait qu'ils pourraient être une alternative pour les lichen plan buccaux en échec thérapeutique. Le tacrolimus 0,1% devrait être le plus utilisé dans les traitements à court terme.

Une étude de cohorte rétrospective de 2019 sur l'utilisation à long terme du tacrolimus montre qu'il ne serait pas efficace(111) .

Un essai clinique randomisé comparait le pimecrolimus à la bétaméthasone(112) : le pimecrolimus montrait une meilleure amélioration de la douleur, une réduction supérieure des lésions dans la première semaine et moins de récurrence. Il n'est pas disponible en France.

Concernant le suivi et les précautions d'emploi des inhibiteurs de la calcineurine, se référer à l'annexe.

Un essai clinique randomisé (113) comparant l'efficacité de la triamcinolone, de la dapsons, du tacrolimus et d'un rétinoïde topique et montrait que tous les traitements apportaient une amélioration clinique. La dapsons était plus efficace que les rétinoïdes.

Une revue de la littérature sur l'efficacité et la sécurité des corticothérapies dans le traitement du lichen plan buccal (114) de 35 essais cliniques randomisés contrôlés contre placebo ou immunosuppresseurs de la calcineurine et 1474 patients a été publiée en février 2020. Les essais n'étaient pas de qualité suffisante pour conclure. Les corticoïdes topiques seraient plus efficaces qu'un placebo dans la réduction de la douleur. Les inhibiteurs de la calcineurine et particulièrement le tacrolimus seraient plus efficaces mais susceptibles de provoquer des effets indésirables.

Pour les cas sévères, les rétinoïdes peuvent être utilisés. L'alitrétinoïne à 30 mg par jour a été testée dans une étude prospective de 2016 et pourrait être une option thérapeutique (115).

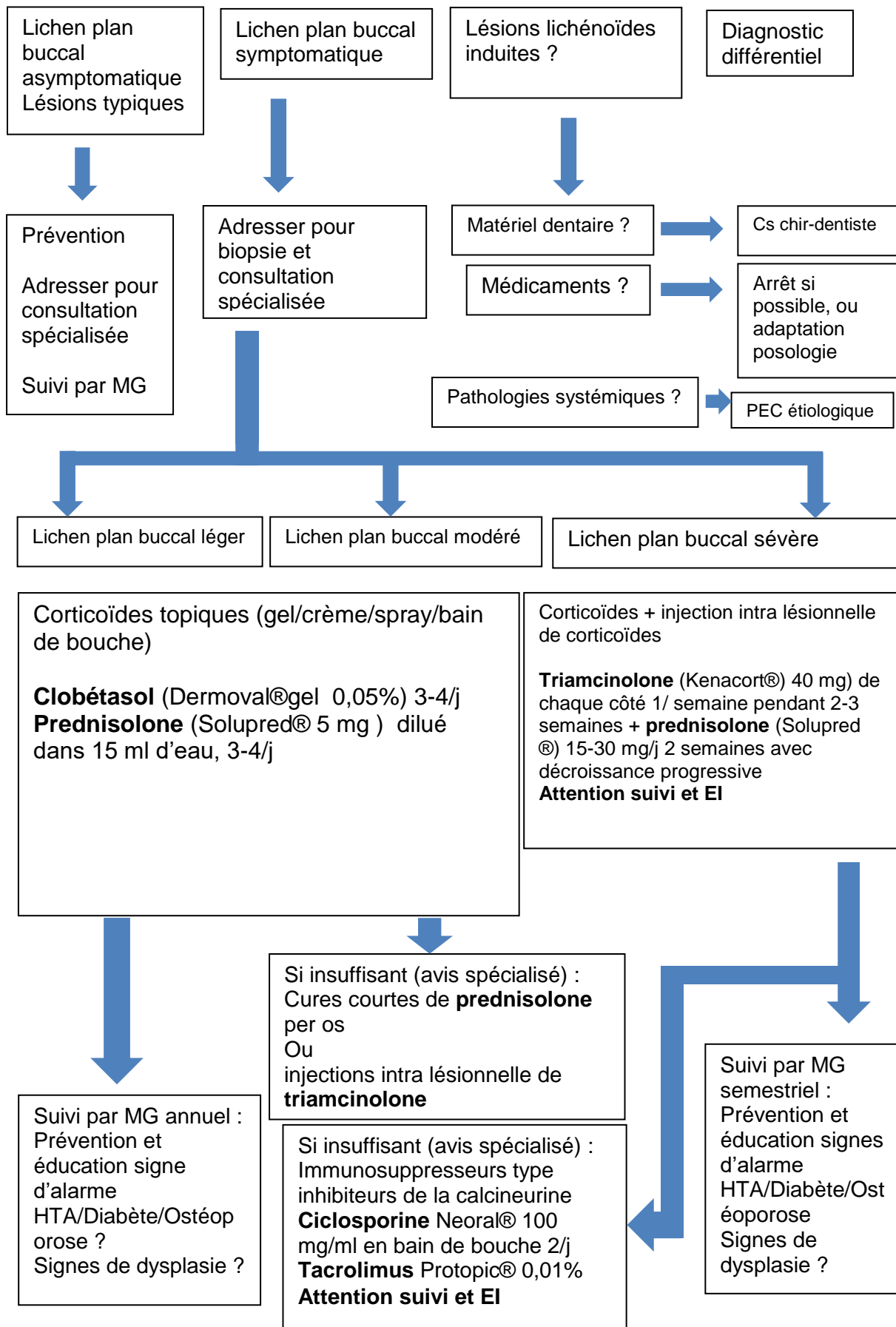
La thérapie au laser serait prometteuse mais les études actuelles ne permettent pas de prouver son efficacité.

Pour les atteintes localisées des lichens plans érythémateux, érosifs ou ulcérés, le traitement de premier choix reste les corticoïdes locaux (Clobétasol crème). Les immunosuppresseurs (tacrolimus topique) viennent en seconde intention.

Pour les atteintes diffuses, c'est la corticothérapie orale qui est le traitement de première intention.



## LESION BLANCHE BUCCALE



#### Mesures hygiéno-diététiques

- brossage de dents et des gencives deux fois par jours pendant deux minutes,
- consultations chez un chirurgien-dentiste régulières,
- bains de bouche non alcoolisés,
- éviter les dentifrices contenant du Sodium Lauryl Sulfate,
- éviter le tabac et l'alcool
- Régime alimentaire riche en vitamines A, C et E
- Eviter les traumatismes buccaux

### 5.2.6 Glossodynie

Nous n'avons pas trouvé de recommandation sur la prise en charge de la glossodynie. Ceci est dû à la complexité de la prise en charge d'une pathologie mal comprise associée à des comorbidités psychopathologiques. Les symptômes de la glossodynie ne sont pas spécifiques et le diagnostic est souvent difficile. Ainsi, c'est un diagnostic d'élimination et l'examen clinique doit donc être complet et précis afin de ne pas omettre un diagnostic différentiel.

Aucun traitement n'a fait la preuve de son efficacité.

Dans les examens complémentaires, aucun ne sert au diagnostic positif.

Certains peuvent être réalisés pour le diagnostic différentiel, comme la biologie (numération formule sanguine, glycémie, taux vitaminiques et oligoéléments, anticorps...), des prélèvements, des tests allergiques si une infection ou une allergie sont suspectées. La mesure du débit salivaire pourrait être utile à la recherche d'un syndrome de Sjögren.

A ce jour, les molécules retrouvées dans les publications sont l'acide alpha-lipoïque, le clonazépam, la capsaïcine, les antidépresseurs (tricycliques notamment), la gabapentine.

Une revue systématique d'essais cliniques randomisés pour le traitement de la glossodynie réalisée en 2016 (116) montrait que l'acide alpha lipoïque, le clonazépam et la capsaïcine auraient eu des effets bénéfiques.

Selon le Vidal, l'acide alpha-lipoïque n'est pas un médicament en France, c'est un complément alimentaire anti oxydant utilisé dans les douleurs neuropathiques en particulier diabétiques ou alcooliques. Un médicament contenant 300 mg d'acide alpha-lipoïque est commercialisé en Allemagne dans le traitement des neuropathies, car son utilité serait justifiée par plusieurs études. Elle pourrait apporter un bénéfice dans la prise en charge de la glossodynie (117). D'autres études ont montré au contraire qu'elle n'apportait pas de bénéfice. Son utilisation reste largement discutée. Elle provoque également des dyspepsies jouant sur l'observance des patients. Les personnes diabétiques qui prennent de l'acide alpha-lipoïque doivent surveiller leur glycémie et ajuster leur traitement si nécessaire. Les femmes enceintes ou celles qui allaitent doivent s'abstenir de prendre de l'acide alpha-lipoïque.

Le clonazépam est une benzodiazépine dont les effets sont liés à une action agoniste spécifique sur un récepteur central faisant partie du complexe « récepteurs

macromoléculaires GABA-OMEGA » utilisé dans la prise en charge des épilepsies. C'est un médicament dont la prescription initiale annuelle est réservée aux neurologues et pédiatres. Son utilisation dans les douleurs neuropathiques se fait hors AMM. Il peut être appliqué localement et diminuer l'excitabilité des fibres nerveuses périphériques sensibles. Il peut aussi être donné en per os et ainsi avoir une action sédatrice, anxiolytique et antalgique.

Une méta analyse sur 195 patients (118) montre que le clonazépam serait efficace dans la réduction des symptômes de la glossodynie.

La capsaïcine est un agoniste hautement sélectif du récepteur vanilloïde 1 à potentiel de récepteur transitoire (TRPV1 : Transient Receptor Potential Vanilloid 1). L'effet initial de la capsaïcine est l'activation de nocicepteurs cutanés exprimant le TRPV1, à l'origine du piquant et de l'érythème dus à la libération de neuropeptides vasoactifs.

S'en suit une désensibilisation. Elle est utilisée dans la prise en charge des douleurs neuropathiques. En France, elle est disponible uniquement en hospitalier en autorisation temporaire d'utilisation nominative (ATUn) (Zostrix® 0,025% crème).

Un essai clinique randomisé double aveugle de 22 patients sur l'utilisation de la capsaïcine en gel 0,01% ou 0,025% 3 fois par jour pendant 14 jours montre qu'elle pourrait être une alternative pour les traitements à court terme(119).

La gabapentine est un anti convulsivant utilisé dans les douleurs neuropathiques diabétiques et dans la névralgie post zostérienne de l'adulte. Son efficacité dans la glossodynie n'est pas prouvée mais des études montrent qu'elle pourrait être utile dans les douleurs neuropathiques oro faciales (120) ou qu'elle agirait en synergie avec l'acide alpha lipoïque dans le traitement de la glossodynie (121).

Les antidépresseurs tricycliques, pour leur effet anxiolytique, tranquilisant et antalgique dans les douleurs neuropathiques, soulageraient ainsi les patients atteints de glossodynie(122).

Les traitements non pharmacologiques et notamment les thérapies cognitivo-comportementales (123) peuvent être utiles dans la glossodynie. Elles sont des thérapies courtes et dirigée pour corriger les dérégulation émotionnelles dues à la douleur, la peur, la vulnérabilité, en changeant la façon de penser et le comportement.(124)

Cependant, les patients atteints refusent très souvent le traitement par psychothérapies car ils ne voient pas leur pathologie comme psychogénique (125). L'éducation sur la maladie est alors très importante pour leur adhésion au traitement. Un suivi par un médecin psychiatre semble améliorer la prise en charge de la glossodynie. Une étude rétrospective sur l'intérêt d'une consultation jointe d'un médecin spécialiste et d'un psychiatre (126)

Une étude de cohorte rétrospective réalisée en 2018 par Kim et al. (127) propose un algorithme pour la prise en charge de la glossodynie. Une fois le diagnostic posé, ils proposent 8 étapes.

### **Etape 1**

Éducation du patient sur la pathologie avec réassurance  
Évaluation psychiatrique.

### **Etape 2**

Optimisation de l'hygiène buccale (brossage de dents deux fois par jours pendant deux minutes, fil dentaire quotidiennement, brosser la langue, consultations chez un chirurgien-dentiste régulières, bains de bouche non alcoolisés, éviter les dentifrices contenant du Sodium Lauryl Sulfate, éviter le tabac et l'alcool, les aliments salés, les boissons acides et les aliments sucrés)

### **Etape 3**

Supplémentation en **acide alpha lipoïque**, 600 mg/j pendant 3-4 mois et continuer si amélioration des symptômes avec rechute à l'arrêt de la supplémentation.

L'ajout de **gabapentine** ou d'une **psychothérapie** agit de manière synergique et peut se faire si l'amélioration n'est pas suffisante.

### **Etape 4**

Prescription de traitements locaux, comme la chlorexidine, les sialagogues

### **Etape 5**

Les traitements neurologiques associés à un suivi avec un neurologue.

Le **clonazépam** peut être utilisé en topique (comprimé de 1 mg à garder dans la bouche à l'endroit de la douleur pendant 3 minutes sans avaler puis recracher, 3 fois par jour).

La **gabapentine** en commençant à 300 mg/J et en augmentant la posologie jusqu'à 2400 mg/j si besoin.

### **Etape 6**

Consultation psychothérapeutique (thérapie cognitivo-comportementale, thérapie de groupe)

### **Etape 7**

Clonazépam systémique (0,5 mg/j pendant 9 semaines) avec un suivi par un psychiatre.

### **Etape 8**

Pour le traitement de la glossodynie réfractaire, ils proposent la benzydamine ou le sucralfate en bain de bouche, la capsaïcine, la phytothérapie, ou les traitements anti-dépresseurs.

Arbabi-Kalati et al. (128) montrent en 2015 que la thérapie au laser faible puissance aurait de meilleurs résultats sur la douleur et la qualité de vie qu'un placebo.

Une étude prospective randomisée contre placebo double aveugle publiée en 2019 (129) montre que la thérapie au laser aurait un effet positif sur la douleur et l'amélioration de la qualité de vie.

Une autre étude contrôlée randomisée double aveugle (103) montre en 2019 que la thérapie au laser faible puissance pourrait être une alternative pour soulager les symptômes de la glossodynie, bien que leur analyse multivariée ne retrouvait pas de réelle amélioration significative.

D'autres thérapies sont à l'épreuve comme l'utilisation de la cyclosporine (130), l'acupuncture (131), l'électrostimulation transcrânienne préfrontale (132,133).

La glossodynie est un diagnostic d'élimination. La prise en charge médicamenteuse passe principalement par les antiépileptiques et les antidépresseurs. De nombreux traitements sont à l'épreuve.

**Sensation spontanée de la muqueuse buccale avec douleur type neuropathique**

+  
Femme ?  
> 60 ans ?  
Dysesthésie ?  
Dysgueusie ?  
Xérostomie ?  
Anxiété ?  
Dépression ?  
Chronologie ?  
Errance médicale ?

Examen clinique buccal

NORMAL

DOUTE = Examens  
complémentaires (suspicion  
d'une stomatodynie secondaire)

Suspicion	Exploration
Candidoses, ulcérations	Clinique
Lichen plan, lésions néoplasiques...	Adresser chirurgien maxillo facial (examen, biopsie...)
Syndrome de Sjögren	Adresser chirurgien maxillo facial (Tests salivaires (au sucre, BGSA))
Hormonaux (diabète, dysthyroïdie, ménopause)	Glycémie, HbA1c, hormones thyroïdiennes, +/-FSH
Carences	Dosages sanguins (fer, vitamines B1, B2, B6, B12, folates, Zinc)
Réactions allergiques	Patch test cutanés
Iatrogène	Screening médicaments

NORMAL

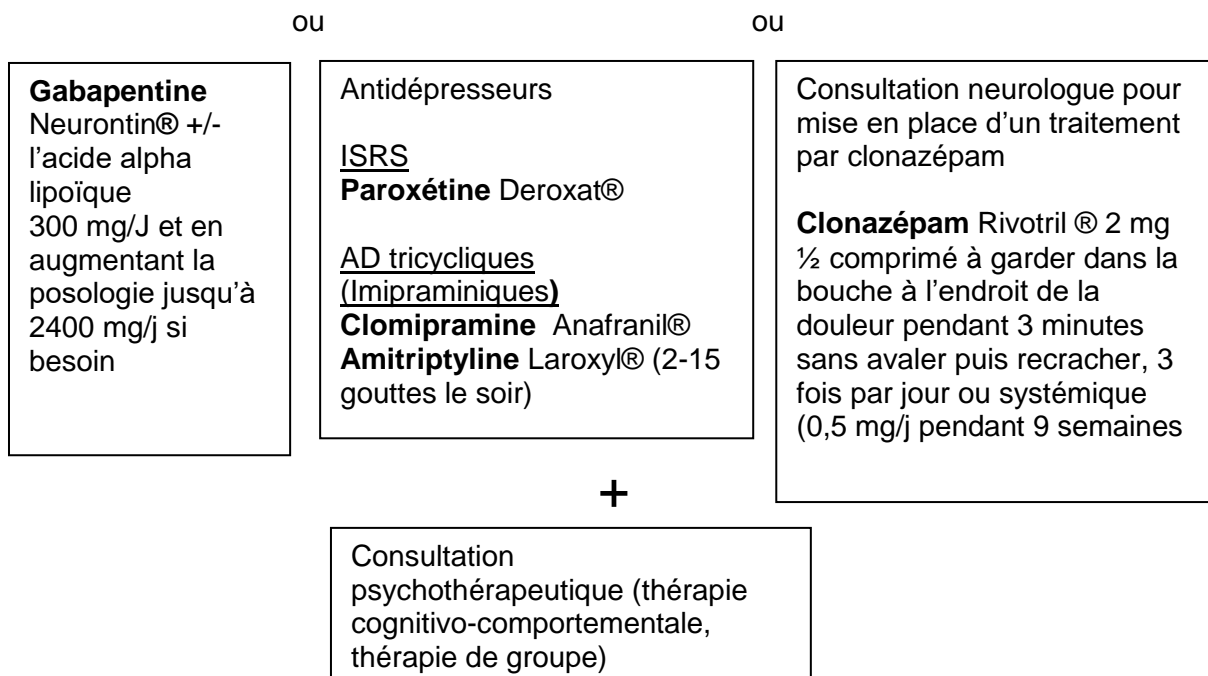
**DIAGNOSTIC D'ELIMINATION = GLOSSODYNIE**

- Information avec empathie du patient sur le caractère chronique, sur l'absence de lésion anatomique, le caractère « neuropathique like », l'influence probable du stress chronique et de la ménopause, l'absence de gravité organique et la nécessité d'acceptation,
- mise en garde contre l'apparition d'un comportement inadapté face à cette gêne qui ne perturbe aucune fonction orale (parole, alimentation),
- évaluation de la douleur
- évaluation psychiatrique

#### Mesures hygiéno diététiques :

- brossage de dents deux fois par jours pendant deux minutes,
- fil dentaire quotidien,
- brosser la langue,
- consultations chez un chirurgien-dentiste régulières,
- bains de bouche non alcoolisés,
- éviter les dentifrices contenant du Sodium Lauryl Sulfate,
- éviter le tabac et l'alcool, les aliments salés, les boissons acides et les aliments sucrés
- supplémentation en **acide alpha lipoïque**, 600 mg/j pendant 3-4 mois à continuer si amélioration des symptômes avec rechute à l'arrêt de la supplémentation.

#### Prise en charge médicamenteuse :



Réévaluation clinique tous les mois pendant 3 mois puis tous les 6 mois. Au terme d'une période allant de 6 mois à 2 ans. L'évaluation du bénéfice est réalisée sur une EVA (échelle visuelle analogique).  
 Un sevrage thérapeutique progressif pourra être envisagé. Le sevrage ne sera jamais brutal, il sera envisagé après plusieurs mois de traitement efficace.



### **5.3 Discussion**

L'objectif de cette seconde partie du travail était d'apporter une aide pour les médecins généralistes dans la prise en charge de ces 6 pathologies de la muqueuse buccale en réalisant des fiches thérapeutiques.

Les 6 pathologies avaient été choisies en fonction de leur fréquence et de leur intérêt, mais l'étude de leurs diagnostics différentiels a permis d'avoir une vision beaucoup plus globale des pathologies de la muqueuse buccale.

Les fiches ont été élaborées en privilégiant le côté pratique et clair pour permettre une utilisation simple et rapide.

La simplification et la synthèse nécessaires à une utilisation dans l'exercice quotidien impliquent de fait des limites en termes de précision, ces fiches ne pouvant pas excéder deux pages et excluant toute iconographie. La composante visuelle restant un aspect fondamental de la sémiologie en dermatologie buccale, une limite essentielle d'utilisation de ces fiches est donc la nécessité d'associer rapidement une recherche complémentaire sur un autre support comprenant des références visuelles.

Les fiches n'ont pas été lues et testées par des médecins généralistes, de même que leur impact sur la pratique quotidienne n'a pas été évalué.

Enfin, la diffusion de ces fiches est à ce stade simplement supportée par ce travail de thèse, le référencement sur le Web étant une possibilité pour favoriser l'accès rapide et facile aux praticiens qui le souhaiteraient.

### **5.4 Conclusion**

La prise en charge de ces pathologies de la muqueuse buccale peut débuter avec le médecin généraliste. Celui-ci doit surtout connaître l'aspect d'une muqueuse buccale normale, et traiter les pathologies dont il est sûr qu'il ne s'agit pas d'un aspect pathologique à potentiel de transformation maligne. Ces fiches permettent de

débuter la prise en charge en rappelant la nécessité d'adresser le patient pour ne pas omettre un diagnostic grave comme le carcinome épidermoïde.

## 6 CONCLUSION

Les consultations pour pathologies de la muqueuse buccale font partie des motifs fréquents de recours en médecine générale. Leur prise en charge peut se faire par le médecin généraliste qui doit connaître l'aspect d'une muqueuse buccale normale afin de ne pas se méprendre avec un aspect physiologique et ainsi traiter par excès avec des traitements comme les antifongiques, ou à l'inverse omettre un diagnostic potentiellement grave comme le carcinome épidermoïde.

Malgré le suivi possible par le médecin généraliste, l'avis du spécialiste semble souvent nécessaire.

Les pathologies de la muqueuse buccale sont souvent liées à une maladie systémique, un facteur psychologique ou un médicament. Leur prise en charge doit alors être multidisciplinaire, et il est difficile de faire des recommandations avec des traitements souvent symptomatiques, pouvant aller des gels gingivaux à visée antalgique ou cicatrisante, à de lourds traitements anti inflammatoires ou immunosuppresseurs.

La coordination entre le chirurgien-dentiste, les spécialistes et le médecin généraliste doit être renforcée pour permettre une prise en charge globale des patients.

Etant donné le faible nombre d'items relatifs à la muqueuse buccale dans l'enseignement de l'internat, il pourrait être intéressant de réaliser lors du cursus des études de 3ème cycle en faculté des cours de sensibilisation au Département Universitaire de Médecine Générale, ou a posteriori et de façon individuelle, s'inscrire à des sessions de Formation Médicale Continue.

Ce travail a permis la réalisation de fiches de prise en charge de 6 pathologies pour le médecin généraliste.

Des fiches d'aide à la prise en charge d'un panel plus élargi de pathologies de la muqueuse buccale pourraient être diffusées grâce à des supports comme internet, à l'instar d'ANTIBIOCLIC© pour les pathologies infectieuses.

## 7 BIBLIOGRAPHIE

1. Kovac-Kovacic M, Skaleric U. The prevalence of oral mucosal lesions in a population in Ljubljana, Slovenia. J Oral Pathol Med Off Publ Int Assoc Oral Pathol Am Acad Oral Pathol. août 2000;29(7):331-5.
2. Prevention\_bucco-dentaire\_chez\_les\_personnes\_agees.pdf [Internet]. [cité 20 mars 2020]. Disponible sur: [https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Prevention\\_bucco-dentaire\\_chez\\_les\\_personnes\\_agees.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Prevention_bucco-dentaire_chez_les_personnes_agees.pdf)
3. IFOP - Les Français, l'accès aux soins dentaires et la question du reste à charge zéro pour les prothèses dentaires.
4. CCAM - Les grands principes de la CCAM pour l'activité bucco-dentaire.
5. Promouvoir la santé bucco dentaire. févr 2012;La Santé de l'homme(417):52.
6. Roume M, Azogui-Lévy S, Lescaille G, Descroix V, Rochefort J. Connaissances, attitudes et pratiques en pathologie de la muqueuse buccale des chirurgiens-dentistes en France, enquête nationale. In: 66ème Congrès de la SFCO [Internet]. Paris, France: EDP Sciences; 2020 [cité 8 avr 2020]. p. 02010. Disponible sur: <https://www.sfco-congres.org/10.1051/sfco/20206602010>
7. Massereau E, Laurans R, Foletti J-M, Gallucci A, Chossegros C. Étude épidémiologique des pathologies de la muqueuse buccale dans une consultation spécialisée de centre hospitalo-universitaire (CHU). /data/revues/22136533/v117i3/S2213653316000409/ [Internet]. 7 juin 2016 [cité 18 mars 2020]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/1061903>
8. Collège National des Enseignants de Dermatologie - Sémiologie dermatologique [Internet]. [cité 1 mai 2020]. Disponible sur: <http://campus.cerimes.fr/dermatologie/poly-dermatologie.pdf>
9. Vidailhet B, Robin O, Polo A, Bravetti P, Mahler P. Salivation. Datatraitessmb28-53353 [Internet]. 22 déc 2016 [cité 10 mai 2020]; Disponible sur: <http://emvmsa1a.jouve-hdi.com/article/1097892#N1055A>
10. Affoo RH, Foley N, Garrick R, Siqueira WL, Martin RE. Meta-Analysis of Salivary Flow Rates in Young and Older Adults. J Am Geriatr Soc. 2015;63(10):2142-51.

11. Vandenberghe-Descamps M, Labouré H, Prot A, Septier C, Tournier C, Feron G, et al. Salivary Flow Decreases in Healthy Elderly People Independently of Dental Status and Drug Intake. *J Texture Stud.* 2016;47(4):353-60.
12. Liu H, Qin L, Wu Y, van der Glas HW, Chen J, Wang X. Oral physiological characteristics among Chinese subjects in the eastern region of China. *Arch Oral Biol.* déc 2019;108:104539.
13. Ketel EC, de Wijk RA, de Graaf C, Stieger M. Relating oral physiology and anatomy of consumers varying in age, gender and ethnicity to food oral processing behavior. *Physiol Behav.* 1 mars 2020;215:112766.
14. Waring R. Aphthous Ulceration. *N Engl J Med.* 2006;8.
15. Hariyani N, Bramantoro T, Nair R, Singh A, Sengupta K. Depression symptoms and recurrent aphthous stomatitis-Evidence from a population-based study in Indonesia. *Oral Dis.* 7 févr 2020;
16. Rivera C. Essentials of recurrent aphthous stomatitis. *Biomed Rep.* août 2019;11(2):47-50.
17. Tappuni AR, Kovacevic T, Shirlaw PJ, Challacombe SJ. Clinical assessment of disease severity in recurrent aphthous stomatitis. *J Oral Pathol Med Off Publ Int Assoc Oral Pathol Am Acad Oral Pathol.* sept 2013;42(8):635-41.
18. Vaillant L, Samimi M. [Aphthous ulcers and oral ulcerations]. *Presse Medicale Paris Fr* 1983. févr 2016;45(2):215-26.
19. Jin L, Lamster I, Greenspan J, Pitts N, Scully C, Warnakulasuriya S. Global burden of oral diseases: emerging concepts, management and interplay with systemic health. *Oral Dis.* oct 2016;22(7):609-19.
20. Lehman JS, Rogers RS. Acute oral ulcers. *Clin Dermatol.* août 2016;34(4):470-4.
21. Chiang C-P, Yu-Fong Chang J, Wang Y-P, Wu Y-H, Wu Y-C, Sun A. Recurrent aphthous stomatitis - Etiology, serum autoantibodies, anemia, hematinic deficiencies, and management. *J Formos Med Assoc Taiwan Yi Zhi.* sept 2019;118(9):1279-89.
22. Scully C, Bagan J-V. Adverse drug reactions in the orofacial region. *Crit Rev Oral Biol Med Off Publ Am Assoc Oral Biol.* 1 juill 2004;15(4):221-39.

23. Arendrup MC, Fuursted K, Gahrn-Hansen B, Jensen IM, Knudsen JD, Lundgren B, et al. Seminal surveillance of fungemia in Denmark: notably high rates of fungemia and numbers of isolates with reduced azole susceptibility. *J Clin Microbiol.* sept 2005;43(9):4434-40.
24. Patil S, Rao RS, Majumdar B, Anil S. Clinical Appearance of Oral Candida Infection and Therapeutic Strategies. *Front Microbiol* [Internet]. 17 déc 2015 [cité 21 avr 2020];6. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4681845/>
25. Canada A de la santé publique du. Fiche Technique Santé-Sécurité : Agents Pathogènes – Herpes simplex virus [Internet]. aem. 2011 [cité 9 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/biosecurite-biosurete-laboratoire/fiches-techniques-sante-securite-agents-pathogenes-evaluation-risques/virus-herpes-simplex.html>
26. Collège National des Enseignants de Dermatologie. Infections à herpès virus de l'enfant et de l'adulte immunocompétents : herpès cutané et muqueux [Internet]. [cité 2 mai 2020]. Disponible sur: [http://campus.cerimes.fr/dermatologie/enseignement/dermato\\_6/site/html/1.html](http://campus.cerimes.fr/dermatologie/enseignement/dermato_6/site/html/1.html)
27. Ameli.fr - Sécheresse de la bouche : causes et symptômes [Internet]. [cité 20 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/secheresse-bouche/definition-symptomes-causes>
28. Pathologie de la muqueuse buccale [Internet]. [cité 3 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.larevuedupraticien.fr/dossier/pathologie-de-la-muqueuse-buccale>
29. Collège des enseignants de Médecine interne - Pathologies autoimmunes : aspects épidémiologiques, diagnostiques et principes du traitement [Internet]. [cité 20 mai 2020]. Disponible sur: [http://campus.cerimes.fr/immunologie/enseignement/immuno\\_116/site/html/cours.pdf](http://campus.cerimes.fr/immunologie/enseignement/immuno_116/site/html/cours.pdf)
30. One year in review 2016: Sjögren's syndrome [Internet]. *Clin Exp Rheumatol.* [cité 10 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.clinexprheumatol.org/abstract.asp?a=10452>
31. Alsakran Altamimi M. Update knowledge of dry mouth- A guideline for dentists. *Afr Health Sci.* sept 2014;14(3):736-42.
32. González-Moles MÁ, Warnakulasuriya S, González-Ruiz I, González-Ruiz L, Ayén Á, Lenouvel D, et al. Worldwide prevalence of oral lichen planus: A systematic review and meta-analysis. *Oral Dis.* 7 mars 2020;

33. Krupaa RJ, Sankari SL, Masthan KMK, Rajesh E. Oral lichen planus: An overview. J Pharm Bioallied Sci. avr 2015;7(Suppl 1):S158-61.
34. Ismail SB, Kumar SKS, Zain RB. Oral lichen planus and lichenoid reactions: etiopathogenesis, diagnosis, management and malignant transformation. J Oral Sci. juin 2007;49(2):89-106.
35. Lysitsa S, Najm SA, Lombardi T, Samson J. Lichen plan buccal : histoire naturelle et transformation maligne. Médecine Buccale Chir Buccale. 2007;13(1):19-29.
36. FRICAIN Jean Christophe. Référentiel internat odontologie , Jean Christophe FRICAIN , Chirurgie Orale , biblio médecine WU 20 REF.
37. Jääskeläinen SK, Woda A. Burning mouth syndrome. Cephalalgia Int J Headache. juin 2017;37(7):627-47.
38. Sikora M, Verzak Ž, Matijević M, Včev A, Siber S, Musić L, et al. Anxiety and Depression Scores in Patients with Burning Mouth Syndrome. Psychiatr Danub. déc 2018;30(4):466-70.
39. Gobel H. ICHD-3 Beta The International Classification of Headache Disorders 3rd edition (Beta version) - 13.10 Burning mouth syndrome (BMS) [Internet]. ICHD-3 Beta The International Classification of Headache Disorders 3rd edition (Beta version). [cité 29 août 2020]. Disponible sur: <https://beta.ichd-3.org/13-painful-cranial-neuropathies-and-other-facial-pains/13-10-burning-mouth-syndrome-bms/>
40. Forssell H, Jääskeläinen S, List T, Svensson P, Baad-Hansen L. An update on pathophysiological mechanisms related to idiopathic oro-facial pain conditions with implications for management. J Oral Rehabil. avr 2015;42(4):300-22.
41. Aggarwal A, Panat SR. Burning mouth syndrome: A diagnostic and therapeutic dilemma. J Clin Exp Dent. 1 juill 2012;4(3):e180-5.
42. Paterson AJ, Lamb AB, Clifford TJ, Lamey PJ. Burning mouth syndrome: the relationship between the HAD scale and parafunctional habits. J Oral Pathol Med Off Publ Int Assoc Oral Pathol Am Acad Oral Pathol. août 1995;24(7):289-92.
43. Thirion B, Bonmarchand G. Comment trouver ou retrouver les recommandations de bonne pratique en langue française ou anglaise ? Réanimation. sept 2005;14(5):411-5.

44. Scottish Dental Clinical Effectiveness Programme - Management of acute Dental Problems [Internet]. [cité 9 avr 2020]. Disponible sur: <http://www.sdcep.org.uk/wp-content/uploads/2013/03/SDCEP+MADP+Guidance+March+2013.pdf>
45. Oral Aphthous Ulcer - Guidelines for Prescribing Triamcinolone Dental Paste - medSask Home - College of Pharmacy and Nutrition - University of Saskatchewan [Internet]. [cité 12 avr 2020]. Disponible sur: <https://medsask.usask.ca/oral-aphthous-ulcer---guidelines-for-prescribing-triamcinolone-dental-paste.php>
46. Site web de la Pharmacie des HUG – Informations sur les médicaments - Recommandations d'utilisation - Argentrix.
47. Minor Ailment and Self-Care Guidelines - medSask Home - College of Pharmacy and Nutrition - University of Saskatchewan [Internet]. [cité 25 sept 2020]. Disponible sur: <https://medsask.usask.ca/professional-practice/minor-ailment-guidelines.php>
48. ONMÉDIT - Traitement des candidoses buccales et oesophagiennes.
49. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 16 déc 2015;53(12):e16-40.
50. University of Saskatchewan. Cold Sore - Guidelines for Prescribing Oral Antivirals [Internet]. [cité 9 avr 2020]. Disponible sur: <https://medsask.usask.ca/cold-sore---guidelines-for-prescribing-oral-antivirals.php>
51. Prise en charge de l'herpès cutanéomuqueux chez le sujet immunocompétent (manifestations oculaires exclues) [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 9 avr 2020]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_272087/fr/prise-en-charge-de-l-herpes-cutaneo-muqueux-chez-le-sujet-immunocompetent-manifestations-oculaires-exclues](https://www.has-sante.fr/jcms/c_272087/fr/prise-en-charge-de-l-herpes-cutaneo-muqueux-chez-le-sujet-immunocompetent-manifestations-oculaires-exclues)
52. Herpes simplex | DermNet NZ [Internet]. [cité 24 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.dermnetnz.org/topics/herpes-simplex/>
53. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Bombardieri S, Bootsma H, Vita SD, Dörner T, et al. EULAR recommendations for the management of Sjögren's syndrome with topical and systemic therapies. Ann Rheum Dis. 1 janv 2020;79(1):3-18.
54. British society for oral medicine - Guidelines for the Management of Oral Lichen Planus.



55. EDF\_Guidelines\_Lichen\_planus.pdf [Internet]. [cité 8 juill 2020]. Disponible sur: [http://turkdermatoloji.org.tr/media/files/file/EDF\\_Guidelines\\_Lichen\\_planus.pdf](http://turkdermatoloji.org.tr/media/files/file/EDF_Guidelines_Lichen_planus.pdf)
56. reco363\_gm\_rbp\_maj\_janv\_2020\_cd\_2020\_01\_22\_v0.pdf [Internet]. [cité 24 juin 2020]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-02/reco363\\_gm\\_rbp\\_maj\\_janv\\_2020\\_cd\\_2020\\_01\\_22\\_v0.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-02/reco363_gm_rbp_maj_janv_2020_cd_2020_01_22_v0.pdf)
57. Edgar NR, Saleh D, Miller RA. Recurrent Aphthous Stomatitis: A Review. *J Clin Aesthetic Dermatol.* mars 2017;10(3):26-36.
58. Alli BY, Erinoso OA, Olawuyi AB. Effect of sodium lauryl sulfate on recurrent aphthous stomatitis: A systematic review. *J Oral Pathol Med.* 1 mai 2019;48(5):358-64.
59. Casale M, Moffa A, Vella P, Rinaldi V, Lopez MA, Grimaldi V, et al. Systematic review: the efficacy of topical hyaluronic acid on oral ulcers. *J Biol Regul Homeost Agents.* 27 2017;31(4 Suppl 2):63-9.
60. Cabras M, Carrozzo M, Gambino A, Broccoletti R, Sciascia S, Baldovino S, et al. Value of colchicine as treatment for recurrent oral ulcers: a systematic review. *J Oral Pathol Med Off Publ Int Assoc Oral Pathol Am Acad Oral Pathol.* 13 avr 2020;
61. PubMed Central Full Text PDF [Internet]. [cité 22 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4002348/pdf/jced-6-e168.pdf>
62. Piacentini M, Borghetti RL, Zancanaro de Figueiredo MA, Cherubini K, Gonçalves Salum F. Doxycycline: An option in the treatment of ulcerated oral lesions? *J Clin Pharm Ther.* déc 2019;44(6):838-43.
63. Sharda N, Shashikanth MC, Kant P, Jain M. Levamisole and low-dose prednisolone in the treatment of recurrent aphthous stomatitis. *J Oral Pathol Med Off Publ Int Assoc Oral Pathol Am Acad Oral Pathol.* avr 2014;43(4):309-16.
64. Aquino TM, Jamora MJ. Primary Idiopathic Complex Aphthosis: Diagnosis and Successful Treatment with Montelukast in a 44-Year-Old Filipino Female. *Case Rep Dermatol.* avr 2020;12(1):12-8.
65. ANSM - RECOMMANDATION TEMPORAIRE D'UTILISATION DU MEDICAMENT THALIDOMIDE CELGENE 50 mg, gélule.
66. Yasui K, Kurata T, Yashiro M, Tsuge M, Ohtsuki S, Morishima T. The effect of ascorbate on minor recurrent aphthous stomatitis. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. mars 2010;99(3):442-5.

67. 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 Off J Am Soc Pain Manag Nurses*. juin 2015;16(3):182-7.
68. Han M, Fang H, Li Q-L, Cao Y, Xia R, Zhang Z-H. Effectiveness of Laser Therapy in the Management of Recurrent Aphthous Stomatitis: A Systematic Review. *Scientifica*. 2016;2016:9062430.
69. Amorim Dos Santos J, Normando AGC, de Toledo IP, Melo G, De Luca Canto G, Santos-Silva AR, et al. Laser therapy for recurrent aphthous stomatitis: an overview. *Clin Oral Investig*. janv 2020;24(1):37-45.
70. Najeeb S, Khurshid Z, Zohaib S, Najeeb B, Qasim SB, Zafar MS. Management of recurrent aphthous ulcers using low-level lasers: A systematic review. *Med Kaunas Lith*. 2016;52(5):263-8.
71. Mun MSS, Yap T, Alnuaimi AD, Adams GG, McCullough MJ. Oral candidal carriage in asymptomatic patients. *Aust Dent J*. 2016;61(2):190-5.
72. Quindós G, Gil-Alonso S, Marcos-Arias C, Sevillano E, Mateo E, Jauregizar N, et al. Therapeutic tools for oral candidiasis: Current and new antifungal drugs. *Med Oral Patol Oral Cirugia Bucal*. 1 mars 2019;24(2):e172-80.
73. Fang J, Huang B, Ding Z. Efficacy of antifungal drugs in the treatment of oral candidiasis: A Bayesian network meta-analysis. *J Prosthet Dent*. 10 mars 2020;
74. Lewis M a. O, Williams DW. Diagnosis and management of oral candidosis. *Br Dent J*. 10 nov 2017;223(9):675-81.
75. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Interactions médicamenteuses et cytochromes [Internet]. [cité 22 avr 2020]. Disponible sur: [https://ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses-et-cytochromes/\(offset\)/1](https://ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses-et-cytochromes/(offset)/1)
76. Lyu X, Zhao C, Yan Z-M, Hua H. Efficacy of nystatin for the treatment of oral candidiasis: a systematic review and meta-analysis. *Drug Des Devel Ther*. 2016;10:1161-71.
77. Zhang L-W, Fu J-Y, Hua H, Yan Z-M. Efficacy and safety of miconazole for oral candidiasis: a systematic review and meta-analysis. *Oral Dis*. avr 2016;22(3):185-95.

78. Esfahani AN, Golestannejad Z, Khozeimeh F, Dehghan P, Maheronnaghsh M, Zarei Z. Antifungal effect of Atorvastatin against *Candida* species in comparison to Fluconazole and Nystatin. *Med Pharm Rep.* oct 2019;92(4):368-73.
79. Afroozi B, Zomorodian K, Lavaee F, Zare Shahrabadi Z, Mardani M. Comparison of the efficacy of indocyanine green-mediated photodynamic therapy and nystatin therapy in treatment of denture stomatitis. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* sept 2019;27:193-7.
80. Bassiri-Jahromi S, Pourshafie MR, Mirabzade Ardakani E, Ehsani AH, Doostkam A, Katirae F, et al. In Vivo Comparative Evaluation of the Pomegranate (*Punica granatum*) Peel Extract as an Alternative Agent to Nystatin against Oral Candidiasis. *Iran J Med Sci.* mai 2018;43(3):296-304.
81. Mukherjee PK, Chen H, Patton LL, Evans S, Lee A, Kumwenda J, et al. Topical gentian violet compared with nystatin oral suspension for the treatment of oropharyngeal candidiasis in HIV-1-infected participants. *AIDS Lond Engl.* 02 2017;31(1):81-8.
82. Janeth Rimachi Hidalgo K, Cabrini Carmello J, Carolina Jordão C, Aboud Barbugli P, de Sousa Costa CA, Mima EG de O, et al. Antimicrobial Photodynamic Therapy in Combination with Nystatin in the Treatment of Experimental Oral Candidiasis Induced by *Candida albicans* Resistant to Fluconazole. *Pharm Basel Switz.* 18 2019;12(3).
83. Pemberton MN. Morbidity and mortality associated with the interaction of miconazole oral gel and warfarin. *Br Dent J.* 27 2018;225(2):129-32.
84. Martín-Pérez M, Gaist D, de Abajo FJ, Rodríguez LAG. Population Impact of Drug Interactions with Warfarin: A Real-World Data Approach. *Thromb Haemost.* 2018;118(3):461-70.
85. Hellfritsch M, Pottegård A, Pedersen AJT, Burghle A, Mouaanaki F, Hallas J, et al. Topical Antimycotics for Oral Candidiasis in Warfarin Users. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2017;120(4):368-72.
86. Lavaee F, Motaghi D, Jassbi AR, Jafarian H, Ghasemi F, Badiie P. Antifungal effect of the bark and root extracts of *Punica granatum* on oral *Candida* isolates. *Curr Med Mycol.* déc 2018;4(4):20-4.
87. Silva DR, Rosalen PL, Freires IA, Sardi J de CO, Lima RF, Lazarini JG, et al. *Anadenanthera Colubrina* vell Brenan: anti-*Candida* and antibiofilm activities, toxicity and therapeutical action. *Braz Oral Res.* 2019;33:e023.

88. Serra E, Hidalgo-Bastida LA, Verran J, Williams D, Malic S. Antifungal Activity of Commercial Essential Oils and Biocides against *Candida Albicans*. *Pathog Basel Switz*. 25 janv 2018;7(1).
89. Crimi S, Fiorillo L, Bianchi A, D'Amico C, Amoroso G, Gorassini F, et al. Herpes Virus, Oral Clinical Signs and QoL: Systematic Review of Recent Data. *Viruses*. 21 mai 2019;11(5).
90. Chen F, Xu H, Liu J, Cui Y, Luo X, Zhou Y, et al. Efficacy and safety of nucleoside antiviral drugs for treatment of recurrent herpes labialis: a systematic review and meta-analysis. *J Oral Pathol Med Off Publ Int Assoc Oral Pathol Am Acad Oral Pathol*. sept 2017;46(8):561-8.
91. Bieber T, Chosidow O, Bodsworth N, Tyring S, Hercogova J, Bloch M, et al. Efficacy and safety of aciclovir mucoadhesive buccal tablet in immunocompetent patients with labial herpes (LIP Trial): a double-blind, placebo-controlled, self-initiated trial. *J Drugs Dermatol JDD*. juill 2014;13(7):791-8.
92. Rosa MI da, Souza SL, Farias BF de, Pires PDS, Dondossola ER, dos Reis MEF. Efficacy of Topical 5% Acyclovir-1% Hydrocortisone Cream (ME-609) for Treatment of Herpes Labialis: a systematic review. *An Acad Bras Cienc*. août 2015;87(2 Suppl):1415-20.
93. Brignardello-Petersen R. Treatment of lesions associated with herpes labialis with low level laser therapy may result in a decrease of pain and recovery time compared with acyclovir. *J Am Dent Assoc* 1939. 2017;148(10):e153.
94. Al-Maweri SA, Kalakonda B, AlAizari NA, Al-Soneidar WA, Ashraf S, Abdulrab S, et al. Efficacy of low-level laser therapy in management of recurrent herpes labialis: a systematic review. *Lasers Med Sci*. sept 2018;33(7):1423-30.
95. Lotufo MA, Tempestini Horliana ACR, Santana T, de Queiroz AC, Gomes AO, Motta LJ, et al. Efficacy of photodynamic therapy on the treatment of herpes labialis: A systematic review. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. mars 2020;29:101536.
96. La Selva A, Negreiros RM, Bezerra DT, Rosa EP, Pavesi VCS, Navarro RS, et al. Treatment of herpes labialis by photodynamic therapy: Study protocol clinical trial (SPIRIT compliant). *Medicine (Baltimore)*. mars 2020;99(12):e19500.
97. Palli MA, McTavish H, Kimball A, Horn TD. Immunotherapy of Recurrent Herpes Labialis With Squaric Acid. *JAMA Dermatol*. août 2017;153(8):828-9.

98. Arenberger P, Arenbergerova M, Hladíková M, Holcova S, Ottillinger B. Comparative Study with a Lip Balm Containing 0.5% Propolis Special Extract GH 2002 versus 5% Aciclovir Cream in Patients with Herpes Labialis in the Papular/Erythematous Stage: A Single-blind, Randomized, Two-arm Study. *Curr Ther Res Clin Exp*. 2018;88:1-7.
99. Jautová J, Zelenková H, Drotarová K, Nejdková A, Grünwaldová B, Hladíková M. Lip creams with propolis special extract GH 2002 0.5% versus aciclovir 5.0% for herpes labialis (vesicular stage): Randomized, controlled double-blind study. *Wien Med Wochenschr* 1946. mai 2019;169(7-8):193-201.
100. Polansky H, Javaherian A, Itzkovitz E. Clinical Trial of Herbal Treatment Gene-Eden-VIR/Novirin in Oral Herpes. *J Evid-Based Integr Med*. déc 2018;23:2515690X18806269.
101. Cheng C-Q, Xu H, Liu L, Wang R-N, Liu Y-T, Li J, et al. Efficacy and safety of pilocarpine for radiation-induced xerostomia in patients with head and neck cancer: A systematic review and meta-analysis. *J Am Dent Assoc* 1939. avr 2016;147(4):236-43.
102. Cifuentes M, Del Barrio-Díaz P, Vera-Kellet C. Pilocarpine and artificial saliva for the treatment of xerostomia and xerophthalmia in Sjögren syndrome: a double-blind randomized controlled trial. *Br J Dermatol*. 2018;179(5):1056-61.
103. Spanemberg J-C, Segura-Egea J-J, Rodríguez-de Rivera-Campillo E, Jané-Salas E, Salum F-G, López-López J. Low-level laser therapy in patients with Burning Mouth Syndrome: A double-blind, randomized, controlled clinical trial. *J Clin Exp Dent*. févr 2019;11(2):e162-9.
104. Ma SJ, Rivers CI, Serra LM, Singh AK. Long-term outcomes of interventions for radiation-induced xerostomia: A review. *World J Clin Oncol*. 10 janv 2019;10(1):1-13.
105. HAS - Commission de la transparence - Sulfarlem [Internet]. [cité 15 mai 2020]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-04/sulfarlem\\_-\\_ct-\\_9368.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-04/sulfarlem_-_ct-_9368.pdf)
106. Chiang C-P, Yu-Fong Chang J, Wang Y-P, Wu Y-H, Lu S-Y, Sun A. Oral lichen planus - Differential diagnoses, serum autoantibodies, hematinic deficiencies, and management. *J Formos Med Assoc Taiwan Yi Zhi*. sept 2018;117(9):756-65.
107. Suresh SS, Chokshi K, Desai S, Malu R, Chokshi A. Medical Management of Oral Lichen Planus: A Systematic Review. *J Clin Diagn Res JCDR*. févr 2016;10(2):ZE10-5.

108. Shetty RR, Burde KN, Guttal KS. The Efficacy of Topical Hyaluronic Acid 0.2% in the Management of Symptomatic Oral Lichen Planus. *J Clin Diagn Res JCDR*. janv 2016;10(1):ZC46-50.
109. Arduino PG, Campolongo MG, Sciannameo V, Conrotto D, Gambino A, Cabras M, et al. Randomized, placebo-controlled, double-blind trial of clobetasol propionate 0.05% in the treatment of oral lichen planus. *Oral Dis*. juill 2018;24(5):772-7.
110. Sun S-L, Liu J-J, Zhong B, Wang J-K, Jin X, Xu H, et al. Topical calcineurin inhibitors in the treatment of oral lichen planus: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*. déc 2019;181(6):1166-76.
111. Kiyani A, Sohail K, Saeed MHB. Efficacy of 0.1% tacrolimus in long-term management of erosive lichen planus. *J Dermatol Treat*. 8 août 2019;1-16.
112. Ezzatt OM, Helmy IM. Topical pimecrolimus versus betamethasone for oral lichen planus: a randomized clinical trial. *Clin Oral Investig*. févr 2019;23(2):947-56.
113. Singh AR, Rai A, Aftab M, Jain S, Singh M. Efficacy of steroidal vs non-steroidal agents in oral lichen planus: a randomised, open-label study. *J Laryngol Otol*. janv 2017;131(1):69-76.
114. Lodi G, Manfredi M, Mercadante V, Murphy R, Carrozzo M. Interventions for treating oral lichen planus: corticosteroid therapies. *Cochrane Database Syst Rev*. 28 2020;2:CD001168.
115. Kunz M, Urosevic-Maiwald M, Goldinger SM, Frauchiger AL, Dreier J, Belloni B, et al. Efficacy and safety of oral alitretinoin in severe oral lichen planus--results of a prospective pilot study. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. févr 2016;30(2):293-8.
116. Kisely S, Forbes M, Sawyer E, Black E, Lalloo R. A systematic review of randomized trials for the treatment of burning mouth syndrome. *J Psychosom Res*. 2016;86:39-46.
117. Palacios-Sánchez B, Moreno-López L-A, Cerero-Lapiedra R, Llamas-Martínez S, Esparza-Gómez G. Alpha lipoic acid efficacy in burning mouth syndrome. A controlled clinical trial. *Med Oral Patol Oral Cirugia Bucal*. 1 juill 2015;20(4):e435-440.
118. Cui Y, Xu H, Chen FM, Liu JL, Jiang L, Zhou Y, et al. Efficacy evaluation of clonazepam for symptom remission in burning mouth syndrome: a meta-analysis. *Oral Dis*. sept 2016;22(6):503-11.

119. Jørgensen MR, Pedersen AML. Analgesic effect of topical oral capsaicin gel in burning mouth syndrome. *Acta Odontol Scand.* mars 2017;75(2):130-6.
120. Martin WJJM, Forouzanfar T. The efficacy of anticonvulsants on orofacial pain: a systematic review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* mai 2011;111(5):627-33.
121. López-D'alessandro E, Escovich L. Combination of alpha lipoic acid and gabapentin, its efficacy in the treatment of Burning Mouth Syndrome: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Med Oral Patol Oral Cirugia Bucal.* 1 août 2011;16(5):e635-640.
122. Feller L, Fourie J, Bouckaert M, Khammissa RAG, Ballyram R, Lemmer J. Burning Mouth Syndrome: Aetiopathogenesis and Principles of Management. *Pain Res Manag* [Internet]. 2017 [cité 13 déc 2019];2017. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5664327/>
123. Patton LL, Siegel MA, Benoliel R, De Laat A. Management of burning mouth syndrome: systematic review and management recommendations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* mars 2007;103 Suppl:S39.e1-13.
124. Kaczurkin AN, Foa EB. Cognitive-behavioral therapy for anxiety disorders: an update on the empirical evidence. *Dialogues Clin Neurosci.* sept 2015;17(3):337-46.
125. Takenoshita M, Sato T, Kato Y, Katagiri A, Yoshikawa T, Sato Y, et al. Psychiatric diagnoses in patients with burning mouth syndrome and atypical odontalgia referred from psychiatric to dental facilities. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 13 oct 2010;6:699-705.
126. Le Bris V, Chastaing M, Schollhammer M, Brenaut E, Misery L. Usefulness of Psychiatric Intervention in a Joint Consultation for the Treatment of Burning Mouth Syndrome: A Monocentric Retrospective Study. *Acta Derm Venereol.* 1 juill 2019;99(9):813-7.
127. Kim M-J, Kim J, Kho H-S. Comparison of clinical characteristics between burning mouth syndrome patients with bilateral and unilateral symptoms. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 21 juin 2019;
128. Arbabi-Kalati F, Bakhshani N-M, Rasti M. Evaluation of the efficacy of low-level laser in improving the symptoms of burning mouth syndrome. *J Clin Exp Dent.* oct 2015;7(4):e524-527.

129. Bardellini E, Amadori F, Conti G, Majorana A. Efficacy of the photobiomodulation therapy in the treatment of the burning mouth syndrome. *Med Oral Patol Oral Cirugia Bucal*. 1 nov 2019;24(6):e787-91.
130. Saraceno R, Lorè B, Pavlidis A, Karaïskou M, Arcuri C, Chimenti S, et al. Cyclosporine: a novel therapeutic approach for Burning Mouth Syndrome. *G Ital Dermatol E Venereol Organo Uff Soc Ital Dermatol E Sifilogr*. oct 2016;151(5):480-4.
131. Jurisic Kvesic A, Zavoreo I, Basic Kes V, Vucicevic Boras V, Ciliga D, Gabric D, et al. The effectiveness of acupuncture versus clonazepam in patients with burning mouth syndrome. *Acupunct Med J Br Med Acupunct Soc*. août 2015;33(4):289-92.
132. Umezaki Y, Badran BW, DeVries WH, Moss J, Gonzales T, George MS. The Efficacy of Daily Prefrontal Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) for Burning Mouth Syndrome (BMS): A Randomized Controlled Single-blind Study. *Brain Stimulat*. avr 2016;9(2):234-42.
133. Herrero Babiloni A, Guay S, Nixdorf DR, de Beaumont L, Lavigne G. Non-invasive brain stimulation in chronic orofacial pain: a systematic review. *J Pain Res*. 2018;11:1445-57.
134. VIDAL - NEORAL 100 mg/ml sol buv - Mises en garde et précautions d'emploi [Internet]. [cité 20 mai 2020]. Disponible sur: [https://www.vidal.fr/Medicament/neoral\\_100\\_mg\\_ml\\_sol\\_buv-11606-mises\\_en\\_garde\\_et\\_precautions\\_d\\_emploi.htm](https://www.vidal.fr/Medicament/neoral_100_mg_ml_sol_buv-11606-mises_en_garde_et_precautions_d_emploi.htm)
135. VIDAL - PROTOPIC 0,1 % pom - Effets indésirables [Internet]. [cité 20 mai 2020]. Disponible sur: [https://www.vidal.fr/Medicament/protopic-19560-effets\\_indesirables.htm](https://www.vidal.fr/Medicament/protopic-19560-effets_indesirables.htm)



## 8 ANNEXES

### 8.1 Evaluations AGREE II

Evaluation AGREE II	Management of acute Dental problems - Scottish Dental Clinical Effectivness Programme	The Saskatchewan Drug Information Service	OnMédit	IDSA	HAS
1. Le ou les objectifs de la RPC sont décrits explicitement	7/7	7/7	1/7	7/7	7/7
2. La ou les questions de Santé couvertes par la RPC sont décrites explicitement	7/7	7/7	6/7	7/7	7/7
3. La population à laquelle la RPC doit s'appliquer est décrite explicitement	7/7	6/7	2/7	6/7	6/7
<b>Score AGREE II</b>	<b>100%</b>	<b>94,4%%</b>	<b>33%</b>	<b>94,4%</b>	<b>94,4%</b>
4. Le groupe ayant élaboré la RPC inclut des représentants de tous les groupes professionnels concernés.	6/7	3/7	5/7	5/7	7/7
5. Les opinions et les préférences	3/7	1/7	1/7	1/7	6/7

de la population cible (patients, public, etc.) ont été identifiées.					
6. Les utilisateurs cibles de la RPC sont clairement définis.	7/7	7/7	6/7	4/7	6/7
<b>Score AGREE II</b>	<b>72,2%</b>	<b>44,4%</b>	<b>50%</b>	<b>38,8%</b>	<b>88,8%</b>
7. Des méthodes systématiques ont été utilisées pour rechercher les preuves scientifiques.	7/7	7/7	1/7	7/7	7/7
8. Les critères de sélection des preuves sont clairement décrits.	7/7	1/7	1/7	7/7	6/7
9. Les forces et les limites des preuves scientifiques sont clairement définies.	3/7	1/7	1/7	5/7	7/7
10. Les méthodes utilisées pour formuler les recommandations sont clairement décrites.	6/7	1/7	1/7	4/7	5/7
11. Les bénéfices, les effets secondaires et les risques en terme de santé ont été pris en considération dans la formulation des recommandations.	2/7	4/7	3/7	4/7	4/7
12. Il y a un lien explicite entre les recommandations et les preuves scientifiques sur lesquelles elles reposent.	5/7	3/7	2/7	6/7	1/7
13. La RPC a été revue par des	6/7	6/7	6/7	7/7	7/7

experts externes avant sa publication.					
14. Une procédure d'actualisation de la RPC est décrite.	5/7	3/7	2/7	7/7	3/7
<b>Score AGREE II</b>	<b>68,7%</b>	<b>37,5%</b>	<b>18,7%</b>	<b>81,2%</b>	<b>66,6%</b>
15. Les recommandations sont précises et sans ambiguïté.	5/7	7/7	7/7	7/7	6/7
16. Les différentes options de prise en charge de l'état ou du problème de santé sont clairement présentées.	6/7	7/7	4/7	7/7	6/7
17. Les recommandations clés sont facilement identifiables.	6/7	7/7	7/7	7/7	5/7
<b>Score AGREE II</b>	<b>77,7%</b>	<b>100%</b>	<b>83,3%</b>	<b>100%</b>	<b>77,7%</b>
18. La RPC décrit les éléments facilitant son application et les obstacles.	4/7	1/7	3/7	1/7	1/7
19. La RPC offre des conseils et/ou des outils sur les façons de mettre les recommandations en pratique.	2/7	1/7	1/7	6/7	6/7
20. Les répercussions potentielles de l'application des recommandations sur les ressources ont été examinés.	1/7	1/7	2/7	1/7	1/7
21. La RPC propose des critères de suivi et de vérification.	2/7	6/7	1/7	2/7	2/7
<b>Score AGREE II</b>	<b>20,8%</b>	<b>20,8%</b>	<b>12,5%%</b>	<b>25%</b>	<b>25%</b>

22. Le point de vue des organismes de financement n'ont pas influencé le contenu de la RPC.	4/7	1/7	7/7	6/7	3/7
23. Les intérêts divergents des membres du groupe ayant élaboré la RPC ont été pris en charge et documentés.	3/7	1/7	7/7	6/7	5/7
<b>Score AGREE II</b>	<b>41,6%</b>	<b>0%</b>	<b>100%</b>	<b>83,3%</b>	<b>50%</b>
Score moyen	111/161	89/161	77/161	120/161	114/161
Evaluation générale	4-5/7	4/7	4/7	6/7	5/7
Recommandation recommandée ? Oui / Oui avec modifications/ Non	Oui avec modifications	Oui avec modifications	Oui avec modifications	Oui avec modifications	Oui avec modifications
Evaluation AGRRE II	EULAR	The Britsih Society	EDF		
1. Le ou les objectifs de la RPC sont décrits explicitement	7/7	5/7	7/7		
2. La ou les questions de Santé couvertes par la RPC sont décrites explicitement	7/7	7/7	7/7		
3. La population à laquelle la RPC doit s'appliquer est décrite explicitement	7/7	1/7	1/7		
<b>Score AGREE II</b>	<b>100%</b>	<b>55,5%</b>	<b>66,7%</b>		
4. Le groupe ayant élaboré la RPC inclut des représentants de tous les	7/7	3/7	4/7		

groupes professionnels concernés.					
5. Les opinions et les préférences de la population cible (patients, public, etc.) ont été identifiées.	7/7	1/7	1/7		
6. Les utilisateurs cibles de la RPC sont clairement définis.	7/7	7/7	7/7		
<b>Score AGREE II</b>	<b>100%</b>	<b>61,1%</b>	<b>61,1%</b>		
7. Des méthodes systématiques ont été utilisées pour rechercher les preuves scientifiques.	7/7	1/7	6/7		
8. Les critères de sélection des preuves sont clairement décrits.	6/7	1/7	1/7		
9. Les forces et les limites des preuves scientifiques sont clairement définies.	5/7	1/7	5/7		
10. Les méthodes utilisées pour formuler les recommandations sont clairement décrites.	7/7	1/7	6/7		
11. Les bénéfices, les effets secondaires et les risques en terme de santé ont été pris en considération dans la formulation des recommandations.	4/7	1/7	4/7		
12. Il y a un lien explicite entre les recommandations et les preuves scientifiques sur lesquelles elles	6/7	5/7	5/7		

reposit.					
13. La RPC a été revue par des experts externes avant sa publication.	7/7	1/7	6/7		
14. Une procédure d'actualisation de la RPC est décrite.	1/7	1/7	2/7		
<b>Score AGREE II</b>	<b>72,9%%</b>	<b>8,3%</b>	<b>72,9%</b>		
15. Les recommandations sont précises et sans ambiguïté.	7/7	6/7	6/7		
16. Les différentes options de prise en charge de l'état ou du problème de santé sont clairement présentées.	7/7	6/7	5/7		
17. Les recommandations clés sont facilement identifiables.	7/7	1/7	6/7		
<b>Score AGREE II</b>	<b>100%</b>	<b>55,5%</b>	<b>94,4%</b>		
18. La RPC décrit les éléments facilitant son application et les obstacles.	2/7	1/7	1/7		
19. La RPC offre des conseils et/ou des outils sur les façons de mettre les recommandations en pratique.	4/7	4/7	6/7		
20. Les répercussions potentielles de l'application des recommandations sur les ressources ont été examinés.	4/7	1/7	1/7		
21. La RPC propose des critères de	1/7	7/7	1/7		

suivi et de vérification.					
<b>Score AGREE II</b>	<b>29,1%</b>	<b>45,8%</b>	<b>2%</b>		
22. Le point de vue des organismes de financement n'ont pas influencé le contenu de la RPC.	5/7	1/7	4/7		
23. Les intérêts divergents des membres du groupe ayant élaboré la RPC ont été pris en charge et documentés.	5/7	1/7	5/7		
<b>Score AGREE II</b>	<b>66,6%</b>	<b>0%</b>	<b>75%</b>		
Score moyen	127/161	66/161	97/161		
Evaluation générale	6/7	2/7	4/7		
Recommandation recommandée ? Oui / Oui avec modifications/ Non	Oui	Non	Oui avec modification s		

## 8.2 Principaux cytochromes (CYP), principes actifs à marge thérapeutique étroite et métabolisés par ces CYP, inhibiteurs et inducteurs.

CYP	Principes actifs (substrats)	Inhibiteurs	Inducteurs
1A2	clozapine* ropirinole méthadone* théophylline* caféine	fluvoxamine énoxacine, ciprofloxacine	Induction du CYP1A2 : tabac
2C8	paclitaxel répaglinide	gemfibrozil clopidogrel triméthoprim	
2C9	antivitamines K* (warfarine, acénocoumarol, fluindione)	<b>miconazole</b>	
2C19	phénytoïne* diazépam	<b>voriconazole</b> ticlopidine	
2D6	tamoxifène <i>métoprolol dans l'insuffisance cardiaque</i> <i>flécaïnide, propafénone</i>	fluoxétine, paroxétine divers (bupropion quinidine, terbinafine, cinacalcet)	Induction des CYP 2C/3A (CYP2D6 non inductible) : millepertuis anticonvulsivants (carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, oxcarbazépine...) anti-infectieux
3A4	rivaroxaban, apixaban inhibiteurs de la tyrosine kynase pimozide <b>immunosuppresseurs*</b> <b>(ciclosporine, tacrolimus,</b>	inhibiteurs de protéases boostés par ritonavir cobicistat <b>antifongiques</b>	



	sirolimus, everolimus, temsirolimus) IPDE5 (sildénafil, tadalafil, vardénafil) ergotamine, <i>dihydroergotamine</i> amiodarone, disopyramide midazolam, alprazolam, zolpidem, zopiclone simvastatine, atorvastatine vinca-alcaloïdes cytotoxiques, ifosfamide	<b>azolés</b> <b>(kétoconazole,</b> <b>itraconazole,</b> <b>fluconazole,</b> <b>posaconazole)</b> macrolides (érythromycine, clarithromycine, télithromycine, josamycine) amiodarone diltiazem, vérapamil pamplemousse (jus ou fruit)	(rifampicine, rifabutine, éfavirenz, névirapine, <i>griséofulvine</i> )
--	---	---	--

## 8.3 Suivi et précautions d'emploi

### 8.3.1 Corticoïdes

Dans les traitements au long cours par corticostéroïdes, un bilan préalable est nécessaire à la recherche d'affections susceptibles de décompenser sous corticoïdes.

Examens cliniques	Biologie
Poids	Hémogramme
Pression artérielle	Ionogramme sanguin
Recherche de foyers infectieux	Uroculture
ECG	Bilan lipidique
IDR à la tuberculine	EPS si séjour récent ou patient originaire d'une région tropicale)
Radiographie pulmonaire	
Ostéodensitométrie	

Bilan préalable à une corticothérapie au long cours - Collège des enseignants de rhumatologie.

Un traitement par corticoïdes faibles doses au long court devra être accompagné de mesures hygiéno-diététiques : restriction des sucres d'absorption rapide ; limitation des apports sodés ; régime enrichi en laitages et protides ; activité physique régulière ; apport calcique suffisant associé à de la vitamine D (800 UI par jour), complété par un bisphosphonate chez les sujets à risque, nécessitant une corticothérapie prolongée supérieure à 3 mois par voie générale et à dose supérieure à 7,5 mg par jour d'équivalent prednisone en prévention de la déperdition osseuse ; correction des autres facteurs de risque éventuels (dyslipidémie, hypertension artérielle, hyperglycémie) et arrêt du tabagisme en prévention de l'athérosclérose

L'EULAR (ligue européenne contre le rhumatisme) recommande pour une corticothérapie au long court une surveillance du poids, de la tension artérielle, des œdèmes périphériques, des signes cliniques d'insuffisance cardiaque, du profil

lipidique, de la glycémie et ou de la glycosurie, de la pression intraoculaire. Cette surveillance doit être fonction du risque individuel, de la dose journalière et de la dose cumulée.

Une fois la maladie contrôlée, l'arrêt du traitement doit se faire de manière progressive car au-delà de 10 mg par jour d'équivalent prednisone ou en cas de traitement prolongé (au-delà de 3 semaines), la freination existe et il y a un risque d'insuffisance surrénalienne en cas d'arrêt brutal. . Si la dose initiale était moyenne ou forte, la décroissance peut se faire par paliers de 2,5-5 mg par jour (ou 10 % de la posologie antérieure) toutes les 2 ou 3 semaines environ. À partir de 10 mg par jour, le sevrage sera plus prudent (1 mg par jour par paliers mensuels). En deçà d'environ 7,5 mg par jour d'équivalent prednisone, il existe un risque potentiel d'insuffisance surrénalienne. Dans ce cas, il est possible de réaliser un test au Synacthène®. Si la réponse est positive, la décroissance peut être poursuivie. Sinon, une opothérapie substitutive par l'hydrocortisone peut être proposée, qui fera également l'objet de tentatives prudentes de sevrage ultérieurement.

### **8.3.2 Les inhibiteurs de la calcineurine**

Les inhibiteurs de la calcineurine sont des immunosuppresseurs utilisés dans certaines maladies auto immunes et après greffe de moelle osseuse. Prescrits en systémique, ils diminuent le taux de lymphocytes T. Ils augmentent le risque de développer des lymphomes et d'autres cancers en particulier cutanés (déconseillée chez les patients traités pour un psoriasis ou une dermatite atopique, expliquer au patient de ne pas s'exposer aux UV). L'augmentation du risque semble liée au degré et à la durée de l'immunosuppression. Le risque d'infections bactériennes, fongiques, virales et parasitaires dues à des agents opportunistes augmente.

Ils nécessitent un suivi incluant un examen clinique complet et régulier avec la mesure de la pression artérielle et le contrôle des paramètres de tolérance biologiques.

Les principaux effets indésirables sont la toxicité rénale, l'hypertension artérielle, l'hypertrophie gingivale, l'hirsutisme et les tremblements. Ils peuvent provoquer une augmentation de la bilirubinémie et des enzymes hépatiques de façon dose-

dépendante. Une surveillance rapprochée des fonctions rénales et hépatiques sont donc nécessaires.

Ils ne doivent pas être utilisés pendant la grossesse et l'allaitement.

La ciclosporine en suspension buvable (134) est soumise à une prescription hospitalière initiale d'une durée de 6 mois. Son utilisation dans la prise en charge du lichen plan buccal se fait hors AMM. On ne rapporte pas d'effets systémiques dans la prescription en bains de bouche mais les études sont très peu nombreuses. Ce mode d'utilisation n'est pas mentionné dans le Vidal.

Le tacrolimus topique (135) a sa prescription réservée aux dermatologues et aux pédiatres et se prescrit hors AMM dans le cadre du lichen plan buccal. Les données cliniques ont montré qu'après application cutanée de tacrolimus l'exposition systémique est faible et, lorsqu'elle est mesurable, transitoire.

Ne pas utiliser si effraction de la barrière cutanée en raison du risque de passage systémique.

Le risque à long terme de l'utilisation topique du tacrolimus de développer un cancer cutané est inconnu.

Des cas d'affections malignes, comprenant des lymphomes cutanés (à savoir des lymphomes cutanés à cellules T) et autres types de lymphomes et des cancers cutanés ont été rapportés. Ne pas utiliser chez des patients ayant déjà un traitement immunosuppresseurs.

Chez les patients ayant une dermatite atopique traitée par tacrolimus topique, il n'a pas été mis en évidence de taux sanguins significatifs de tacrolimus.

Surveiller les adénopathies

Les effets indésirables fréquents rapportés en application cutanée sont les infections locales, les paresthésies et dysesthésies, un prurit.