



<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

Creative commons : Paternité - Pas d'Utilisation Commerciale -
Pas de Modification 2.0 France (CC BY-NC-ND 2.0)



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr>

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD-LYON 1
U.F.R. D'ODONTOLOGIE

Année 2017

THESE N°LYO1D72

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE
Présentée et soutenue publiquement le 22 décembre 2017

Par
Audrey DOUSTEYSSIER

Née le 02/08/1993 à Firminy (42)

LA STOMATITE APHTEUSE RECIDIVANTE

JURY

Madame la Professeure Brigitte GROSGOGEAT

Madame la Docteure Kerstin GRITSCH

Monsieur le Docteur Cyril VILLAT

Madame la Docteure Nina ATTIK

Présidente

Directrice de thèse

Assesseur

Assesseur

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON I

Président de l'Université	M. le Professeur F. FLEURY
Président du Conseil Académique	M. le Professeur H. BEN HADID
Vice-Président du Conseil d'Administration	M. le Professeur D. REVEL
Vice-Président de la Commission Recherche du Conseil Académique	M. F. VALLEE
Vice-Président de la Commission Formation Vie Universitaire du Conseil Académique	M. le Professeur P. CHEVALIER

SECTEUR SANTE

Faculté de Médecine Lyon Est	Directeur : M. le Professeur G. RODE
Faculté de Médecine et Maïeutique Lyon-Sud Charles Mérieux	Directeur : Mme la Professeure C. BURILLON
Faculté d'Odontologie	Directeur : M. le Professeur D. BOURGEOIS
Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques	Directrice : Mme la Professeure C. VINCIGUERRA
Institut des Sciences et Techniques de la Réadaptation	Directeur : M. X. PERROT, Maître de Conférences
Département de Formation et Centre de Recherche en Biologie Humaine	Directrice : Mme la Professeure A.M. SCHOTT

SECTEUR SCIENCES ET TECHNOLOGIES

Faculté des Sciences et Technologies	Directeur : M. F. DE MARCHI, Maître de Conférences
UFR des Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives	Directeur : M. Y. VANPOULLE, Professeur Agrégé
Institut Universitaire de Technologie Lyon 1	Directeur : M. le Professeur C. VITON
Ecole Polytechnique Universitaire de l'Université Lyon 1	Directeur : M. E. PERRIN
Institut de Science Financière et d'Assurances	Directeur : M. N. LEBOISNE, Maître de Conférences
Ecole Supérieure du Professorat et de l'Education (ESPE)	Directeur : M. le Professeur A. MOUGNIOTTE
Observatoire de Lyon	Directrice : Mme la Professeure I. DANIEL
Ecole Supérieure de Chimie Physique Electronique	Directeur : M. G. PIGNAULT

FACULTE D'ODONTOLOGIE DE LYON

Doyen : M. Denis BOURGEOIS, Professeur des Universités
Vice-Doyen : Mme Dominique SEUX, Professeure des Universités
Vice-Doyen : M. Stéphane VIENNOT, Maître de Conférences
Vice-Doyen : Mlle DARNE Juliette

SOUS-SECTION 56-01 :

PEDODONTIE

Professeur des Universités :
Maître de Conférences :
Maître de Conférences Associée

M. Jean-Jacques MORRIER
M. Jean-Pierre DUPREZ
Mme Christine KHOURY

SOUS-SECTION 56-02 :

ORTHOPEDIE DENTO-FACIALE

Maîtres de Conférences :

Mme Sarah GEBEILE-CHAUTY, Mme Claire PERNIER,

SOUS-SECTION 56-03 :

PREVENTION - EPIDEMIOLOGIE ECONOMIE DE LA SANTE - ODONTOLOGIE LEGALE

Professeur des Universités
Maître de Conférences

M. Denis BOURGEOIS
M. Bruno COMTE

SOUS-SECTION 57-01 :

PARODONTOLOGIE

Maîtres de Conférences :
Maître de Conférences Associée

Mme Kerstin GRITSCH, M. Philippe RODIER,
Mme Nina ATTIK

SOUS-SECTION 57-02 :

CHIRURGIE BUCCALE - PATHOLOGIE ET THERAPEUTIQUE ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION

Maîtres de Conférences :

Mme Anne-Gaëlle CHAUX-BODARD, M. Thomas FORTIN,
M. Arnaud LAFON

SOUS-SECTION 57-03 :

SCIENCES BIOLOGIQUES

Professeur des Universités :
Maîtres de Conférences :

M. J. Christophe FARGES
Mme Béatrice THIVICHON-PRINCE, M. François VIRARD

SOUS-SECTION 58-01 :

ODONTOLOGIE CONSERVATRICE - ENDODONTIE

Professeurs des Universités :
Maîtres de Conférences :

M. Pierre FARGE, M. Jean-Christophe MAURIN, Mme Dominique SEUX
M. Thierry SELLI, M. Cyril VILLAT

SOUS-SECTION 58-02 :

PROTHESE

Professeurs des Universités :
Maîtres de Conférences :
Maîtres de Conférences Associés

M. Guillaume MALQUARTI, Mme Catherine MILLET
M. Maxime DUCRET M. Christophe JEANNIN, M. Renaud NOHARET,
M. Gilbert VIGUIE, M. Stéphane VIENNOT
M. Hazem ABOUELLEIL,

SOUS-SECTION 58-03 :

SCIENCES ANATOMIQUES ET PHYSIOLOGIQUES OCCLUSODONTIQUES, BIOMATERIAUX, BIOPHYSIQUE, RADIOLOGIE

Professeurs des Universités :
Maîtres de Conférences :

Mme Brigitte GROSGOGEAT, M. Olivier ROBIN
M. Patrick EXBRAYAT, Mme Sophie VEYRE-GOULET

SECTION 87 :

Maître de Conférences

SCIENCES BIOLOGIQUES FONDAMENTALES ET CLINIQUES

Mme Florence CARROUEL

A notre Présidente du Jury,

Madame la Professeure Brigitte GROSGOGÉAT/BALAYRE

Professeure des Universités à l'UFR d'Odontologie de Lyon

Praticien-Hospitalier

Docteur en Chirurgie Dentaire

Docteur de l'Université Lyon I

Habilitée à Diriger des Recherches

*Nous vous sommes très reconnaissantes de l'honneur
que vous nous faites en acceptant la présidence de ce
jury.*

*Veillez trouver ici le témoignage de notre gratitude et de
notre profond respect.*

A notre Directrice de Thèse,

Madame la Docteure Kerstin GRITSCH

Maître de Conférences à l'UFR d'Odontologie de Lyon

Praticien-Hospitalier

Docteur en Chirurgie Dentaire

Docteur de l'Université Lyon I

*Nous vous remercions de l'honneur que vous nous avez
fait en acceptant la direction de cette thèse.*

*Nous vous remercions pour votre gentillesse, votre
patience et votre disponibilité tout au long de ce travail.*

*Nous souhaitons vous exprimer notre sincère gratitude
pour la qualité de vos enseignements, tant sur le plan
théorique que clinique pendant toute la durée de nos
études.*

*Nous espérons que vous trouverez dans ce travail le
témoignage de notre reconnaissance, de toute notre
estime, et de notre profond respect.*

A nos Juges,

Monsieur le Docteur Cyril VILLAT

Maître de Conférences à l'UFR d'Odontologie de Lyon

Praticien-Hospitalier

Docteur en Chirurgie Dentaire

Ancien Interne en Odontologie

Docteur de l'Ecole Centrale Paris

*Nous sommes ravie et honorée de vous compter parmi
nos Juges.*

*Nous souhaitons vous en remercier, ainsi que pour vos
qualités humaines et votre gentillesse durant ces années
de clinique.*

*Veillez trouver ici le témoignage de notre profond
respect.*

Madame la Docteure Nina ATTIK

Maître de Conférences Associée à l'UFR d'Odontologie de Lyon

Docteur de l'Université Henri Poincaré de Nancy

Doctorat européen en Toxicologie

*Vous nous faites l'honneur de siéger à notre Jury de
Thèse, cela nous touche réellement.*

*Que ce travail soit l'occasion de vous montrer notre
profonde gratitude et notre sincère reconnaissance.*

Table des matières

Introduction.....	9
I. Partie bibliographique.....	10
I.1 Epidémiologie et étiologie.....	10
I.1.1. Epidémiologie.....	10
I.1.2. Etiologie.....	10
I.2. Diagnostic et formes cliniques.....	11
I.2.1. Diagnostic.....	11
I.2.2. Formes cliniques.....	13
I.2.2.1. Aftose mineure ou de Mikulicz.....	14
I.2.2.2. Aftose majeure ou aftose géante.....	14
I.2.2.3. Aftose herpétiforme.....	14
I.3. Traitements actuels.....	15
I.3.1. Stomatite aphteuse récidivante mineure.....	16
I.3.2. Stomatite aphteuse récidivante majeure.....	17
II. Quels traitements pour la stomatite aphteuse récidivante ? Analyse de la littérature.....	18
II.1 Objectifs.....	18
II.2. Matériel et Méthode.....	18
II.2.1. Méthodologie de recherche.....	18
II.2.2. Critères d'inclusion.....	18
II.3. Résultats et discussion.....	19
II.2.3.1. Sélection des études.....	19
II.2.3.2. Molécules et techniques étudiées.....	19
II.2.3.2.1. Laser.....	21
II.2.3.2.2. Spécialités.....	21
II.2.3.2.2.1. Granofurin® et solcoseryl®.....	21
II.2.3.2.2.2. AphtoFix®.....	22
II.2.3.2.2.3. Iralvex®.....	22
II.2.3.2.2.4. Adcortyl®.....	22
II.2.3.2.3. Molécules actives.....	22
II.2.3.2.3.1. Amlexanox.....	22
II.2.3.2.3.2. Sucralfate.....	23
II.2.3.2.3.3. Ozone.....	23
II.2.3.2.3.4. Triester de Glycérol Oxydé.....	23
II.2.3.2.3.5. Oméga-3.....	24
II.2.3.2.3.6. Alun de potassium.....	24

II.2.3.2.3.7. Chlorhexidine.....	24
II.2.3.2.3.8. Zinc associé à la triamcinolone.....	24
II.2.3.2.3.9. Rébamipide.....	25
II.2.3.2.3.10. Lévamisolé.....	25
II.2.3.2.3.11. Triamcinolone.....	25
II.2.3.2.3.12. Doxycycline	25
II.2.3.2.3.13. Ibuprofène.....	26
II.2.3.2.4. Extraits naturels de plantes.....	26
II.2.3.2.4.1. Acacia nilotica et Licorice.....	26
II.2.3.2.4.2. Extraits de <i>Punica Granatum</i>	26
II.2.3.2.4.3. Extraits de Pudilan.....	27
II.2.3.2.4.4. Huile de sésame.....	29
II.2.3.2.4.5. Gingembre.....	29
II.2.3.2.4.6. Huile essentielle de citrus.....	29
II.2.3.2.4.7. Curcumin.....	29
II.2.3.2.4.8. Yunnan Baiyo.....	29
II.2.3.3. Critères d'inclusion et d'exclusion retrouvés dans les études.....	29
II.2.3.4. Critères évalués.....	34
II.2.3.5. Résultats de l'analyse de littérature.....	35
II.2.3.5.1. Laser.....	35
II.2.3.5.2. Spécialités.....	37
II.2.3.5.2.1. AphotoFix®.....	37
II.2.3.5.2.2. Iralvex®.....	38
II.2.3.5.3. Molécules actives.....	39
II.2.3.5.3.1. Amlexanox.....	39
II.2.3.5.3.2. Sucralfate.....	41
II.2.3.5.3.3. Ozone.....	41
II.2.3.5.3.4. Triester de Glycérol Oxydé.....	42
II.2.3.5.3.5. Oméga 3.....	42
II.2.3.5.3.6. Alun de potassium.....	43
II.2.3.5.3.7. Zinc associé à la triamcinolone.....	43
II.2.3.5.3.8. Rébamipide et lévamisolé.....	44
II.2.3.5.3.9. Doxycycline.....	44
II.2.3.5.3.10. Ibuprofène.....	44

II.2.3.5.4. Extraits naturels de plantes.....	45
II.2.3.5.4.1. Extraits de <i>Punica Granatum</i>	45
II.2.3.5.4.2. Extraits de Pudilan.....	46
II.2.3.5.4.3. Gingembre.....	47
II.2.3.5.4.4. Huile essentielle de citrus.....	47
II.2.3.5.4.5. Curcumin.....	48
II.2.3.5.4.6. Extraits de Yunnan Baiyo.....	48
<u>Conclusion</u>	50
<u>Références Bibliographie</u>	51

Introduction

La stomatite aphteuse récidivante est la maladie ulcéreuse la plus fréquente de la muqueuse buccale; elle touche 10% de la population générale [1]. C'est une pathologie caractérisée par l'apparition répétée d'aphtes dans la cavité buccale. Si 80% de la population, environ, subit un épisode aphteux avant l'âge de 30 ans, un individu atteint d'une stomatite aphteuse récidivante subira au minimum 4 crises par an. Cette pathologie altère considérablement la qualité de vie des patients, notamment par son caractère répétitif, d'où l'importance de la traiter. Les crises aphteuses peuvent être mineures ou majeures, altérant alors l'élocution, la nutrition et peuvent s'avérer très douloureuses. Elle est souvent associée à des maladies systémiques comme par exemple la maladie de Behçet; il est donc important de réaliser un diagnostic différentiel.

Nous allons, dans une première partie, définir la stomatite aphteuse récidivante, en particulier en termes d'étiologie, de diagnostic et de formes cliniques. Nous observerons également les traitements proposés à l'heure actuelle. Enfin, afin de découvrir s'il existe des perspectives de traitements plus efficaces de cette pathologie, nous décrirons une analyse de la littérature s'intéressant aux dernières études publiées et dont l'objectif est l'évaluation, dans ce contexte clinique, de nouvelles méthodes.

I. Partie bibliographique

I. 1. Epidémiologie et étiologie

I.1.1 Epidémiologie

La stomatite aphteuse récidivante (SAR) touche au moins 10% de la population générale [1]. On note cependant une prévalence plus élevée dans les milieux socio-économiques favorisés (pouvant aller jusqu'à 25%), chez les femmes et chez les personnes soumises au stress, comme par exemple les étudiants en période d'examen (elle peut alors être de 60%) [1].

La stomatite aphteuse récidivante représente 25% des lésions ulcéreuses récurrentes chez l'adulte et 40% chez l'enfant. L'incidence est près de 2 fois plus importante chez les enfants et les adolescents que chez les adultes. Les premiers épisodes de stomatite aphteuse récidivante surviennent durant l'enfance ou l'adolescence. Une étude [2] réalisée sur des enfants de 12 à 15 ans démontre que la pathologie a des impacts sur la nutrition, le brossage des dents et, dans une moindre proportion, la stabilité émotionnelle. Les ulcères peuvent également gêner l'élocution. Le caractère récidivant de la pathologie altère la qualité de vie des patients qui perçoivent des prodromes sous forme de piqûres ou de brûlures là où l'aphte apparaîtra 2 à 48 heures plus tard. Les crises durent de 8 à 15 jours. L'intervalle entre les crises est initialement de quelques jours à quelques semaines, puis, souvent, les crises se rapprochent et en viennent à se succéder continuellement : les premiers aphtes cicatrisent pendant que les suivants apparaissent. La maladie devient alors insupportable. La sévérité et la fréquence des crises diminuent avec l'âge et une rémission spontanée est fréquente mais cela peut prendre des années ; d'où l'évidente nécessité de traiter la pathologie.

Malgré sa prévalence relativement importante et son caractère très handicapant, la pathologie est peu connue du grand public et il existe peu de bibliographie à ce sujet.

I.1.2 Etiologie

L'étiologie de la stomatite aphteuse récidivante reste incertaine et elle est donc souvent qualifiée d'idiopathique. Cependant, un certain nombre de déséquilibres sous-jacents peut entraîner une prédisposition des patients à développer des aphtes :

Des carences en fer, acide folique, vitamine B et en zinc ont été mises en évidence chez des patients présentant une stomatite aphteuse récidivante, mais la compensation en fer ou en vitamine ne s'est pas montrée efficace.

[1]

- Un tiers des patients atteints présentent des antécédents familiaux de stomatite aphteuse récidivante, une prédisposition génétique est donc suspectée à partir de la fréquence accrue des antigènes leucocytaires de type A2, A11, B12 et DR2 chez les patients souffrant de SAR. Cette dernière pourrait être liée à la transmission de deux allèles des interleukines 1 et 6, respectivement les IL-1-51 et IL-6-174 [1].

- L'immunité à médiation cellulaire et la formation de complexes immuns jouent également un rôle dans la genèse de la pathologie. En effet, des lymphocytes T producteurs de TNF alpha sont significativement augmentés dans la stomatite aphteuse récidivante. Cet excès de TNF-alpha pourrait être à l'origine d'une réponse cellulaire inadéquate. A l'inverse, les traitements qui inhibent la synthèse de TNF-alpha endogène, tels que la thalidomide, agissent dans le contrôle de la stomatite aphteuse récidivante. Il est donc probable qu'un degré minime de dérégulation immunitaire intervienne. Toutefois, plusieurs cofacteurs non immunitaires ont également été identifiés [1].
- La cessation du tabac est le facteur le plus directement lié à l'apparition tardive d'une stomatite aphteuse récidivante ou à son exacerbation brutale. On relève également le rôle des traumatismes dans la cavité buccale et des intolérances alimentaires [1].
- On a constaté que les patients souffrant de SAR avaient des niveaux de stress et d'anxiété plus élevés que la population générale, ce qui suggère une association du stress avec l'étiopathogénie de la maladie [3].
- Malgré la réalisation de nombreuses études visant à incriminer une bactérie responsable, la stomatite aphteuse récidivante ne peut pas être actuellement considérée comme infectieuse et transmissible [1].
- La malnutrition peut être mise en cause bien que, paradoxalement, la stomatite aphteuse récidivante touche préférentiellement les personnes issues d'un milieu socio-économique favorisé.
- Pendant plusieurs années, le lauryl sulfate de sodium (un détergent synthétique présent dans de nombreux dentifrices) a été considéré comme une source de stomatite aphteuse récidivante. En effet, il était suggéré que le lauryl sulfate de sodium dénaturait la couche de mucine orale, exposant ainsi l'épithélium sous-jacent. Cependant, une récente étude a démontré que les produits exempts de lauryl sulfate de sodium favorisaient le processus de cicatrisation des lésions aphteuses mais ne réduisaient pas le nombre d'aphtes ou de crises chez les sujets atteints [4].

La présence de ces différents facteurs favorisants permet une meilleure connaissance de l'étiologie de la maladie ; cependant, le mécanisme qui déclenche le développement des lésions reste inconnu.

I.2. Diagnostic et formes cliniques

I.2.1 Diagnostic

Il n'existe actuellement pas de test spécifique permettant de réaliser précisément le diagnostic de la stomatite aphteuse récidivante. Ce dernier reposera donc principalement sur :

- des antécédents d'ulcères récidivants apparus au cours de l'enfance;

- la présence d'ulcères typiques à l'examen clinique.

Des antécédents familiaux d'aphtes permettent également de confirmer le diagnostic [1].

Enfin, pour poser le diagnostic de la SAR, le patient ne doit présenter aucun autre symptôme ou signe systémique. Si les lésions atteignent une autre muqueuse que celle de la bouche (génitale, conjonctivale ou digestive), le diagnostic de la SAR isolée ne peut être posé et une biopsie d'ulcère est alors indiquée pour réaliser le diagnostic différentiel [1].

Le diagnostic de la stomatite aphteuse récidivante ne peut être posé que lorsque les causes de SAR secondaire ont été considérées et éliminées [4].

La lésion élémentaire de la stomatite aphteuse récidivante est l'aphte vulgaire ; il s'agit d'ulcères douloureux, peu profonds, arrondis ou ovoïdes bordés par un halo inflammatoire rougeâtre. Le fond peut être blanchâtre à grisâtre, pseudo-membraneux. Ces caractères sont typiques de la phase d'état, mais la lésion est modifiée par la cicatrisation, qui dure généralement 8 à 15 jours ; l'aphte perd sa régularité, ses limites deviennent imprécises.

Les ulcères siègent sur la muqueuse non kératinisée et mobile (joues, lèvres, plancher buccal, face ventrale et latérale de la langue, piliers amygdaliens) ; les muqueuses buccales kératinisées (palais, dos de la langue et gencive attachée) sont très rarement atteintes.

Il n'y a pas de différence histologique entre l'aphte vulgaire et la lésion élémentaire dans la stomatite aphteuse récidivante. C'est le caractère récidivant de la lésion qui permettra d'effectuer le diagnostic. Une survenue tardive (après l'enfance ou l'adolescence) doit faire suspecter une maladie sous-jacente ou une cause médicamenteuse. L'ulcère peut être unique, les ulcères multiples peuvent être séparés ou en grappes [1].

Toutefois, tous les ulcères de la cavité buccale ne sont pas des aphtes : des lésions aphtoïdes, parfois très semblables, peuvent être liées à différentes maladies systémiques. Une anamnèse minutieuse, un examen clinique attentif et quelques examens biologiques, voire une biopsie d'ulcère doivent permettre d'écarter les principales stomatites aphteuses récidivantes secondaires. Ces investigations sont essentielles lorsque l'aphtose débute après l'adolescence et/ou qu'elle affecte d'autres muqueuses que la muqueuse buccale.

Par exemple, une diarrhée persistante associée à des aphtes récidivants doit faire rechercher une maladie de Crohn ou une colite ulcéreuse. De même, une perte de poids ou tout autre signe de malabsorption peuvent suggérer une intolérance au gluten : 33% des patients souffrant de maladie coeliaque ont une stomatite aphteuse récidivante associée et la suppression du gluten dans la diète des patients coeliaques entraîne la disparition de la stomatite aphteuse récidivante associée chez 31% d'entre eux [1].

La présence d'ulcérations génitales associées à la stomatite aphteuse récidivante fait rechercher une maladie de Behçet. Dans 84,5% des cas, la première manifestation de la maladie sera l'apparition d'ulcérations buccales. 98,5% des patients atteints de la maladie de Behçet souffrent de stomatite aphteuse récidivante secondaire [1].

Parmi les pathologies à éliminer lors du diagnostic différentiel on trouvera donc, comme cité précédemment, la maladie de Crohn, la maladie coeliaque, la maladie de Behçet, mais également, la syphilis, le SIDA, la mononucléose infectieuse, les candidoses, la gingivite ulcéro-nécrotique, le lichen plan, le lupus érythémateux, etc... Le diagnostic différentiel est donc très étendu et doit être réalisé avec soin [6].

Tableau 1 : Diagnostic différentiel des lésions ulcéreuses de la cavité buccale. D'après [4]

Stomatite aphteuse récidivante
Causée par des traitements médicamenteux prescrits dans certaines pathologies systémiques Dermatose bulleuse à IgA linéaire, pemphigoïde bulleuse, pemphigus, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique
Causée par des maladies auto-immunes ou systémiques Maladie de Crohn, maladie de Behçet, lupus érythémateux, lichen plan, dermatose bulleuse à IgA linéaire, granulomatose de Wegener
Causée par un traumatisme Appareils dentaires, orthodontiques
Causée par un déficit hématologique Anémie, neutropénie, syndrome hypereosinophilique
Syndromes févriques Neutropénie cyclique, syndrome de fièvre périodique, stomatite aphteuse, pharyngite, adénome cervical, hyperimmunoglobulinémie D associée à un syndrome de fièvre périodique
Désordres vésiculo-bulleux Pemphigus vulgaire, dermatose bulleuse à IgA linéaire, érythème polymorphe
Dénutrition En fer, acide folique, zinc, vitamine B1, B2, B6, B12
Causée par une infection bactérienne Tuberculose, syphilis
Causée par une infection fongique <i>Coccidioides immitis, cryptococcus neoformans, clastomyces dermatidis</i>
Autres causes MAGIC syndrome, malignité, tabagisme, hormonale (associée aux règles)

Une attention particulière devra être portée à l'introduction de nouveaux médicaments dans les antécédents d'une stomatite aphteuse récidivante. Ainsi, une étude cas-témoins a démontré une association entre des lésions aphtoïdes et la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens ou de divers bêta-bloquants. D'autres médicaments, en particulier ceux qui altèrent les polynucléaires neutrophiles, sont associés à la survenue d'ulcères aphtoïdes. C'est également le cas du nicorandil®, un antiangineux, ou d'un biphosphonate courant tel que l'alendronate® [1].

I.2.3 Formes cliniques :

Classiquement, on distingue trois formes cliniques de la stomatite aphteuse récidivante : l'aphtose mineure, l'aphtose majeure et l'aphtose herpétiforme.

I.2.3.1 Aphtose mineure ou de Mikulicz :

De petits ulcères ronds ou ovales d'environ 2 à 5 mm de diamètre apparaissent généralement sur des patients âgés de 10 à 40 ans. Ils sont groupés d'1 à 6 ulcères à la fois et cicatrisent spontanément en 4 à 14 jours sans laisser de trace. Ils ont les traits cliniques de l'aphte vulgaire. Au fur et à mesure de la cicatrisation, le fond vire au grisâtre, puis au rouge par épithélialisation [1]. Une cicatrice persiste dans environ 8% des cas [6]. La muqueuse orale mobile non kératinisée est presque exclusivement atteinte : lèvres, joues, plancher de la bouche, face ventrale de la langue. Ils récidivent tous les 1 à 4 mois mais cet intervalle peut se réduire avec le temps.



Figure 1. Aphte vulgaire [7]

Les aphtoses mineures représentent plus de 70% des formes de stomatite aphteuse récidivante [6].

I.2.3.2 Aphtose majeure ou aphtose géante

L'aphtose géante est formée d'aphtes mesurant 1 à 3 cm de diamètre. Ronds ou ovales, ils sont retrouvés sur toutes les muqueuses orales y compris le dos kératinisé de la langue ou la muqueuse palatine. Les groupes sont d'1 à 6 ulcères par crise et cicatrisent lentement (de 10 jours à 6 semaines voire plus dans certains cas) [6] en laissant des cicatrices parfois rétractiles. Les récurrences sont fréquentes [1].

La forme majeure représente environ 10% des cas de stomatite aphteuse récidivante [6].



Figure 2. Aphtose géante [1]

I.2.3.3 Aphtose herpétiforme

L'aphtose herpétiforme touche un groupe d'âge supérieur et particulièrement les femmes. La lésion est d'abord formée par des vésicules qui cèdent ensuite la place à de petites ulcérations rapidement convergentes pour former de grands ulcères irréguliers. Toute la muqueuse orale, y compris kératinisée, peut être affectée. Jusqu'à cent ulcères peuvent être présents, avant de converger et former de larges plaques érosives. Très douloureuse, l'aphtose herpétiforme cicatrise en 7 à 10 jours mais la récurrence à court terme rend la maladie continue. Malgré les apparences trompeuses, l'aphtose herpétiforme est sans rapport avec une infection à HSV (*Herpes simplex virus*), écartée par PCR (*polymerase chain reaction*) [1].

L'aphtose herpétiforme représente environ 10% des cas de stomatite aphteuse récidivante [6].



Figure 3. Aphtose herpétiforme [1]

Bien que la sévérité de chaque forme clinique soit différente, chaque type de stomatite aphteuse récidivante a un impact significatif sur la qualité de vie des patients et sur les activités de la vie quotidienne.

Les trois formes cliniques peuvent occasionnellement apparaître simultanément.

Tableau 2. Caractéristiques cliniques de la stomatite aphteuse récidivante mineure, majeure et herpétiforme. D'après [4].

	SAR mineure	SAR majeure	SAR herpétiforme
Prédisposition par genre	Aucune	Aucune	Femme
Morphologie	Lésions rondes ou ovales gris-blanches pseudo-membraneuses avec un halo érythémateux	Lésions rondes ou ovales gris-blanches pseudo-membraneuses avec un halo érythémateux	Ulcères petits et profond qui convergent pour former des grands ulcères aux contours irréguliers
Localisation	Lèvres, joues, langue, plancher buccal	Lèvres, palais mou, pharynx	Lèvres, joues, langue, plancher de la bouche, gencive
Nombre d'ulcères	1 à 5	1 à 10	10 à 100
Taille des ulcères	< à 10 mm	10 à 30 mm	2-3 mm
Pronostic	La lésion se résorbe en 4 à 14 jours. Pas de cicatrice résiduelle.	La lésion peut persister jusqu'à plus de 6 semaines. Risque important d'apparition de cicatrice rétractile.	La lésion cicatrise en moins de 30 jours Persistance d'une cicatrice rare.

SAR : Stomatite aphteuse récidivante

I.3 Traitements actuels

La première étape consiste en la réalisation du diagnostic différentiel entre SAR primaire et SAR secondaire c'est-à-dire consécutive à une maladie systémique. Si une maladie systémique est en cause, c'est souvent le traitement de cette dernière qui contrôlera les ulcères buccaux (par exemple : corticothérapie systémique au long cours dans le traitement d'une maladie inflammatoire de l'intestin) ; si les aphtes sont résistants au traitement de l'affection systémique, ils doivent dès lors être pris en charge de la même façon qu'une stomatite aphteuse récidivante primaire [1].

Il n'existe pas de traitement curatif de la stomatite aphteuse récidivante. Le traitement passera, quand c'est possible, par la suppression des cofacteurs favorisants. Il conviendra de :

- compenser les déficits vitaminiques et/ou en fer;
- supprimer les traumatismes buccaux (prothèses dentaires mal adaptées, brosses à dents dures, etc...);

- éviter les aliments salés ou acides, la consommation d'alcool et identifier les éventuelles allergies alimentaires ou de contact (matériel orthodontique);
- dans le cas où les crises aphteuses suivent le cycle menstruel, il peut s'avérer efficace ou utile d'introduire ou modifier la contraception par hormones progestatives;
- éliminer ou substituer les médicaments clairement en cause;
- éliminer les dentifrices ou antiseptiques à base de lauryl sulfate de sodium.

Les approches thérapeutiques actuelles ont pour but de soulager la douleur, de diminuer l'inflammation et de réduire le déficit fonctionnel. On visera également à favoriser la guérison de la lésion ulcéreuse et à réduire la fréquence des crises et ainsi augmenter la durée de période « saine ». Le meilleur traitement sera celui qui permet de contrôler les lésions ulcéreuses le plus longtemps possible en entraînant le moins d'effets indésirables possible [8].

On ne prendra pas en charge de la même façon une SAR mineure et une SAR majeure.

I.3.1 Stomatite aphteuse récidivante mineure [1] :

Dans les stomatites aphteuses récidivantes mineures, formées d'un petit nombre de petits aphtes, présents pendant une dizaine de jours et séparés par des intervalles de 10 jours à plusieurs semaines, les moyens topiques sont souvent efficaces et suffisants [1] :

- La corticothérapie topique par triamcinolone acétonide à 0,1 % est largement prescrite mais donne des résultats inconstants et qui semblent s'épuiser. La crème est généralement appliquée 2 à 3 fois par jour de préférence après les repas et au coucher. Un mince film de pâte est appliqué sur la lésion. Il ne faut pas froter la pâte pour la faire pénétrer car elle pourrait devenir friable.
- Le clobétasol à 0,05% en crème donne de bons résultats surtout si la crème est appliquée lors des prodromes et cela malgré les difficultés d'application du produit. Elle doit être appliquée 1 à 2 fois par jour en fine couche sur la surface à traiter, le patient réalise un léger massage jusqu'à ce que la crème soit entièrement absorbée.
- La bétaméthasone en comprimés hydrosolubles à 0,5 mg : un ou deux comprimé(s) mélangés à 15 mL d'eau à prendre le matin. Cela donne un bain de bouche qui permet de traiter des zones difficiles d'accès pour les crèmes (pharynx, plancher de la bouche)
- Des glossettes de bétaméthasone existent : 4 à 6 glossettes par jour peuvent permettre de réguler les douleurs les plus fortes.

I.3.2 Stomatite aphteuse récidivante majeure [1] :

Dans les SAR majeures, formées d'aphtes de grand diamètre et/ou très nombreux et fréquents, il peut être nécessaire de recourir à des immunomodulateurs systémiques :

- La corticothérapie systémique par prednisone à 1 mg par kg en cure courte (7 à 10 jours maximum) peut permettre d'éliminer en quelques jours les symptômes des crises sévères. La poursuite du traitement pose le problème des effets secondaires de la corticothérapie au long cours. Un relais par corticothérapie topique est souvent une bonne solution car le passage systémique transmuqueux est souvent négligeable.
- La colchicine à raison de 0,5 à 2 mg par jour donne des résultats démontrés et est généralement bien tolérée en dehors de quelques difficultés digestives (nausées, diarrhées etc...) rares à la dose usuelle d'1 mg par jour.
- L'azathioprine à la dose de 100 à 150 mg par jour a été testée avec succès ; soit seule, soit en combinaison avec une corticothérapie topique, soit encore avec la prednisone dont la dose quotidienne peut alors être considérablement diminuée. La tolérance hépatique doit être surveillée.
- La thalidomide (50 à 100 mg par jour) a une efficacité démontrée. Cependant, le maniement de ce médicament chez des femmes et des hommes en âge de procréer est difficile en raison de sa tératogénicité. Son utilisation peut également donner lieu de façon imprévisible à des neuropathies périphériques pour des doses supérieures à 25 mg par jour. Une surveillance stricte est donc nécessaire en cas de prescription prolongée.

En conclusion, à l'heure actuelle, le traitement de la stomatite aphteuse récidivante est symptomatique ; principalement réalisé à l'aide d'agents topiques, mais sera adapté à la sévérité du cas en fonction de chaque patient, de la fréquence d'apparition des ulcères, de l'intensité de la douleur, et de la réaction des lésions face au traitement.

Un traitement efficace visera à soulager la douleur, diminuer les possibles incapacités fonctionnelles et à abaisser la fréquence et la sévérité des crises.

II. Quels nouveaux traitements pour la stomatite aphteuse récidivante ? Analyse de la littérature.

II.1 Objectif

Nous avons analysé la littérature scientifique récente pour tenter de répondre à la question suivante : Quels traitements de la SAR sont actuellement étudiés ?

II.2 Matériels et méthodes

II.2.1 Méthodologie de recherche

Pour déterminer quels traitements sont actuellement à l'étude afin de traiter la stomatite aphteuse récidivante, nous avons interrogé la base de données Pubmed à l'aide de l'arborescence de mots clés suivants :

Recurrent aphthous stomatitis OR Recurrent aphthous ulcers OR Recurrent aphthous ulcer	AND	Treatment OR Therapy OR Drug OR Mouth Rinse
--	------------	--

Les mots clés ont été recherchés dans les titres et les résumés.

Un filtre pour limiter la période de recherche aux publications parues au cours des 5 dernières années a été appliqué (de janvier 2012 à août 2017).

Un filtre pour limiter la recherche aux articles en accès libre a également été utilisé.

II.2.2. Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion ont été les suivants :

- études cliniques
- études évaluant l'effet d'un traitement sur la stomatite aphteuse récidivante
- études incluant la comparaison d'un groupe test avec un groupe témoin

Les études traitant seulement de la SAR ainsi que les revues de littérature ont été exclues.

II.2.3. Résultats et discussion

II.2.3.1. Sélection des études

Au total, la recherche par mots-clés a fourni 62 articles. En se basant sur la lecture des titres et des résumés, nous avons pu éliminer 31 articles non pertinents (ne correspondant pas aux critères d'inclusion) :

- 6 articles s'avérant être des revues de littérature,
- 7 articles étudiant la stomatite aphteuse récidivante comme manifestation secondaire d'une maladie systémique (maladie de Behçet, SIDA, maladies infectieuses, ou encore maladie coeliaque),
- 5 articles traitant de la stomatite aphteuse récidivante en général, de son effet sur la qualité de vie du patient ou de la conduite à tenir du chirurgien-dentiste face à cette pathologie,
- 2 articles traitant des aphtes et des lésions aphteuses et non de la stomatite aphteuse récidivante,
- 3 articles étudiant les lésions de la cavité orale et leur prévalence,
- 1 article étudiant les bienfaits de l'aloé vera en dentisterie,
- 5 articles traitant de l'étiopathogénie de la stomatite aphteuse récidivante,
- 1 article traitant d'une étude préclinique,
- 1 article étudiant la situation de la santé orale dans la province de Sichuan (Chine).

Trente-et-un articles ont donc été inclus sur la base de la lecture des titres et résumés.

Après lecture de l'intégralité du texte, 3 d'entre eux ont été exclus car ils ne correspondaient pas à une étude clinique [9] [10] [11].

Un dernier article a été exclu car il traitait de l'étiopathogénie de la stomatite aphteuse récidivante et non des traitements proposés. En effet, on étudiait dans cet article les taux d'interleukine-8 ainsi que leur variation et l'immunomodulation entraînés par une thérapie de lévamisol. [12]

Vingt-sept études ont donc finalement été retenues pour notre analyse.

II.2.3.2. Molécules et techniques étudiées

Le premier constat qui ressort de cette comparaison est qu'aucun traitement curatif n'est à l'étude. En effet, l'ensemble des articles étudie des traitements permettant de soulager la douleur, de réduire la taille des lésions aphteuses, d'accélérer la guérison et/ou de diminuer la fréquence des récurrences mais aucune d'entre elle ne se penche sur le traitement curatif de la pathologie. De plus, chaque étude se focalise sur le traitement de lésions

aphteuses mineures, aucune d'entre elle n'étudiant de nouvelles possibilités de traitement pour les lésions aphteuses majeures ou herpétiformes.

Les molécules et techniques proposées dans la littérature pour le traitement des SAR sont présentées dans le tableau 3. La molécule la plus étudiée est l'Amlexanox, évoquée dans 4 articles [13] [14] [15] [16]. La technique la plus étudiée est le laser, également évalué dans 4 articles [16] [17] [18] [19].

Tableau 3 : Molécules et techniques étudiées dans chaque article

Moyen de traitement évalué	Traitement(s) comparatif(s)	Etude(s) concernée(s)
Amlexanox	Placebo	[13] [14] [15] [16]
	Adcortyl®	[13]
	Feuilles d'Acacia Nilotica et Licorice et Laser diode	[16]
Laser	Placebo	[16] [17] [18] [19]
	Pharmacothérapie : Granofurin® et Solcoseryl®	[18]
	Feuilles d'Acacia Nilotica et Licorice et amlexanox	[16]
Feuilles d'Acacia Nilotica et Licorice	Placebo, Laser diode et Amlexanox	[16]
Extraits de Punica granatum	Placebo	[20] [21]
Pudilan	Placebo	[22] [23]
Aphtofix®	Placebo	[24]
Ozone	Placebo	[25] [26]
	Huile de sésame	[26]
Triester de Glycérol oxydé	Placebo	[8]
	Triamcinolone	[8]
Omega-3	Placebo	[27]
Alun de potassium	Placebo	[28]
Muco-bioadhésif contenant du gingembre	Placebo	[29]
Sucralfate	Chlorhexidine	[30]
Iralvex®	Placebo	[31]
Ibuprofène - diphenhydramine - aluminium magnésium siméticone	Diphenhydramine et aluminium magnésium siméticone	[32]

Tableau 3 : Molécules et techniques étudiées dans chaque article (suite)

Moyen de traitement évalué	Traitement(s) comparatif(s)	Etude(s) concernée(s)
Huile essentielle de citrus		[33]
Curcumine	Triamcinolone	[34]
Zinc associé à la triamcinolone	Placebo associé à la triamcinolone	[36]
Rébamipide	Lévamisole	[35]
Yunnan Baiyo	Placebo	[37]
Doxycycline	Placebo	[38]

On constate que parmi les 27 articles étudiés, 9 études comparent différents modes de traitement les uns par rapport aux autres [8] [16] [18] [26] [30] [32] [34] [35] [36]. Trois d'entre elles comparent ces traitements avec un placebo [16] [18] [26]. Cinq études ne comparent pas le ou les traitement(s) étudié(s) à un groupe témoin [30] [32] [33] [34] [35].

Les 10 autres articles évaluent l'effet d'un seul traitement par rapport à un placebo.

II.2.3.2.1. Laser

Le laser est une forme d'énergie unique dont l'usage est largement répandu en médecine et en dentisterie grâce à ses propriétés réparatrices, analgésiques et anti-inflammatoires. Il existe différents types de laser comme par exemple les lasers au dioxyde de carbone, le laser Nd:YAG (neodymium-doped yttrium aluminium garnet) et le laser diode InGaAlP (Indium Gallium Aluminum Phosphorus). Les lasers à haute intensité, comme les lasers au dioxyde de carbone, ont la possibilité d'être utilisés avec une grande puissance (allant de moins d'1 W à 25 W ou plus), alors que les lasers à basse intensité, comme le laser diode InGaALP, opèrent dans le domaine du mW (1-500 mW). Le laser de basse intensité est par exemple utilisé dans le traitement du lichen plan et du pemphigus vulgaire [16].

Des études ont récemment montré que la thérapie laser à basse intensité pouvait être avantageuse dans le traitement des lésions aphteuses de la cavité buccale en améliorant le processus de guérison et la diminution des douleurs sans causer d'effets indésirables trop importants. Cependant, il existe beaucoup moins de publications concernant les effets thérapeutiques de la thérapie par laser à haute intensité [17].

II.2.3.2.2. Spécialités :

II.2.3.2.2.1. Granofurin® et Solcoseryl®

Le Solcoseryl® est une pommade utilisée pour favoriser la cicatrisation de lésions douloureuses et inflammatoires de la muqueuse buccale, des gencives et des lèvres.

Le Granofurin® est un anti-inflammatoire, il n'est actuellement pas utilisé en France.

II.2.3.2.2.2. AphtoFix®

L'AphtoFix® est une crème utilisée dans le traitement des ulcères buccaux de nouvelle génération ayant des propriétés adhésives et protectrices qui permettraient d'améliorer la guérison des ulcères.

Les propriétés adhésives de l'AphtoFix® proviennent de la gomme de cellulose (ou carboxyméthylcellulose) et du PVM/MA Copolymer de Calcium/Sodium qui modifient les propriétés physiques de la crème au contact de l'humidité, créant alors un fin coussin élastique sur la lésion ulcéreuse. La capacité de la crème à « s'activer » au contact de la salive lui permet de créer une couche protectrice et durable sur la zone ulcéreuse [24].

II.2.3.2.2.3. Iralvex®

Le gel d'Iralvex est constitué de 170 mg d'extraits de rhubarbe séchée et de 10 mg d'acide salicylique.

Les composants de l'extrait de rhubarbe comprennent : des anthraquinones (émodyne, chrysophanole, aloé-émodyne, rhéine, pariétine et les glycosides de ces substances), de l'anthrone, des dianthrones (dianthrones de chrysophanole, émodyne, aloé-émodyne et glucorhéine), hétérodianthrones (palmidins A et B), tannins (glucogallin et acide gallique) amidon et oxalate de calcium. [31]

II.2.3.2.2.4. Adcortyl®

L'Adcortyl® est une spécialité à base de triamcinolone (voir II.2.3.2.3.11.)

II.2.3.2.3. Molécules actives

II.2.3.2.3.1. Amlexanox

L'amlexanox est un agent anti-inflammatoire et anti-allergénique [14] d'application topique. Ces propriétés peuvent être intéressantes afin d'accélérer le processus de guérison des lésions aphteuses [13]. Le mode de fonctionnement de l'amlexanox est mal connu [13]. Il inhiberait la formation et la libération d'histamine et de leucotriènes par les mastocytes, les polynucléaires neutrophiles et les cellules mononuclées. L'histamine et les leucotriènes sont des médiateurs de l'inflammation vasoactifs qui sont responsables d'une augmentation de la perméabilité des vaisseaux et donc du gonflement des tissus concernés. Ils contribuent également à l'inflammation en affectant la fonction d'autres leucocytes dans la zone concernée [14].

II.2.3.2.3.2. Sucralfate

Le sucralfate est un médicament utilisé avec succès dans le traitement des ulcères du tractus gastrointestinal. Il agit en formant une barrière protectrice à la surface des ulcères.

Le sucralfate stimule la production de mucus et améliore la liaison des facteurs de croissance, y compris le facteur de croissance épidermique. Le sucralfate active également les systèmes d'oxyde nitrique et de prostaglandines qui pourraient contribuer à l'intégrité de la muqueuse et à la préservation de la microcirculation de la muqueuse.

Grâce à ses effets anti-oxydants, le sucralfate pourrait jouer un rôle non seulement dans la guérison des muqueuses endommagées mais également dans la protection des surfaces muqueuses.

Des études ont rapporté des résultats positifs quant à l'utilisation de suspensions de sucralfate chez des patients souffrant de stomatites, de mucosités orales secondaires à une chimiothérapie et d'ulcérations vaginales. [30]

II.2.3.2.3.3. Ozone

L'Ozone est un puissant oxydant ayant également une forte activité anti-microbienne (contre les bactéries, les virus, les levures et les protozoaires). Elle peut stimuler la circulation sanguine et la réponse immunitaire et a des effets analgésiques.

Cependant, l'ozone peut également être un agent irritant pour le système respiratoire et est donc capable d'induire et de promouvoir l'apparition d'allergies ou d'asthme si elle est inhalée directement à fortes doses.

Ceci souligne l'importance d'utiliser un système adéquat pour mettre en place l'ozone en prévenant les fuites et donc les éventuels effets sur le système respiratoire.

L'ozone est utilisée pour traiter un grand nombre de pathologies ; ses applications en dentisterie comprennent : la prévention et le traitement des caries dentaires, les reminéralisations de l'émail, la désinfection de poches parodontales, les blanchiments dentaires etc...

L'ozone est utilisé pour le traitement d'autres ulcères gastro-intestinaux, des vaisseaux sanguins et de la peau ; cependant le rôle de l'ozone dans le traitement de la stomatite aphteuse récidivante n'avait pas encore été étudié. [25]

II.2.3.2.3.4. Triester de Glycérol Oxydé

Le Triester de Glycérol Oxydé est un nouvel agent topique. Il possède une propriété d'adhérence à la muqueuse orale conférée par sa capacité à former un film lipidique et va venir protéger la lésion contre d'éventuels traumatismes. Il aiderait également à réduire la perte d'humidité des tissus buccaux et l'inflammation.

En effet, son utilisation entraîne une diminution significative du nombre d'érythrocytes et de cellules inflammatoires ainsi qu'une augmentation significative du nombre de cellules épithéliales matures de la muqueuse buccale. [8]

II.2.3.2.3.5 Oméga-3

L'oméga 3 est un composé efficace comprenant des acides gras insaturés d'acide eicosapentaénoïque et d'acide docosahexaénoïque. Les effets bénéfiques de l'oméga 3 peuvent être expliqués par la capacité de l'acide eicosapentaénoïque et de l'acide docosahexaénoïque à changer la performance cellulaire des leucocytes polymorphonucléaires. Ce processus est rendu possible par la régulation des cellules inflammatoires et le blocage de la production de cytokines pro-inflammatoires.

Les acides gras polyinsaturés de l'oméga 3 préviennent la production d'acide arachidonique par la cyclo-oxygénase et la lipoxygénase. Ceci démontre le rôle de l'acide eicosapentaénoïque et de l'acide docosahexaénoïque dans la limitation des dommages tissulaires et la guérison des ulcères.

L'oméga 3 peut partiellement inhiber de nombreux aspects de l'inflammation dont : le chimiotactisme des leucocytes, l'expression des molécules d'adhésion, les interactions adhésives endothéliales et leucocytaires, la production d'eicosanoïdes comme les prostaglandines et les leucotriènes, la production de cytokines inflammatoires et la réactivité des lymphocytes [27].

II.2.3.2.3.6. Alun de potassium

L'alun de potassium est un minéral incolore, translucide et inodore que l'on trouve sous forme de cristaux de formule chimique $KAl(SO_4)_2 \cdot 12 H_2O$.

Ce matériau a des propriétés astringentes et hémostatiques lorsqu'il est appliqué de façon topique.

L'alun entraîne une contraction des tissus et facilite la guérison des lésions en réduisant l'inflammation dans la membrane muqueuse. [28]

II.2.3.2.3.7. Chlorhexidine

La chlorhexidine est une molécule antiseptique très largement utilisée en dentisterie. Elle peut être prescrite pour de multiples indications bucco-dentaires. Elle est retrouvée le plus fréquemment sous forme de bain de bouche, ce qui est le cas dans l'article évaluant son efficacité [30], mais elle existe également sous d'autres présentations, notamment en gel, spray, dentifrice ou encore vernis.

De nombreuses études ont démontré l'efficacité de la chlorhexidine, que ce soit de par ses propriétés antibactériennes, bactériostatiques, anti-gingivite ou encore anti-plaque [39].

C'est actuellement l'un des agents les plus prescrits pour les patients souffrant d'ulcères buccaux [30].

II.2.3.2.3.8. Zinc associé à la triamcinolone

De récentes études sur le traitement des ulcères ont démontré les effets positifs d'éléments comme le zinc. L'administration topique de zinc semble avoir des effets supérieurs à ceux des thérapies systémiques grâce à

sa capacité à réduire les processus infectieux et les nécroses tissulaires en renforçant les systèmes de défense locaux et l'activité collagénique ainsi que la libération continue de zinc ; ce qui favorise l'épithélialisation des blessures chez les individus normozincémiques. En 2001, des études ont démontré que le zinc favorisait l'épithélialisation en augmentant le nombre de facteurs de croissance endogènes et d'enzymes et jouait un rôle important dans la prolifération et la migration épithéliale. [36]

En raison du manque d'effets secondaires engendrés par le gluconate de zinc et de l'efficacité du zinc sur la guérison épithéliale ; l'étude de Mehdipour et coll. [36] a comparé les effets d'un bain de bouche contenant du zinc avec ceux d'un traitement de routine de la stomatite aphteuse récidivante à base de stéroïdes d'application topique (trimacinolone).

II.2.3.2.3.9. Rébamipide

Le rébamipide est un gastroprotecteur utilisé pour guérir les ulcères gastriques ; il est également souvent utilisé dans le traitement de la maladie de Behçet [35].

II.2.3.2.3.10. Lévimasol

Le lévimasol est un immunomodulateur [35].

II.2.3.2.3.11. Triamcinolone

La triamcinolone est un corticoïde couramment utilisé dans le traitement de la stomatite aphteuse récidivante. Comme la plupart des corticostéroïdes, la triamcinolone est connue pour son absorption systémique même lors d'applications topiques, ce qui peut entraîner des effets secondaires indésirables.

C'est pourquoi l'étude de Deshmukh et coll. [34] a voulu comparer son efficacité avec celle de la curcumine qui, comme la plupart des herbes médicinales, attire de plus en plus l'attention en raison de ses effets secondaires réduits.

II.2.3.2.3.12. Doxycycline

La doxycycline est un antibiotique de la famille des tétracyclines. Elle est traditionnellement utilisée dans le traitement de la stomatite aphteuse récidivante pour ses propriétés antimicrobiennes.

Cependant, d'autres propriétés de la doxycycline telles que l'inhibition de la production des prostaglandines, la suppression des leucocytes et l'inhibition de la collagénase et de la gélatinase, encouragent son utilisation dans la prise en charge de la SAR.

II.2.3.2.3.13. Ibuprofène

L'ibuprofène est un anti-inflammatoire stéroïdien qui est parfois utilisé afin de réduire l'inflammation dans le traitement des lésions aphteuses de la stomatite aphteuse récidivante.

L'étude de Vijayabala et coll. [38] étudie l'efficacité de la doxycycline en application topique dans le traitement de la stomatite aphteuse récidivante.

II.2.3.2.4. Extraits naturels de plantes

II.2.3.2.4.1. Acacia nilotica et Licorice

L'acacia nilotica ou gommier rouge est une espèce d'arbre riche en flavonoïdes, phénoliques simples, saponines, quinine, tannins, coumarine et polysaccharides et est utilisée dans le traitement de nombreuses pathologies en Inde et en Afrique, telles que les cancers. Il a aussi été rapporté des utilisations de cette plante pour les douleurs dentaires. Des extraits de cette dernière auraient des propriétés antifongiques contre *Candida albicans* et inhiberaient *Streptococcus mutans*. L'acacia nilotica serait la plante la plus active contre les bactéries ainsi que contre les pathogènes fongiques [16].

Licorice est le nom donné aux racines et stolons des espèces de *Glycyrrhiza* (ou réglisse). Cette plante était utilisée autrefois comme remède traditionnel. La licorice contient plusieurs classes de métabolites secondaires qui ont de nombreux bénéfices pour la santé et de nombreuses études ont démontré que la licorice et ses composants bioactifs pourraient avoir de nombreux effets bénéfiques sur différentes pathologies buccales de par leurs propriétés anti-adhérentes et anti-inflammatoires. La Licorice est également utilisée dans le traitement des ulcères gastriques.

La combinaison des effets antibactériens de l'acacia nilotica et anti-inflammatoires des extraits de licorice peut constituer un synergisme qui accélérerait la guérison des lésions de la SAR [16].

II.2.3.2.4.2. Extraits de *Punica Granatum*

Le *Punica Granatum* ou grenadier commun est utilisé en médecine naturelle pour la prévention et le traitement d'inflammations et de cancers.

Les flavonoïdes contenus dans le *Punica Granatum* ont une activité antimicrobienne, une capacité à éliminer les radicaux libres, une activité participant à l'activation du système immunitaire et de nombreuses propriétés anti-oxydantes.

Les caractéristiques anti-microbiennes, anti-inflammatoires et anti-virales du *Punica Granatum* peuvent donc s'avérer avantageuses dans le traitement de la stomatite aphteuse récidivante.

Les pigments anthocyanins, qui constituent le plus important composant phénolique du *Punica granatum*, sont connus pour leurs effets anti-inflammatoires. De plus, les polyphénols pourraient protéger l'hôte contre le stress oxydatif et des pathologies telles que le cancer, les pathologies cardiaques chroniques ou encore les pathologies vasculaires. [21]

Enfin, le *Punica Granatum* est connu dans la médecine traditionnelle iranienne pour ses propriétés astringentes, cicatrisantes et anti-inflammatoires. Il y est utilisé pour guérir les ulcères buccaux, particulièrement dans les provinces reculées.

II.2.3.2.4.3. Extraits de Pudilan

En Chine, le Pudilan est utilisé depuis des décennies pour ses propriétés anti-inflammatoires et a des effets très bénéfiques sur le traitement de l'herpès [22].

Le Pudilan est constitué de quatre extraits de plante :

- *Scutellaria baicalensis* Georgi,
- *Taraxacum*,
- *Corydalis bungeana* Turcz,
- *Radix isatidis*

Ces quatre plantes sont des agents anti-microbiens à large spectre et ont un effet à la fois anti-bactérien, anti-viral et anti-endotoxine ; ainsi qu'une capacité à stimuler la réponse immunitaire.

Les cellules immunitaires peuvent être activées par une grande variété de flavonoïdes contenus dans *Scutellaria baicalensis* Georgi pour avoir une action anti-virale similaire à celle des antibiotiques non stéroïdiens.

Helicobacter pylori peut être inhibé par des flavonoïdes contenus dans *Scutellaria baicalensis*, ce qui démontre les différents degrés d'effet antibactérien que peut avoir la plante sur *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus*, *Neisseria meningitidis* et la diphtérie. Des études ont également montré que l'effet anti-histaminique de certains flavonoïdes contenus dans *Scutellaria Baicalensis* exerce une protection sur la muqueuse gastrique et permet de prévenir les ulcérations. Ces derniers peuvent également inhiber l'angiogenèse ayant ainsi une action anti-inflammatoire et anti-tumorale.

Taraxum contient une grande variété de composants actifs tels que l'acide caféique, l'acide chlorogénique, l'acide férulique, l'acide chichorique et le stérol.

L'acide caféique et chlorogénique ont des effets antibactériens ; l'acide férulique quant à lui a des effets antibactériens, anti-viraux et anti-oxydants.

La réponse inflammatoire peut également être inhibée par les acides organiques complexes.

Corydalis bungeana Turcz est une plante de la famille des papavéracées contenant dix sortes d'alcaloïdes tels que la cornaline, la 12-hydroxycorynoline, l'acetylcorynoline, la protopine et la corynoline.

Corydalis bungeana Turcz est connue pour ses effets anti-inflammatoires. De nombreuses études in-vitro ont démontré ses capacités anti-inflammatoires, anti-virales et de suppression de la réponse immunitaire.

La *Radix isatidis* est une racine séchée d'*Isatis indigotica* (ou pastel des teinturiers). Ses principaux composants chimiques sont : les « mustards glycosides », les alcaloïdes, les alcaloïdes quinoléiques, les acides organiques et leurs esters et les polysaccharides.

La *Radix isatidis* est traditionnellement utilisée pour la détoxification et pour soigner le mal de gorge.

Des études in vitro et in vivo ont montré que des extraits de *Radix isatidis* pouvaient inhiber la libération de médiateurs de l'inflammation comme les macrophages.

Les acides organiques contenus dans la *Radix isatidis* auraient également une activité anti-bactérienne [22].

II.2.3.2.4.4. Huile de sésame

L'huile de sésame est une huile comestible extraite des graines de sésame [26].

La littérature encourage l'utilisation de cette huile comme remède « maison » permettant de maintenir la santé bucco-dentaire.

Des recherches suggèrent l'utilisation d'huile de sésame dans le traitement de patients souffrant de stomatite aphteuse récidivante en raison de ses propriétés antimicrobiennes et anti-inflammatoires, favorisant la diminution des symptômes douloureux en accélérant le processus de cicatrisation [26].

II.2.3.2.4.5. Gingembre

Le gingembre est une plante médicinale originaire d'Inde et c'est l'une des plantes les plus utilisées en médecine traditionnelle.

Le gingembre est utilisé comme agent anti-inflammatoire pour traiter les troubles arthritiques depuis de nombreuses années. Des études ont également démontré son effet anti-inflammatoire. Le gingembre pourrait probablement réduire les œdèmes cutanés associés à la sérotonine et au carraghénane de par son effet antagoniste sur les récepteurs de la sérotonine.

Cette plante a également été utilisée en tant que sédatif et/ou analgésique. [29]

II.2.3.2.4.6. Huile essentielle de citrus

L'essence de citron possède d'excellentes propriétés anti-infectieuses, antiseptiques, et antibactériennes en particulier contre les streptocoques et les bactéries sporulées¹ ; elle est aussi utile comme antivirale grâce à sa capacité à stimuler les globules blancs (leucocytes) qui protègent des infections ; elle est un tonique digestif,

dépuratif, et carminatif ; elle a la propriété d'être litholytique par sa capacité à dissoudre les calculs. Cette essence est un bon anticoagulant qui fluidifie la micro-circulation du sang¹. L'essence de citron est également reconnue pour ses vertus détoxifiantes, hypocholestérolémiante, tonique et pour son action facilitatrice dans la digestion.

II.2.3.2.4.7. Curcumine

La curcumine est l'un des pigments principaux de l'une des principales épices retrouvées en Inde : le safran. Elle est de couleur jaune vive et est connue depuis des siècles pour ses fortes propriétés antioxydantes, antiseptiques, antibactériennes, anti-inflammatoires, immunomodulatrices et analgésiques.

Les propriétés anti-inflammatoires de la curcumine pourraient être attribuées à sa capacité à inhiber la biosynthèse des prostaglandines qui bloque par la suite l'activité de la cyclo-oxygénase et de la lipo-oxygénase, inhibant alors la libération des prostaglandines et des leucotriènes ainsi que la fonction des neutrophiles durant l'inflammation.

II.2.3.2.4.8. Yunnan Baiyo

Yunnan Baiyao est un terme chinois signifiant remède blanc du Yunnan. C'est l'un des remèdes les plus réputés en médecine traditionnelle chinoise ; traditionnellement utilisé sur des blessures pour ses propriétés anti-hémorragiques et hémostatiques ainsi que pour soigner les saignements gastro-intestinaux.

La poudre de Yunnan Baiyao est utilisée dans le traitement des stomatites aphteuses récidivantes au sein de la population chinoise ; cependant, à cause de l'absence de données cliniques fiables et d'études pertinentes en langue anglaise, la reconnaissance de son utilité est limitée [37].

L'étude de Liu et coll. [37] étudie l'efficacité et la sécurité d'utilisation du Yunnan Baiyao lors de sa formulation dans un dentifrice.

II.2.3.3. Critères d'inclusion et d'exclusion retrouvés dans les études

Les principaux critères d'inclusion et d'exclusion de chaque études sont rassemblés dans les tableaux 4 et 5.

Tableau 4 : Critères d'inclusion retrouvés fréquemment parmi les articles sélectionnés

Critères d'inclusion		Etudes concernées
Âge <i>(lorsqu'il est précisé)</i>	Supérieur à 10 ans	[32]
	Supérieur à 12 ans	[14]
	Supérieur à 13 ans	[27] [34]
	Supérieur à 16 ans	[26] [38]
	Supérieur à 18 ans	[8], [22]; [33], [36], [25],
	18 à 40 ans	[25], [13]
	20 à 40 ans	[30]
Antécédents de SAR	Supérieur ou égal à 2 ans avec fréquence d'au moins une crise tous les 2 mois	[8]
	Supérieur ou égal à 6 mois avec au moins deux crises	[22]
	Supérieur ou égal à 6 mois	[23]
	Au moins 2 crises dans les 3 à 6 derniers mois n'ayant pas reçu de traitement	[16]
	Supérieur ou égal à 1 an avec au moins une crise par mois	[27]
	Lésion aphteuse mineure dans les 2 mois précédant l'étude	[29]
	Au moins une crise tous les 2 mois	[35]
	Au moins une crise par mois	[28]
	Au moins 2 crises par an	[14] [33]
	Au moins 3 crises par an	[31]
	Les crises n'ont jamais nécessité de traitement pendant plus de 5 jours avant la guérison	[23]
	Antécédents de lésions aphteuses mineures et majeures	[36]
Caractéristiques de la lésion	Lésion aphteuse mineure	[8] [17] [23] [28] [33] [38] [37]
	Lésion aphteuse mineure bien délimitée dans une zone buccale accessible facilement	[8] [23] [28] [38]
	Ulcère douloureux	[8] [19] [32] [38]
	Ulcération d'au moins 2mm dans une zone buccale facile d'accès	[24]
	Durée de vie moyenne des ulcères inférieure à 7 jours	[22] [26]

Tableau 4 : Critères d'inclusion retrouvés fréquemment parmi les articles sélectionnés

(suite)

Critères d'inclusion		Etudes concernées
Caractéristiques de la lésion	Lésion aphteuse mineure ou 2 lésions mineures proches (<i>la taille des 2 lésions + la distance entre elles ne doit pas être de plus de 9 mm</i>) du même côté de la cavité buccale	[17]
	Ulcère buccal n'ayant pas reçu de traitement avant le début de l'étude	[13] [23] [25]
	1 à 3 lésion(s) aphteuse(s) mineure(s) avec un diamètre ne dépassant pas 10 mm	[23]
	Lésion aphteuse ne dépassant pas 1 cm de diamètre	[21] [30] [31] [33]
	1 à 3 lésion(s) aphteuse(s) pas plus large que 5 mm	[27]
	1 à 5 lésion(s) aphteuse(s)	[26]
	Lésion(s) affectant la parole, la nutrition, l'hygiène orale	[26] [31]
Ancienneté de la lésion	Développée dans les 24 heures précédant l'étude	[25] [29] [30]
	Développée dans les 48 heures précédant l'étude	[8] [13] [21][22] [23] [24] [26] [27] [31] [33] [36] [38]
	Développée dans les 72 heures précédant l'étude	[17] [28] [35] [37]
Concernant le sujet	Sujet ayant accepté de ne pas utiliser d'autre type de médication pour traiter ses ulcères buccaux pendant la durée de l'étude	[24]
	Sujet ou représentant légal du sujet ayant signé et daté un consentement éclairé pour participer à l'étude	[24] [28] [23] [29] [32]
	Sujet prêt à s'accorder avec l'emploi du temps imposé par l'étude et les procédures	[24]
Absence de pathologies (retard mental ou désordre psychologique, maladie inflammatoire, dérèglements hormonaux, déficits hématopoïétiques, maladie de Behçet, diabète, maladie cardiovasculaire, hypertension, maladie gastrointestinale, de la peau, hépatique ou rénale)		[25]

On constate que de nombreux critères d'inclusion reviennent régulièrement dans les différentes études mais que chaque étude a ses propres normes qui varient énormément d'une étude à l'autre; l'âge à partir duquel on peut être inclu dans l'étude par exemple, l'ancienneté de la lésion, les antécédents ou encore les caractéristiques de la lésions où il semblerait presque que chaque étude inclu un type de lésion différent.

Tableau 5 : critères d'exclusion retrouvés fréquemment parmi les articles sélectionnés

Critères d'exclusion		Nombre d'études concernées	
Grossesse	Patiente enceinte ou allaitant	[8] [13] [14] [16] [17] [22] [23] [24] [26] [27] [28] [29] [32] [33] [35] [36] [38]	
	Patiente avec intention de grossesse	[22] [23] [24]	
	Patiente ayant utilisé récemment des contraceptifs contenant des stéroïdes	[22] [23]	
	Patiente n'utilisant pas de moyen de contraception durant l'étude	[24]	
Ethylisme		[8] [23]	
Tabagisme		[13] [18] [24] [25] [27] [28] [30] [37]	
Consommation de drogues		[27]	
Pathologies	Déficits hématologiques (Anémie, fer, vitamine B12 et/ou acide folique)	[8] [38]	
	Déficit immunitaire	[14] [31] [37]	
	Maladies systémiques (maladie de Crohn, maladie de Behçet etc)	[8] [13] [17] [21] [22] [23] [26] [27] [30] [31] [32] [33] [35]	
	Toute forme de leucoplasie et de processus prolifératif de la muqueuse orale	[18]	
	Patient souffrant de SAR causée par une maladie systémique ou un déficit immunitaire	[16] [22] [23] [28] [31] [32] [37]	
	Patiente souffrant de SAR prémenstruelle	[22] [23]	
	Patient ayant d'autres lésions muqueuses associées à des lésions aphteuses récidivantes mineures	[14]	
	Sujet avec une pathologie qui selon le responsable de l'étude rend le sujet inapte.	[24]	
	Sévère maladie cardiaque, cérébrovasculaire, hépatique, rénale, endocrinienne, hématopoïétique, tumeur	[22] [32]	
	Antécédents de pathologie chronique non contrôlée (rénale, hépatique)	[24] [38]	
Caractéristiques de la SAR	SAR majeure ou herpétiforme	[22] [29] [21]	
	SAR hépétiforme	[36]	
	Lésion aphteuse apparue plus de 4 jours avant l'étude	[16]	
	Lésion aphteuse unique	[19]	
	Absence de douleur	[19]	
	Sujet ayant subi moins de 2 crises ulcéreuses	[26]	
	Allergie / hypersensibilité		[8] [22] [23] [24] [29] [32] [33] [35] [36] [37] [38]
	Traitements	Traitement d'ulcères avec stéroïdes systémiques, vitamines, antibiotiques, antihistaminiques, rétinoïdes oraux ou immunomodulateurs dans les 3 mois précédant l'étude	[8] [22] [26] [27] [36] [37]

Tableau 5 : critères d'exclusion retrouvés fréquemment parmi les articles sélectionnés, (suite)

	Critères d'exclusion	Nombre d'études concernées
Traitements	Traitement d'ulcères avec stéroïdes systémiques d'application topique comme les corticostéroïdes, antibiotiques, analgésiques durant le mois précédant l'étude	[17] [23] [26] [32] (2 semaines)
	Traitements par anti-inflammatoires non stéroïdiens, antibiotiques systémiques, immunomodulateurs ou toute médication locale dans le mois précédant l'étude	[33]
	Patient recevant ou ayant reçu un traitement chimiothérapique, des immunomodulateurs ou des corticoïdes systémique dans l'année précédant l'étude	[14]
	Traitement d'ulcères per os dans les 48h précédant l'étude	[22]
	Patient souffrant d'infection fongique ou virale sous traitement par médication anti-inflammatoire, antihistaminique etc	[28]
	Patient ayant pris un analgésique dans les 24 heures précédant l'étude	[22] [37]
	Patient ayant reçu un traitement antibiotique dans le mois précédant l'étude	[22] [29]
	Patient ayant pris tout autre traitement dans les 4 semaines précédant l'étude	[16] [30] [31]
	Usage d'AINS ou bain de bouche pour traitement d'ulcère dans les 72 heures précédant l'étude	[8]
	Usage d'un autre traitement pour traiter l'(es) ulcère(s) buccal(aux)	[13] [19] [24] [25] [26] [28] [31] [35] [36] [37] [38]
	Prise d'anti-inflammatoires dans les 24 heures précédant l'étude	[22] [33]
	Prise de traitement dans les 48 heures précédant l'étude qui pourraient interférer avec la guérison de la SAR	[23]
	Caractéristiques du patient	Participation à un essai clinique similaire dans le mois passé où patient déclaré inapte à participer à d'autres essais cliniques
Participation à un essai clinique similaire dans les 3 mois précédant l'étude		[23]
Sujets ayant subi des procédures dentaires invasives dans les 2 semaines précédant l'étude		[24] [28]
Sujet ayant subi une chirurgie dentaire dans le mois précédant l'étude		[30]
Patient portant des réhabilitations prothétiques		[13] [25] [29]
Patient portant des appareils orthodontiques		[23] [25] [28]
Patients avec retard mental ou difficulté à distinguer la douleur		[22]
Patient avec un désordre psychologique		[16] [23]

Le même constat ressort de ce tableau où les critères d'exclusion sont changeants d'une étude à une autre, en particulier en ce qui concerne les pathologies et les traitements pris par les patients. On note néanmoins que le critère d'exclusion représenté le plus uniformément est la grossesse d'une patiente ou le fait qu'elle soit en cours d'allaitement. Le tabagisme, les allergies ou hypersensibilités, les SAR secondaires à une pathologie systémique et enfin la prise de traitements concomitants pour traiter les ulcères buccaux sont également des critères fréquemment retrouvés.

II.2.3.4. Critères évalués

Les principaux critères d'évaluation de l'effet des traitements sur la SAR sont résumés dans le tableau 6.

Tableau 6: Principaux critères d'évaluation rencontrés parmi les articles sélectionnés

Critères évalués	Etudes concernées
Taille de(s) l'ulcère(s)	[8] [13] [15] [16] [19] [22] [24] [25] [26] [27] [28] [29] [34] [35] [36] [37]
Intensité de la douleur	[8] [13] [14] [15] [16] [17] [18] [19] [20] [21] [22] [23] [24] [25] [26] [27] [28] [29] [30] [31] [32] [33] [34] [35] [36] [37] [38]
Temps de guérison de la lésion	[17] [19] [21] [22] [23] [24] [25] [26] [27] [28] [30] [31] [33] [34] [35] [36] [37] [38]
Récurrence	[14] [15] [27] [35] [36]
Modification du nombre d'ulcères	[24] [34] [35] [36]
Handicap fonctionnel / Qualité de vie	[17] [24] [33]
Dynamique érythémateuse	[14] [15] [18] [26]
Durée d'épithélialisation	[18]
Satisfaction des patients	[20]
Alentours des lésions ulcéreuses traitées	[23]
Degré d'exudation de la lésion	[15] [23]
Sensation de picotement	[13]
Hyperémie	[23]
Effets secondaires	[24] [30] [37] [38]

Les critères les plus fréquemment évalués sont donc :

- La diminution de la taille de la (des) lésion(s) ulcéreuse(s), évaluée dans 15 études.
- Le temps nécessaire à la guérison de la lésion, étudiée dans 17 articles

- L'intensité de la douleur, qui est observée dans toutes les études sélectionnées.

On remarque qu'une minorité d'études s'intéressent aux effets secondaires des méthodes évaluées ainsi qu'à la récurrence des lésions, ce qui semble pourtant être des critères cruciaux dans le traitement de la stomatite aphteuse récidivante.

II.2.3.5. Résultats de l'analyse de littérature

II.2.3.5.1. Laser

Quatre études cliniques évaluent l'efficacité du laser dans le traitement de la stomatite aphteuse récidivante [16-19]. Les études de Zeini Jahromi et coll. [17] et d'Aggarwal et coll. [19] comparent l'efficacité du traitement par thérapie laser à celle d'un placebo. L'article de Nasry et coll. [16] compare le laser à un placebo et également à d'autres moyens de traitement. Enfin, l'analyse de Lalabonova et coll. [18] compare le traitement par laser à une pharmacothérapie.

L'article de Zeini Jahromi et coll. [17] compare l'efficacité d'un laser à haute intensité (laser CO₂) avec celle d'un laser diode à basse intensité (laser InGaAlP) et d'un placebo dans un essai clinique regroupant trente-six patients. Une seule séance de thérapie laser est effectuée, le laser CO₂ à haute intensité est activé en continu jusqu'à l'ablation de la lésion avec une puissance de sortie de 2 W à une distance de 12,5 mm. Le laser à basse intensité, 660 nm, est quant à lui utilisé de façon pulsatile durant quatre minutes à une fréquence de 80 Hz, une puissance de sortie de 25 mW, une densité de puissance de 3 J par cm² et un point focal de 9,04 mm. L'embout du laser est en contact avec la surface de la lésion. Pour le placebo, les patients sont traités avec la sonde inactive du laser de basse intensité, en contact avec la lésion pendant 4 minutes. L'évolution des lésions est ensuite observée durant 15 jours.

Les résultats de l'étude montrent une meilleure efficacité du traitement par laser à haute intensité que celle du laser à basse intensité et du placebo (en termes de réduction de la douleur et de temps nécessaire à la guérison). Il n'y a pas de différence significative entre l'efficacité du laser à basse intensité et celle du placebo. Aucun des deux moyens de traitement étudiés ne permet une diminution du temps nécessaire à la guérison de l'ulcère ; au contraire, l'utilisation du laser à haute intensité permet une réduction immédiate de la douleur mais augmente par la suite le temps de cicatrisation. Il faut, néanmoins, prendre en compte dans l'analyse des résultats de cette étude le nombre de patients inclus relativement faible (36 patients).

L'article d'Aggarwal et coll. [19] compare l'efficacité d'une thérapie laser diode de basse intensité à celle d'un placebo sur le même patient dans une étude de cohorte. En effet, le patient présente 2 lésions aphteuses distinctes et reçoit l'un des traitements sur chacune d'entre elles sans savoir quelle lésion est traitée par laser et quelle lésion reçoit simplement le placebo. Trente patients sont inclus dans l'étude. Une seule séance de thérapie laser est effectuée. La séance est découpée en 4 sessions d'application du laser de façon continue pour

une durée d'environ 45 secondes avec un écart de 30 à 60 secondes entre chaque session. Le laser diode est réglé sur une puissance de sortie de 0,5 W avec une longueur d'onde de 810 nm. Le temps d'application total du laser est d'environ 3 minutes; l'irradiation se fait sans contact avec une distance de 2-3 mm entre l'embout du laser et la surface de la lésion. Le faisceau est appliqué en un mouvement circulaire et continu de balayage de façon à couvrir toute la surface de la lésion. Pour le placebo, la même technique est utilisée sans activer l'unité laser. L'évolution des aphtes est ensuite observée pendant 3 jours.

L'étude conclut à une meilleure efficacité du traitement laser que celle du placebo avec une différence significative dans la diminution de la douleur et de la taille de l'ulcère. On observe une diminution immédiate de la douleur après le traitement par laser.

L'article de Nasry et coll. [16] compare l'efficacité d'un laser diode de basse intensité (970 nm) à celle d'un placebo (sous forme de tablettes adhésives), de l'amlexanox et d'un mélange à base de plantes médicinales : l'acacia nilotica et la licorice. Cette étude est un essai clinique randomisé comprenant 60 patients. Un diamètre de pointe de fibre optique de 320 microns est utilisé pour délivrer le faisceau laser. Le laser diode est lancé un peu à l'écart de la lésion (5-8 mm) et rapproché progressivement jusqu'à 2-3 mm seulement, tout en bougeant de façon continue de la périphérie de la lésion vers son centre, en « peignant » la zone entière et s'écartant de la lésion si le patient éprouve une sensation de chaleur. Le laser diode est réglé à 0,8 W pendant 30 à 45 secondes avec une période réfractaire de 15 à 20 secondes entre les passages du laser afin de permettre la relaxation du tissu. Le traitement laser est effectué en une seule séance, chaque séance pouvant être composée d'au maximum 4 sessions d'application laser. Les patients traités par amlexanox appliquent sur les lésions aphteuses des tablettes adhésives de 2 milligrammes d'amlexanox. Les patients traités par acacia nilotica et licorice reçoivent des gels adhésifs d'acacia nilotica et licorice. Les patients recevant le placebo appliquent quant à eux des tablettes adhésives semblables à celles utilisées pour le traitement par amlexanox mais ne contenant qu'un placebo. Ces 3 derniers groupes de patients doivent appliquer le traitement 4 fois par jour sur la lésion après l'avoir séchée au préalable avec une compresse stérile. Ils ne doivent ni boire ni manger pendant les 30 minutes qui suivent. Le traitement dure 5 jours.

L'étude démontre que le laser est le moyen de traitement avec le plus haut pourcentage de réduction de la douleur et de la taille des ulcères. Cependant, les 3 moyens de traitement étudiés s'avèrent plus efficaces que le placebo et il n'y a pas de différence significative entre le traitement par laser et par amlexanox hormis au deuxième jour du traitement.

Cette étude clinique incluait 60 patients soit 15 patients par moyen de traitement et observait l'évolution des symptômes sur 5 jours. Il serait intéressant de réaliser la même étude sur un plus grand nombre de patients et d'évaluer l'efficacité des différents moyens de traitements sur une durée plus longue.

Enfin, L'article de Lalabonova et coll. [18] compare l'efficacité d'une thérapie laser de basse intensité à celle d'une pharmacothérapie à base de granofurin® et sorcoseryl® dans un essai clinique comprenant 180 patients. Un laser diode de longueur d'onde 658 nm est utilisé. La zone ulcéreuse reçoit une irradiation laser sans contact avec un embout laser de 3 mm. La zone irradiée fait environ 0,5 cm² ; elle comprend la lésion aphteuse et la

muqueuse directement adjacente. La puissance de sortie du laser est de 27 mW, la fréquence est de 5,8 Hz, l'irradiation est continue, le temps d'irradiation est d'1 minute et 14 secondes, et le dosage est de 2 J par cm². Une séance de thérapie laser est effectuée quotidiennement jusqu'à disparition des symptômes.

Chez les patients recevant le traitement par pharmacothérapie, une application de granofurin® et sorcoseryl® est réalisée 2 fois par jour quotidiennement jusqu'à disparition des symptômes. L'évolution des lésions est ensuite observée durant 5 jours.

L'étude conclut à une meilleure efficacité du traitement laser par rapport au traitement par pharmacothérapie avec une différence significative dans la diminution de la douleur et la guérison de la lésion ulcéreuse. Il aurait cependant été intéressant d'inclure également un placebo dans l'étude, ce qui aurait permis d'évaluer l'efficacité réelle de chaque moyen de traitement.

On constate que les résultats des études d'Aggarwal et coll. [19], Lalabonova et coll. [18] et Nasry et coll [16] démontrent un réel intérêt du laser de basse intensité dans le traitement de la stomatite aphteuse récidivante puisqu'ils constatent son efficacité non seulement par rapport à un placebo, mais également face à d'autres traitements potentiellement utilisés. Cependant, ces résultats sont contradictoires avec ceux de l'étude de Zeini Jahromi et coll. [17] selon laquelle l'efficacité du laser de basse intensité n'est pas démontrée contrairement à celle du laser de haute intensité (qui permettrait de soulager immédiatement la douleur bien que cela allonge le temps de guérison).

Cette contradiction dans les résultats pourrait être due à la différence dans le mode d'irradiation du laser ; le nombre de séances réalisées ou encore le calibrage du laser dans les différentes études.

Tout ceci semble démontrer l'intérêt de l'utilisation du laser dans le traitement de la stomatite aphteuse récidivante, mais également la nécessité de réaliser d'avantage d'essais cliniques afin d'établir un protocole idéal pour l'utilisation des lasers dans le traitement spécifique de cette pathologie. Il serait également intéressant de réaliser des études évaluant les effets des différents lasers sur le caractère récidivant de la pathologie.

II.2.3.5.2. Spécialités

II.2.3.5.2.1. AphtoFix®

Une étude clinique évalue l'efficacité de l'AphtoFix® dans le traitement de la stomatite aphteuse récidivante: l'étude de Sakly et coll. [24].

Cet article comprend 3 études :

- une étude in vitro testant la biocompatibilité de l'AphtoFix®
- une étude clinique évaluant la tolérance du produit

- une étude clinique observant l'efficacité et la sécurité d'utilisation du produit.

Nous nous intéressons ici aux deux dernières études citées puisque la première étude est une étude in vitro.

Dans l'étude évaluant la tolérance du produit, l'AphtoFix® est appliqué en petite quantité sur les lèvres, les joues, la langue et la mâchoire et ce quotidiennement, 2 à 4 fois par jour, pendant 4 semaines. Au terme de ces 4 semaines, aucun effet secondaire indésirable n'a été détecté.

Dans l'étude évaluant l'efficacité et la sécurité d'utilisation de l'AphtoFix®, ce dernier est comparé à un placebo. Une petite quantité de crème est appliquée quotidiennement sur les lésions aphteuses. La crème est appliquée plusieurs fois dans la journée (jusqu'à 4 fois par jour), habituellement après les repas ou avant d'aller dormir durant 14 jours au maximum. Des visites de contrôle sont effectuées au quatrième jour, au septième jour et au quatorzième jour afin d'évaluer l'efficacité et la tolérance du produit.

Au terme de ces 14 semaines, l'étude conclut à une efficacité véridique de l'AphtoFix® dans le traitement de la stomatite aphteuse récidivante avec, dès le quatrième jour une efficacité presque significative du produit sur la diminution de la taille de l'ulcère et le soulagement de la douleur.

Ces résultats associés à l'absence d'apparition d'effets indésirables durant toute la durée de l'étude laissent à penser que l'AphtoFix® serait un produit sûr et efficace dans le traitement de la stomatite aphteuse récidivante. Ces résultats sont à modérer par le faible nombre de patients inclus dans ces études (20 patients dans l'étude de la tolérance du produit et 19 dans l'étude de son efficacité) et l'absence de placebo ou de groupe témoin permettant de comparer l'efficacité du produit avec l'absence de traitement ou un traitement différent.

II.2.3.5.2.2. Iralvex®

Une étude clinique évalue l'efficacité de l'Iralvex® dans le traitement de la stomatite aphteuse récidivante : l'étude de Khademi et coll. [31].

L'efficacité de l'Iralvex® est comparée à celle d'un placebo dans une étude randomisée en double aveugle comprenant 40 patients. 1 cm de gel est appliqué sur les aphtes quotidiennement à l'aide d'un coton stérile. Après l'application, le patient ne doit ni manger ni boire pendant 30 minutes. Le gel placebo est constitué d'oxyde ferrique. L'efficacité du produit est évaluée au premier, au troisième et au cinquième jour. Le patient doit également noter la date à laquelle son ulcère est totalement guéri.

L'étude conclut à une meilleure efficacité du traitement par Iralvex® par rapport au placebo avec une différence significative dans la diminution de l'intensité de la douleur et la rapidité de guérison totale des lésions (7 jours pour les patients utilisant l'Iralvex contre 10 jours pour les patients prenant le placebo).

II.2.3.5.3. Molécules actives

II.2.3.5.3.1. Amlexanox

Quatre études cliniques évaluent l'efficacité de l'amlexanox dans le traitement de la stomatite aphteuse récidivante :

L'article d'Abbasi et coll. [13], celui de Darshan et coll. [14], celui de Bhat et coll. [15], et enfin celui de Nasry et coll. [16], déjà évoqué précédemment (dans le II.2.3.5.1. Laser).

L'étude d'Abbasi et coll. [13] compare l'efficacité de l'amlexanox dans le traitement de la stomatite aphteuse récidivante à celle de l'adcortyl. Les articles de Darshan et coll. [14] et Bhat et coll. [15] comparent l'efficacité de l'amlexanox à celle d'un traitement par placebo ; celui de Nasry et coll. [16] quant à lui, comme vu précédemment, compare l'efficacité de l'amlexanox à celle d'un placebo, du laser et d'un mélange à base de plantes médicinales : l'acacia nilotica et la licorice.

Nous ne reviendrons pas sur les résultats de l'étude de Nasry et coll. [16] puisqu'ils ont déjà été énoncés dans l'II.2.3.5.1. Laser

L'étude clinique d'Abbasi et coll. [13] est une étude randomisée en double aveugle incluant 40 patients. Les patients appliquent de façon topique 4 fois par jour une pâte d'amlexanox 5% ou d'adcortyl 0,1%, après chaque repas et avant d'aller se coucher pendant 1 semaine. L'évolution des lésions est ensuite observée le premier jour, le troisième jour, le cinquième jour et le septième jour.

L'étude conclut à une réelle efficacité de l'amlexanox et de l'adcortyl, permettant de diminuer significativement le niveau de douleur, les sensations de picotement et la taille des lésions aphteuses. Cependant, aucune différence significative d'efficacité n'a été prouvée entre l'amlexanox et l'adcortyl. Néanmoins, bien que ce ne soit pas un critère évalué dans cette étude clinique, il semblerait que l'adcortyl, qui est un corticostéroïde, présente plus d'effets indésirables au long terme que l'amlexanox [13].

Il aurait été intéressant de comparer ces deux moyens de traitement à un placebo, afin de comparer leur efficacité à l'absence de traitement.

L'étude de Darshan et coll. [14] compare l'efficacité d'une pâte à base d'amlexanox à 5% à celle d'une pâte constituée d'un antiseptique topique, d'un analgésique et d'un agent anesthésique (benzalkonium chloride 0.01%, choline salicylate 8.7% et lidocaine hydrochloride 2%) dans un essai clinique randomisé constitué de 100 patients. Chaque traitement doit être appliqué 4 fois par jour quotidiennement pendant 60 jours. L'évolution des lésions est ensuite observée au troisième, sixième, neuvième, trentième et soixantième jour.

Cette étude démontre une meilleure efficacité de l'amlexanox que le mélange reçu par le groupe témoin dans la diminution du nombre, de la taille des ulcères, de la dynamique érythémateuse, du degré de douleur, et de la récurrence d'apparition des lésions.

Cette étude est intéressante puisque c'est l'une des rares qui s'intéresse aux effets de l'amlexanox sur la récurrence des crises aphteuses.

L'étude de Bhat et coll. [15] est une étude clinique randomisée comprenant 100 patients qui compare l'efficacité d'une pâte d'amlexanox à 5% à celle d'une pâte contenant un placebo. Les patients doivent appliquer la pâte dès que possible après avoir remarqué l'apparition des premiers symptômes à raison de 4 applications par jour, de préférence après le brossage des dents qui suit chaque repas et avant d'aller dormir. Environ 0,5 cm de pâte est déposé sur le site de la lésion qui aura été séchée au préalable à l'aide d'un coton propre.

L'étude démontre que la pâte d'amlexanox à 5% permet de réduire l'érythème et l'exudation dus aux lésions aphteuses, ainsi que la taille des lésions et l'intensité de la douleur avec des effets indésirables négligeables. De plus, les auteurs précisent que l'amlexanox étant facile d'utilisation, les patients montrent une préférence pour ce produit par rapport à d'autres agents.

L'étude a également suivi 30 patients parmi ceux initialement inclus dans l'étude sur une période d'un an pour évaluer l'efficacité de l'amlexanox sur le caractère récidivant de la pathologie : la récurrence semble avoir diminué sur les six premiers mois mais a lentement recommencé à augmenter par la suite.

L'ensemble des études concernant l'amlexanox rassemblées dans cette revue de littérature démontre un réel intérêt de l'amlexanox dans le traitement de la stomatite aphteuse récidivante puisqu'il s'avère un moyen de traitement qui semble efficace, permettant de diminuer rapidement l'intensité de la douleur et la taille des ulcères. Il serait intéressant de réaliser d'autres études incluant un plus grand nombre de patients et sur une période plus longue pour déterminer son effet sur le caractère récidivant de la pathologie. Ce point a été abordé dans l'étude de Darshan et coll. [14] qui semble démontrer que la récurrence tend à diminuer mais le suivi s'arrête après le soixantième jour, or l'étude de Bhat et coll. [15], en cohésion avec ces résultats, indiquerait justement qu'après 6 mois la récurrence recommence à augmenter.

Enfin, bien que l'étude de Nasry et coll. [16] semble démontrer que le laser de basse intensité soit un moyen de traitement plus efficace dans le traitement des lésions aphteuses, aucune différence significative n'a pu être démontrée entre les deux techniques. De plus, l'amlexanox est un moyen de traitement plus facile d'accès pour les patients.

II.2.3.5.3.2. Sucralfate

L'étude de Soylu Özler et coll [30] compare l'efficacité d'un traitement par sucralfate à celle de la chlorhexidine dans le traitement de la stomatite aphteuse récidivante. L'étude est un essai clinique randomisé en double aveugle comprenant 70 patients. Le sucralfate et la chlorhexidine sont utilisés en bain de bouche 4 fois par jour pendant 1 à 2 minutes après le brossage des dents et avant d'aller se coucher et ce durant 7 jours. L'efficacité des traitements est évaluée au premier, au troisième et au septième jour.

L'étude conclut à une réelle efficacité du traitement par sucralfate, avec une différence significative dans le soulagement de la douleur et l'accélération du temps de guérison par rapport à la chlorhexidine. Aucun effet secondaire n'est observé. Il aurait été intéressant d'également comparer le traitement par sucralfate à un placebo afin de connaître son efficacité réelle ainsi que celle de la chlorhexidine.

II.2.3.5.3.3. Ozone

L'efficacité de l'ozone dans le traitement de la stomatite aphteuse récidivante est évaluée dans deux études : l'étude d'Al-Omiri et coll. [25] et l'étude de Dharmavaram et coll. [26]. Chaque étude utilise néanmoins l'ozone sous une forme différente : l'étude d'Al-Omiri et coll. [25] utilise de l'ozone mélangée à de l'air, alors que l'étude de Dharmavaram et coll. [26] utilise de l'huile ozonée.

L'étude d'Al-Omiri et coll. [25] compare le traitement à l'aide d'ozone à un groupe témoin ; l'étude de Dharmavaram et coll. [26] compare le traitement avec de l'huile ozonée à un traitement par huile de sésame et à un placebo.

L'étude d'Al-Omiri et coll. [25] est une étude de cohorte en double aveugle non randomisée constituée de 138 patients. Elle compare l'efficacité d'un traitement par ozone à un groupe témoin. Les patients reçoivent un traitement par ozone à l'aide d'une machine, la healOzone x4, qui produit et délivre de l'ozone dans l'air : 2350 ppm d'ozone sous forme gazeuse sont délivrés avec un débit de 615 cc par minute pendant 60 secondes. Le groupe témoin reçoit le même traitement mais avec seulement de l'air délivré par la machine. Une évaluation de l'évolution des lésions est réalisée quotidiennement pendant 15 jours.

L'étude conclut à une réelle efficacité de l'ozone dans le traitement de la stomatite aphteuse récidivante, puisqu'elle permet de réduire la taille des ulcères buccaux rapidement (le temps nécessaire à la guérison totale des ulcères est de 7 à 10 jours pour les patients ayant reçu un traitement par ozone contre 8 à 12 jours pour le groupe témoin) et de soulager la douleur plus efficacement. De plus, l'application d'ozone est pratique, rapide et contrôlée puisqu'elle est administrée par la machine qui peut gérer la concentration, le volume, le lieu d'application et le moment d'application de l'ozone.

L'étude de Dharmavaram, et coll. [26] compare l'efficacité d'un traitement à l'aide d'une huile ozonée à celle de l'huile de sésame et d'un placebo (eau distillée) dans une étude en simple aveugle constituée de 27 patients.

Chaque moyen de traitement est appliqué quotidiennement 4 fois par jour pendant 5 jours. Environ 2 gouttes de produit sont appliquées directement sur la lésion aphteuse. L'évolution des lésions est évaluée aux deuxième, quatrième et sixième jours.

Les résultats de l'étude montrent une diminution significative des symptômes dans les groupes ayant reçu l'huile ozonée et l'huile de sésame. Bien que la réduction de l'intensité de la douleur soit significative dans les deux groupes, la rapidité de réduction de la douleur et de guérison des ulcères est plus rapide dans le groupe ayant reçu l'huile ozonée. L'huile de sésame et l'huile d'ozone semblent donc être des moyens de traitement efficaces contre la stomatite aphteuse récidivante, avec une préférence pour l'huile ozone dont l'efficacité est supérieure à celle de l'huile de sésame. Cependant, pour confirmer l'efficacité de l'huile d'ozone, il faudrait mener une étude sur un plus grand nombre de patients (ici seulement 30 patients en tout et donc 10 par groupe).

Ces deux études sont donc en accord et démontrent un réel intérêt de l'utilisation de l'ozone dans le traitement de la stomatite aphteuse récidivante. Il serait intéressant de réaliser des études sur une période plus longue, permettant d'évaluer l'effet de l'ozone sur le caractère récidivant de la pathologie.

II.2.3.5.3.4. Triester de Glycérol Oxydé

L'étude d'Oflluoglu et coll. [8] s'intéresse à l'efficacité d'un gel à base de Triester de Glycérol Oxydé (Protefix®) par rapport à celle d'un placebo et d'une pommade à base de triamcinolone-acétonide (Orabase®) dans un essai clinique randomisé en double aveugle incluant 180 patients. L'Orabase® contient 0,1% de triamcinolone-acétonide, le Protefix® contient 92,7% de trimestre de Glycérol Oxydé et le gel de placebo contient 92,67% d'huile de maïs. Les patients doivent appliquer le gel ou la pommade 4 fois par jours pendant 7 jours après chaque repas et avant d'aller dormir. Ils ne doivent ni boire ni manger durant les 30 minutes qui suivent l'application du produit. Une évaluation de l'évolution des lésions est réalisée aux deuxième, quatrième et sixième jours.

L'étude conclut à une réelle efficacité du gel de Triester de Glycérol Oxydé, permettant un soulagement de la douleur et une réduction de la taille des ulcères bien plus rapide que la pommade à base de triamcinolone acétonide et le placebo, et ce sans effets secondaires indésirables. De plus, la procédure d'application du produit est pratique et accessible pour les patients.

II.2.3.5.3.5. Oméga 3

L'étude de Nosratzahi et coll. [27]. compare l'efficacité d'un traitement par oméga 3 à celle d'un placebo dans un essai clinique randomisé en double aveugle incluant 50 patients. Les patients doivent prendre un comprimé à 1000 mg d'Oméga 3, 3 fois par jour pendant 6 mois. L'évolution des lésions est évaluée chaque semaine pendant le premier mois puis une fois par mois pendant les 5 derniers mois.

L'étude observe une différence significative dans la taille des ulcères, l'intensité de la douleur et le nombre d'ulcères entre le début et la fin du traitement. La récurrence des ulcères baisse significativement à partir des cinquième et sixième mois. Aucun changement significatif n'est observé dans le groupe ayant reçu le placebo. Ces résultats sont très encourageants et démontrent l'intérêt d'une étude sur une période encore plus prolongée afin d'évaluer les effets du traitement par oméga 3 sur le long terme.

II.2.3.5.3.6. Alun de potassium

L'article de Rafieian et coll. [28] compare l'efficacité de l'alun de potassium à celle d'un placebo dans le traitement des lésions de la stomatite aphteuse récidivante. Cette étude est un essai clinique randomisé en double aveugle constitué de 50 patients. Les patients sont traités à l'aide de patchs muco-adhésifs basiques (placebo) ou contenant 7% d'alun sur une période de 5 jours. Les patchs doivent être appliqués 3 fois par jour à intervalle régulier et ce pendant 10 minutes. Une évaluation de l'évolution des lésions est réalisée aux premier, troisième et cinquième jours.

Les résultats de l'étude montrent que les patchs contenant 7% d'alun de potassium permettent de diminuer de façon significative la taille des lésions aphteuses et l'intensité de la douleur. De plus, ils permettent d'accélérer significativement le temps nécessaire à la guérison totale (7,52 jours contre 12,2 jours pour les patients ayant reçu le placebo).

Aucun patient ne s'est plaint d'effets indésirables.

II.2.3.5.3.7. Zinc associé à la triamcinolone

L'étude de Mehdipour et coll. [36] compare l'efficacité d'un bain de bouche à base de zinc à celle d'un bain de bouche contenant un placebo ; en association avec une pommade à base de triamcinolone dans un essai clinique en double aveugle comportant 20 patients. Les patients doivent réaliser un bain de bouche 3 fois par jour avec 10 mL de produit (zinc ou placebo) pendant une minute, puis ne rien boire ou manger durant les 30 minutes suivantes. Ils doivent également appliquer la pommade à base de triamcinolone 2 fois par jour sur les lésions, ne pas manger ni boire pendant les 15 minutes qui suivent, puis se rincer la bouche avec de l'eau. L'évolution des lésions est évaluée 2 fois par semaine pendant 2 mois.

L'étude conclut à une absence de différence significative dans la diminution de la taille, du nombre de lésions et dans le soulagement de la douleur. Le bain de bouche à base de zinc ne semble donc pas plus efficace dans le traitement des lésions de la SAR que la triamcinolone. Ces résultats sont en désaccord avec ceux d'autres études citées dans l'article, qui avaient administré le zinc de façon systémique et avaient pu observer une réelle efficacité du produit. Les auteurs de l'étude recommandent donc que les études futures concernant le zinc

comme moyen de traitement se concentrent sur des patients souffrant de SAR majeure, dont le traitement sera systémique, contrairement aux SAR mineures qui sont principalement traitées de façon topique.

II.2.3.5.3.8. Rébamipide et lévamisol

L'article de Koppal et coll. [35] évalue l'efficacité du rébamipide et du lévamisol dans une étude comparative comprenant 100 patients. Pour 50 patients, 500 mg de lévamisol sont administrés oralement 3 fois par jour pendant 3 jours consécutifs sur une semaine pendant 3 semaines. Quant aux 50 autres patients, ils prennent oralement 100 mg de rébamipide 3 fois par jour pendant une semaine. L'évolution des lésions est évaluée après la première semaine, la deuxième et la troisième. Un suivi plus étendu est effectué, sur 3 mois, afin d'observer la récurrence des lésions aphteuses.

L'étude observe une diminution du nombre, de la taille et de la fréquence d'apparition des lésions ainsi qu'un soulagement de la douleur pour les deux traitements. Cependant, pour connaître leur réelle efficacité, il serait intéressant d'étudier ces molécules dans une étude avec un groupe témoin ou un traitement placebo.

II.2.3.5.3.9. Doxycycline

L'étude clinique de Vijayabala et coll. [38] compare l'efficacité d'un traitement à base de Doxycycline hyclate® à celle d'un traitement par placebo dans une étude en simple aveugle comprenant 50 patients. Une seule application de doxycycline, est réalisée de façon topique : un comprimé de Doxycycline hyclate® ou de placebo est broyé puis mélangé à quelques gouttes d'une solution saline et un adhésif pour prothèse dentaire. Ensuite, le mélange est placé sur la lésion aphteuse, 50% du mélange est utilisé pour les lésions de moins de 5 cm, 100% du mélange pour les lésions de plus de 5 cm. Par la suite, le patient ne doit ni manger ni boire pendant 2 heures. Une réévaluation est effectuée 10 jours plus tard.

L'étude conclut à une efficacité certaine de la doxycycline pour le soulagement de la douleur bien que le traitement placebo ait également été efficace (ceci peut être dû au fait que l'adhésif utilisé crée une couche mécanique protectrice sur la lésion aphteuse). Le traitement par doxycycline a néanmoins permis une réduction plus importante de la douleur que celle obtenue avec le traitement par placebo et une guérison plus rapide (3,7 +/- 1, 3 jours pour le traitement par doxycycline contre 5,3 +/- 1,2 jours pour le traitement par placebo).

Cette étude démontre donc qu'une unique application de doxycycline permettrait de soulager la douleur et d'accélérer le temps de guérison des lésions de la stomatite aphteuse récidivante. Néanmoins, une étude réalisée en double aveugle permettrait d'offrir une réelle validité à ce traitement.

II.2.3.5.3.10. Ibuprofène

L'étude clinique de Borhan-Mojabi, K. et coll. [32] étudie l'efficacité d'un mélange à base de : 5 mL d'ibuprofène 100 mg, 100 mL de dipénhydramine 25 mg et 10 mL d'aluminium magnésium siméthicone 550

mg ; à celle d'un mélange contenant seulement le dipéhydramine et l'aluminium magnésium siméthicone dans un essai clinique en double aveugle randomisé constitué de 31 patients. Les deux mélanges sont appliqués de façon topique 3 fois par jour pendant 3 jours et l'efficacité des traitements est évaluée au quatrième jour.

L'étude conclut à une absence de différence significative dans l'efficacité des deux mélanges à diminuer l'intensité de la douleur et la durée des ulcères.

L'absence de placebo nous empêche néanmoins d'observer l'efficacité potentielle du mélange de base par rapport à l'absence de traitement. De plus, l'ibuprofène était évalué pour la première fois dans cette étude et il se peut donc que l'on obtienne des résultats différents en modifiant les concentrations d'ibuprofène utilisées.

II.2.3.5.4. Extraits naturels de plantes

II.2.3.5.4.1. Extraits de *Punica Granatum*

Deux articles s'intéressent au *Punica Granatum* ; l'étude Gavanji et coll. [20] et celle de Ghalayani et coll. [21]

L'article de Gavanji et coll. [20] évalue l'efficacité d'extraits alcoolique et d'extraits aqueux de différentes variétés de *Punica granatum* : *Punica granatum* var. pleni-flora, *P. granatum* var. Sweet Alak, et *P. granatum* var. Saveh Black leather. Cet article est un essai clinique en double aveugle constitué de 210 patients. Les patients sont divisés en 7 groupes : 3 groupes reçoivent des extraits alcooliques de *Punica Granatum*, 3 groupes reçoivent des extraits aqueux et un groupe ne reçoit aucun traitement. Les extraits de *Punica Granatum* sont formulés dans des bains de bouche que les patients doivent réaliser pendant 10 minutes 4 fois par jour durant 10 jours. L'évolution des lésions est évaluée au premier, au deuxième, aux quatrième, sixième, huitième et dixième jours.

L'étude conclut à une réelle efficacité du *Punica Granatum*, permettant un soulagement de la douleur, et une accélération du temps nécessaire à la guérison totale. Les patients ayant reçu le traitement avec des extraits aqueux de *Punica Granatum* ont été plus satisfaits que ceux ayant reçu les extraits alcooliques (l'alcool entraînant une certaine irritation).

L'article de Ghalayani et coll. [21] évalue l'efficacité d'un gel à base d'extraits hydro-alcooliques de *Punica Granatum* (10%) à celle d'un placebo dans un essai clinique randomisé en double aveugle comprenant 40 patients. L'efficacité du gel a été observée durant 3 épisodes de stomatite aphteuse récidivante. Les patients appliquent le gel ou le placebo 3 fois par jour pendant une semaine en plaçant un coton stérile imprégné de gel sur les lésions durant une minute. Par la suite, ils ne doivent pas manger pendant 30 minutes. L'évolution des lésions est évaluée aux premier, troisième, cinquième et septième jours.

L'étude conclut à une réelle efficacité de l'application topique d'extraits hydro-alcooliques de *Punica Granatum* dans le traitement de la stomatite aphteuse récidivante mineure. En effet, le gel de Punica Granatum a permis une accélération du temps de guérison, et une diminution de l'intensité de la douleur et une absence d'effets indésirables avec une différence significative entre le traitement et le placebo.

Ces deux études sont donc en corrélation et démontrent un réel intérêt du *Punica Granatum* dans le traitement des lésions de la stomatite aphteuse récidivante mineure.

II.2.3.5.4.2. Extraits de Pudilan

Deux articles s'intéressent au Pudilan : celui de Jin et coll. [22] et celui Yang et coll. [23]

L'article de Jin et coll [22] compare l'efficacité d'un traitement à l'aide de Pudilan à celle d'un placebo dans un essai clinique randomisé constitué de 234 patients. Tous les sujets reçoivent un traitement de base : des tablettes de vitamine B2 de 20 mg à prendre 3 fois par jour pendant 8 jours. Le groupe expérimental prend également 3 fois par jour un liquide anti-inflammatoire à base de Pudilan à un dosage de 10 mL sous forme de tablettes. Les tablettes sont gardées en bouche 5 minutes avant que le patient ne les avale. Le groupe contrôle reçoit un placebo sous la même forme. Le traitement dure 8 jours. Une évaluation de l'évolution des lésions est effectuée au huitième jour.

L'étude démontre une réelle efficacité du traitement par Pudilan avec une diminution significative de l'intensité de la douleur, de l'hyperémie et de la taille de la lésion en l'absence d'effets secondaires indésirables.

L'article de Yang et coll. [23] compare l'efficacité d'un dentifrice contenant des extraits de Pudilan à celle d'un dentifrice placebo dans un essai clinique en double aveugle comprenant 80 patients. Les patients doivent se brosser les dents 2 fois par jour avec un dentifrice contenant des extraits de Pudilan (à une concentration de 0,8-2,2%). Après le brossage, ils appliquent un peu de dentifrice de manière à recouvrir la surface de la lésion aphteuse à l'aide d'un coton-tige qui leur est fourni. Le traitement dure 6 jours. Les patients recevant le placebo utilisent un dentifrice de contenance similaire à l'exception des extraits de Pudilan.

Les résultats de l'étude suggèrent que le dentifrice aux extraits de Pudilan permet un soulagement de la douleur, inhibe l'inflammation et favorise la guérison de la lésion de façon significative.

Les résultats des deux articles sont en accord et démontrent l'intérêt du Pudilan en application topique dans le traitement de la SAR mineure, et ce sous différentes formes cliniques. Cependant, d'autres investigations incluant plus de patients et une période d'observation prolongée semblent nécessaires afin d'évaluer de façon plus précise l'efficacité et l'innocuité des traitements à base d'extraits de Pudilan.

II.2.3.5.4.3. Gingembre

L'article d'Haghpahan et coll. [29] évalue l'efficacité d'un patch muco-bioadhésif aux extraits de gingembre en le comparant à un traitement par placebo dans un essai clinique randomisé en double aveugle comprenant 15 patients. L'étude est réalisée au cours de 3 crises de stomatite aphteuse récidivante mineure.

Deux types de muco-adhésifs sont utilisés :

- un muco-adhésif de base (constitué de gomme adragante, benzoate de sodium, alcool et eau distillée)
- un muco-adhésif de composition similaire auquel on a ajouté des extraits alcooliques de gingembre.

Les patchs sont découpés en cercles d'1 cm de diamètre. Au contact de la salive, le matériau s'hydrate, formant un hydrogel liquide qui s'attache à la muqueuse et au site de la lésion. Les patients appliquent quotidiennement les patchs pendant 20 minutes après chaque repas et avant d'aller dormir pendant 7 jours. L'évolution des lésions est évaluée aux premier, troisième, cinquième et septième jours.

L'étude conclut à une efficacité des muco-bioadhésifs aux extraits de gingembre dans le soulagement de la douleur. Cependant, leur efficacité n'est pas significative sur la diminution de l'inflammation, du diamètre et du temps de guérison de la lésion aphteuse.

II.2.3.5.4.4. Huile essentielle de citrus

L'article de Kurklu-Gurleyen et coll. [33] évalue l'efficacité d'un patch muco-adhésif à base d'huile essentielle de citrus dans le traitement des lésions de la SAR mineure. Un patch en forme de disque de 10x2 mm est utilisé. Il est constitué de poudres mixtes d'acide polyacrilique réticulé et d'hydroxypropylcellulose, d'huile de citrus, de mentol, de xylitol et de carnallite. Le patch est appliqué pendant une vingtaine de secondes en légère compression jusqu'à son adhésion complète, puis il est laissé en place jusqu'à ce qu'il se résorbe totalement (en 8 à 12 heures). Si la douleur persiste après cela, les patients disposent d'un deuxième patch qu'ils peuvent utiliser de la même façon.

L'étude conclut à l'efficacité du patch dans le soulagement de la douleur et l'amélioration de la qualité de vie des patients sans apparition d'effets secondaires indésirables. Cependant, aucun moyen de comparaison n'est utilisé dans cette étude ce qui est une limitation importante. En effet, on ne peut savoir si c'est seulement l'action mécanique de protection réalisée par le patch qui permet le soulagement de la douleur ou sa composition ou bien les deux. Il serait donc intéressant de réaliser des études incluant l'utilisation d'un placebo. Enfin, l'étude ne s'intéresse pas aux effets de ce traitement sur la guérison des lésions aphteuses, ce qui est pourtant un facteur important à prendre en compte.

II.2.3.5.4.5. Curcumine

L'article de Deshmukh et coll. [34] compare l'efficacité d'un gel à base de curcumine à celle à base de triamcinolone-acétonide dans le traitement des lésions de la SAR mineure. Cette étude est un essai clinique randomisé en double aveugle comprenant 60 patients. Un groupe de patients reçoit le gel à base de curcumine : Curenext® des laboratoires Abbott ; 1 g de gel comprenant 10 mg de curcumine. L'autre groupe reçoit le gel à base de triamcinolone-acétonide : Kenacort® des laboratoires Abbott ; concentré en triamcinolone-acétonide à 0,1%. Les patients doivent appliquer le gel 3 fois par jour après les repas et ne pas manger ni boire pendant la demi-heure qui suit. L'évolution des lésions est évaluée aux troisième, cinquième et septième jours.

L'étude conclut à une efficacité du gel à base de curcumine **et** du gel de triamcinolone-acétonide, permettant de diminuer l'intensité de la douleur, la taille, le nombre et le temps nécessaire à la guérison des lésions. Il n'y a pas de différence significative d'efficacité entre les deux gels. Ceci montre que le gel à base de curcumine serait une alternative au moins aussi efficace aux corticostéroïdes dans le traitement des lésions de la stomatite aphteuse récidivante.

Il aurait été intéressant d'également comparer ces traitements à un placebo, malgré le fait que la triamcinolone acétonide soit un traitement couramment utilisé et qu'il semble donc admis qu'il soit plus efficace qu'un placebo.

II.2.3.5.4.6. Extraits de Yunnan Baiyo

L'article de Liu et coll. [37] compare l'efficacité d'un dentifrice à base d'extraits de Yunnan Baiyo à celle d'un placebo dans un essai clinique randomisé en double aveugle constitué de 227 patients. Le dentifrice expérimental contient 0,65% (soit 0,78g pour un tube de 120 mg) d'extraits de Yunnan Baiyo. Le dentifrice placebo a la même composition que le dentifrice expérimental à l'exception des extraits de Yunnan Baiyo. Les patients doivent se brosser les dents 2 fois par jour en utilisant 1 mg du dentifrice qui leur est attribué et ce pendant 3 minutes. Le traitement dure 5 jours. L'évolution des lésions est évaluée aux troisième et cinquième jours.

L'étude conclut à une réelle efficacité du dentifrice aux extraits de Yunnan Baiyo. En effet, on observe une différence significative avec le placebo dans la diminution de la taille des ulcères et de l'intensité de la douleur, sans effets indésirables. L'utilisation de dentifrice à base de Yunnan Baiyo peut donc s'avérer intéressante dans le traitement à court terme des lésions de la stomatite aphteuse récidivante mineure.

Tous les articles rassemblés dans cette analyse de littérature nous montrent qu'à l'heure actuelle, un florilège de traitements prometteurs est à l'étude dans le traitement des lésions de la stomatite aphteuse récidivante. De plus, les formes cliniques sont très variées, ce qui laisse espérer que l'on pourra s'adapter à chaque cas et à chaque patient. En effet, nous pouvons trouver à l'étude :

- le laser
- des pommades / gels / crèmes / pâtes / huiles d'application topique
- des bains de bouche
- des dentifrices
- des comprimés / tablettes
- des patches muco-adhésifs.
- de l'ozone distribuée mélangée à de l'air

On constate que les résultats de la plupart des études sont encourageants, puisque seulement 4 études ont obtenu des résultats non concluants concernant l'efficacité du moyen de traitement analysé : l'article de Borhan-Mojabi et coll. [32] évaluant l'**ibuprofène**, celui de Mehdipour et coll. [36] évaluant l'adjonction de **Zinc** à un traitement à base de triamcinolone, l'article de Haghpanah et coll. [29] évaluant des extraits de **gingembre** et enfin l'étude de Zeini Jahromi et coll. [17] concernant un **laser diode de basse intensité**.

Parmi tous les traitements qui semblent efficaces dans le traitement de la SAR, 3 ont été comparés à un traitement à base de triamcinolone et se sont avérés autant voire plus efficaces que les corticoïdes : l'**amlexanox** (dans l'étude d'Abasi et coll. [13]), le **triestre de glycérol oxydé** (dans l'article d'Ofluoflu et coll.) et le **curcumin** (dans l'étude de Deshmukh et coll. [34]). Ceci en fait des molécules très intéressantes puisqu'elles constitueraient des alternatives aux corticoïdes dans le traitement des SAR mineures.

Un certain nombre d'articles sont cependant limités par le **faible nombre de patients inclus** (5 études évaluent moins de 40 patients : l'article de Sakly et coll. [24], celui de Mehdipour et coll. [36], celui de Dharmavaram et coll. [26], celui de Borhan-Mojabi et coll. [32] et celui de Haghpanah et coll. [29]), **l'absence de placebo ou de groupe témoin** (les études de Soyly Özler et coll. [30], Borhan-Mojabi et coll.[32], Kurklu-Gurleyen et coll. [33], Deshmukh et coll. [34], et Koppal et coll. [35]) ou encore une **durée insuffisante** pour évaluer le caractère récidivant de la pathologie (ce qui concerne une grande majorité des articles rassemblés, à l'exception de ceux de Darshan et coll. [14], Bhat et coll. [15], Nosratzahi et coll. [27], Koppal et coll. [35] et Mehdipour et coll. [36]).

Enfin, tous ces articles s'intéressent majoritairement au traitement des SAR **mineures**, alors qu'il existe bien 3 formes de stomatite aphteuse récidivante ; il serait donc intéressant de voir l'évaluation de moyens de traitements destinés aux SAR géantes et herpétiformes, comme mentionné dans l'article de Mehdipour et coll. [36].

Conclusion

La stomatite aphteuse récidivante est l'une des pathologies les plus fréquentes de la muqueuse buccale. Elle altère grandement la qualité de vie des patients touchés, pouvant s'avérer très douloureuse et affectant la nutrition, l'élocution ou encore l'hygiène orale.

Son étiopathogénie est mal connue et le traitement est difficile. Il n'existe actuellement pas de traitement curatif de la pathologie. Le traitement consiste alors en un contrôle de la douleur, une diminution de la taille des ulcères et des déficits fonctionnels, une favorisation de la guérison des lésions aphteuses et une diminution de la fréquence des crises.

Au cours de cette recherche, nous avons sélectionné des articles concernant de nouvelles options de traitement pour la stomatite aphteuse récidivante, permettant un meilleur contrôle de la douleur, une guérison plus rapide, une réduction des effets secondaires ou encore une diminution de la fréquence des crises.

Parmi tous les traitements étudiés, nombre d'entre eux semblent prometteurs avec une efficacité prouvée sur la stomatite aphteuse récidivante et différentes formulations cliniques, permettant ainsi de s'adapter au mieux à chaque cas. Au sein des traitements les plus prometteurs, on retrouve les lasers de haute et basse intensité, l'amlexanox, l'ozone, les omégas-3, le triester de glycérol oxydé ou encore des traitements à base d'extraits naturels de plante (Punica Granatum, curcumin, Yunnan Baiyo, Pudilan). Néanmoins, d'autres études sont encore nécessaires afin de savoir comment optimiser ces moyens de traitement (comme par exemple l'utilisation des lasers), de mieux connaître leur efficacité sur le caractère récidivant de la pathologie, et de déterminer comment mieux gérer les crises majeures et herpétiformes de la SAR.

Références Bibliographiques :

1. Madrid, C., Jaques, B., Bouferrache, K., & Broome, M. *Aphtes récidivants : comment faire face ?* Revue Médicale Suisse. 2010;6(265): p.1871-1877
2. Krisdapong, S., Sheiham, A., & Tsakos, G. *Impacts of recurrent aphthous stomatitis on quality of life of 12- and 15-year-old Thai children.* Quality of Life Research, 2012. **21**(1)p.71–76.
3. Cardoso, J. A., Dos Santos Junior, A. A., Nunes, M. L. T., de Figueiredo, M. A. Z., Cherubini, K., & Salum, F. G. *Salivary Alpha-Amylase Enzyme, Psychological Disorders, and Life Quality in Patients with Recurrent Aphthous Stomatitis.* International Journal of Dentistry, 2017.
4. Edgar, N. R., Saleh, D., & Miller, R. A. *Recurrent Aphthous Stomatitis: A Review.* The Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology, 2017. **10**(3), p.26–36.
5. Ranganath, S. P., & Pai, A. *Is Optimal Management of Recurrent Aphthous Stomatitis Possible? A Reality Check.* Journal of Clinical and Diagnostic Research : JCDR, 2016. **10**(10),p.08-13.
6. Altenburg, A., El-Haj, N., Micheli, C., Puttkammer, M., Abdel-Naser, M. B., & Zouboulis, C. C. *The treatment of chronic recurrent oral aphthous ulcers.* Deutsches Arzteblatt International, 2014. **111**(40), p.665–673.
7. Chaux-Bodard, AG. *Pathologies de la muqueuse Buccale.*
8. Ofluoglu, D., Ergun, S., Warnakulasuriya, S., Namdar-Pekiner, F., & Tanyeri, H. *An evaluation of the efficacy of a topical gel with Triester Glycerol Oxide (TGO) in the treatment of minor recurrent aphthous stomatitis in a Turkish cohort: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial.* Medicina Oral, Patologia Oral Y Cirugia Bucal, 2017. **22**(2), p.159–166.
9. Aslani, A., Zolfaghari, B., & Davoodvandi, F. *Design, Formulation and Evaluation of an Oral Gel from Punica Granatum Flower Extract for the Treatment of Recurrent Aphthous Stomatitis.* Advanced Pharmaceutical Bulletin, 2016. **6**(3), p.391–398.
10. Hamishehkar, H., Nokhodchi, A., Ghanbarzadeh, S., & Kouhsoltani, M. *Triamcinolone Acetonide Oromucoadhesive Paste for Treatment of Aphthous Stomatitis.* Advanced Pharmaceutical Bulletin, 2015. **5**(2), p.277–282.
11. Hamed, S., Sadeghpour, O., Shamsardekani, M. R., Amin, G., Hajighasemali, D., & Feyzabadi, Z. *The Most Common Herbs to Cure the Most Common Oral Disease: Stomatitis Recurrent Aphthous Ulcer (RAU).* Iranian Red Crescent Medical Journal, 2016. **18**(2), e21694.
12. Karavana, S. Y., Gökçe, E. H., Rençber, S., Özbal, S., Pekçetin, C., Güneri, P., & Ertan, G. *A new approach to the treatment of recurrent aphthous stomatitis with bioadhesive gels containing cyclosporine A solid lipid nanoparticles: in vivo/in vitro examinations.* International Journal of Nanomedicine, 2012. **7**, p.5693–5704.
13. Abbasi, F., Raoof, M., Khatami, R., Shadman, N., Borjian-Borojani, F., & Nazari, F. *Effectiveness of Amlexanox and Adcortyl for the treatment of recurrent aphthous ulcers.* Journal of Clinical and Experimental Dentistry, 2016. **8**(4), p368–372.

14. Darshan, D. D., Kumar, C. N. V., Kumar, A. D. M., Manikantan, N. S., Balakrishnan, D., & Uthkal, M. P. *Clinical study to know the efficacy of Amlexanox 5% with other topical Antiseptic, Analgesic and Anesthetic agents in treating minor RAS*. Journal of International Oral Health : JIOH, 2014. **6**(1), p.05–11.
15. Bhat, S., & Sujatha, D. *A clinical evaluation of 5% amlexanox oral paste in the treatment of minor recurrent aphthous ulcers and comparison with the placebo paste: a randomized, vehicle controlled, parallel, single center clinical trial*. Indian Journal of Dental Research : Official Publication of Indian Society for Dental Research, 2013. **24**(5), p.593–598.
16. Nasry, S. A., El Shenawy, H. M., Mostafa, D., & Ammar, N. M. *Different modalities for treatment of recurrent aphthous stomatitis. A Randomized clinical trial*. Journal of Clinical and Experimental Dentistry, 2016. **8**(5), p.517–522.
17. Zeini Jahromi, N., Ghapanchi, J., Pourshahidi, S., Zahed, M., & Ebrahimi, H. *Clinical Evaluation of High and Low-Level Laser Treatment (CO₂vsInGaAlP Diode Laser) for Recurrent Aphthous Stomatitis*. Journal of Dentistry (Shiraz, Iran), 2017. **18**(1), p.17–23.
18. Lalabonova, H., & Daskalov, H. *Clinical assessment of the therapeutic effect of low-level laser therapy on chronic recurrent aphthous stomatitis*. Biotechnology, Biotechnological Equipment, 2014. **28**(5), p.929–933.
19. Aggarwal, H., Singh, M. P., Nahar, P., Mathur, H., & Gv, S. *Efficacy of low-level laser therapy in treatment of recurrent aphthous ulcers - a sham controlled, split mouth follow up study*. Journal of Clinical and Diagnostic Research : JCDR, 2014. **8**(2), p.218–221.
20. Gavanji, S., Larki, B., & Bakhtari, A. *The effect of extract of Punica granatum var. pleniflora for treatment of minor recurrent aphthous stomatitis*. Integrative Medicine Research, 2014. **3**(2), p.83 – 90.
21. Ghalayani, P., Zolfaghary, B., Farhad, A. R., Tavangar, A., & Soleymani, B. *The efficacy of Punica granatum extract in the management of recurrent aphthous stomatitis*. Journal of Research in Pharmacy Practice, 2013. **2**(2), p.88 – 92.
22. Jin, Y., Lin, X., Song, L., Liu, M., Zhang, Y., Qi, X., & Zhao, D. *The Effect of Pudilan Anti-Inflammatory Oral Liquid on the Treatment of Mild Recurrent Aphthous Ulcers*. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine : eCAM, 2017.
23. Yang, Y., Zhang, T., Dong, Z., Wu, Y., Hong, X., & Hu, T. *Short-Term Efficacy of Pudilan Keyanning Toothpaste in Treatment of Minor Recurrent Aphthous Ulcers*. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine : eCAM, 2016.
24. Sakly, A., De Wever, B., Jutla, B., Satia, M., & Bogaert, J. P. *The safety and efficacy of AphtoFix® mouth ulcer cream in the management of recurrent aphthous stomatitis*. BMC Oral Health, 2016. **16**, p.1-7.
25. Al-Omiri, M. K., Alhijawi, M., AlZarea, B. K., Abul Hassan, R. S., & Lynch, E. *Ozone treatment of recurrent aphthous stomatitis: a double blinded study*. Scientific Reports, 2016. **6**(27772), p.1-7
26. Dharmavaram, A. T., Reddy, R. S., & Nallakunta, R. « Ozone » - the new NEMESIS of canker sore. Journal of Clinical and Diagnostic Research : JCDR, 2015. **9**(3), p.01-4.

27. Nosratzahi, T., & Akar, A. *Efficacy of Omega-3 in Treatment of Recurrent Aphthous Stomatitis: A Randomised, Double-blind, Placebo-controlled Study*. The Chinese Journal of Dental Research, 2016. **19**(10). p.159-164
28. Rafieian, N., Abdolsamadi, H., Moghadamnia, A., Jazayeri, M., Seif-Rabiee, M., Salmanzadeh, M., & Radi, S. *Efficacy of alum for treatment of recurrent aphthous stomatitis*. Caspian Journal of Internal Medicine, 2016. **7**(3), p.201–205.
29. Haghpanah, P., Moghadamnia, A. A., Zarghami, A., & Motalebnejad, M. *Muco-bioadhesive containing ginger officinale extract in the management of recurrent aphthous stomatitis: A randomized clinical study*. Caspian Journal of Internal Medicine, 2015. **6**(1), p.3–8.
30. Soylu Özler, G., Okuyucu, Ş., & Akoğlu, E. *The Efficacy of Sucralfate and Chlorhexidine as an Oral Rinse in Patients with Recurrent Aphthous Stomatitis*. Advances in Medicine, 2014.
31. Khademi, H., Iranmanesh, P., Moeini, A., & Tavangar, A. *Evaluation of the Effectiveness of the Iralvex Gel on the Recurrent Aphthous Stomatitis Management*. International Scholarly Research Notices, 2014.
32. Borhan-Mojabi, K., Mirmiran, F., Nassiri-Asl, M., Nazeman, P., & Jahanihashemi, H. *Therapeutic Effects of «Ibuprofen, Diphenhydramine and Aluminium MgS» on Recurrent Aphthous Stomatitis: A Randomized Controlled Trial*. Journal of Dentistry (Tehran, Iran), 2014. **11**(2), p.167–171.
33. Kurklu-Gurleyen, E., Ogut-Erisen, M., Cakir, O., Uysal, O., & Ak, G. *Quality of life in patients with recurrent aphthous stomatitis treated with a mucoadhesive patch containing citrus essential oil*. Patient Preference and Adherence, 2016. **10**, p.967-973.
34. Deshmukh, R. A., & Bagewadi, A. S. *Comparison of effectiveness of curcumin with triamcinolone acetonide in the gel form in treatment of minor recurrent aphthous stomatitis: A randomized clinical trial*. International Journal of Pharmaceutical Investigation, 2014. **4**(3), p138–141.
35. Koppal, S., Byatnal, A. R., Rukmangada, T., & Byatnal, A. A. *Efficacy of rebamipide and levamisole in the treatment of patients with recurrent aphthous ulcer - a comparative study*. Journal of Clinical and Diagnostic Research : JCDR, 2014. **8**(11), p.119-122.
36. Mehdipour, M., Taghavi Zenooz, A., Sohrabi, A., Gholizadeh, N., Bahramian, A., & Jamali, Z. *A comparison of the effect of triamcinolone ointment and mouthwash with or without zinc on the healing process of aphthous stomatitis lesions*. Journal of Dental Research, Dental Clinics, Dental Prospects, 2016. **10**(2), p.87–91.
37. Liu, X., Guan, X., Chen, R., Hua, H., Liu, Y., & Yan, Z. *Repurposing of yunnan baiyao as an alternative therapy for minor recurrent aphthous stomatitis*. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine : eCAM, 2012.
38. Vijayabala, G. S., Kalappanavar, A. N., Annigeri, R. G., Sudarshan, R., Shettar, S. S., & Nolan, A. *Single application of topical doxycycline hyclate in the management of recurrent aphthous stomatitis*. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology, 2013. **116**(4), p.440–446.
39. Virely, A., *La chlorhexidine est-elle toujours l'antiseptique de référence dans le traitement des maladies parodontales* [Thèse d'exercice]. Lyon, France : Université Claude-Bernard Lyon 1, (2013), p.1-2

N° 2017 LYO 1D 72

DOUSTEYSSIER Audrey : LA STOMATITE APHTEUSE RECIDIVANTE

Résumé :

La stomatite aphteuse récidivante est l'une des pathologies les plus fréquentes de la muqueuse buccale. Elle est caractérisée par l'apparition répétée de lésions aphteuses dans la cavité buccale (un individu atteint subira au moins 4 crises par ans) et peut s'avérer très handicapante au quotidien.

Dans ce travail, nous nous sommes tout d'abord intéressée aux caractéristiques de la pathologie : son épidémiologie, son étiologie, ses différentes formes cliniques ; mais également à la prise en charge actuelle de la stomatite aphteuse récidivante en terme de diagnostic et de traitement.

Nous avons ensuite réalisé une analyse systématique de la littérature scientifique afin d'observer quels sont les nouveaux moyens de traitement actuellement à l'étude, qui permettraient un meilleur contrôle des crises aphteuses et de leur récurrence.

Mots clés : Stomatite aphteuse récidivante, revue systématique de littérature, lésions aphteuses

JURY : Présidente : Madame la Professeure Brigitte GROSGOGÉAT

Assesseurs : Madame la Docteure Kerstin GRITSCH
Monsieur le Docteur Cyril VILLAT
Madame la Docteure Nina ATTIK

Adresse de l'auteure : Audrey DOUSTEYSSIER
2 rue de Collonge
42160 Andrézieux-Bouthéon