Cas clinique et revue de littérature

Démarche diagnostique devant une ulcération linguale unique. Cas clinique et revue de la littérature

Loredana Radoi^{1,2,*}, Marion Renoux^{1,2}

¹ Faculté de chirurgie dentaire Paris Descartes, département de médecine buccale et chirurgie buccale, 92120 Montrouge, France

² Hôpital Louis Mourier, service d'odontologie, AP-HP, 92700 Colombes, France

(Reçu le 25 septembre 2015, accepté le 6 mars 2016)

Mots clés :
ulcération buccale /
toxicité
médicamenteuse /
imputabilité
médicamenteuse /
effet indésirable /
nicorandil

Résumé – Introduction : Les ulcérations des muqueuses buccales peuvent être dues à une cause locale mais également être la manifestation de certaines pathologies générales ou de leurs thérapeutiques. Des maladies infectieuses, dermatologiques, hématologiques, carencielles, malignes et la prise de certains médicaments sont susceptibles de provoquer des ulcérations buccales, d'évolution aiguë ou chronique. De nombreux médicaments peuvent induire des ulcérations buccales, associées ou non à d'autres atteintes, cutanées et/ou muqueuses. **Observation :** Une patiente de 85 ans consultait pour une ulcération linguale évoluant depuis 5 semaines. Ce travail présente la démarche diagnostique qui a permis d'aboutir au diagnostic d'ulcération d'origine médicamenteuse liée à la prise de nicorandil. **Discussion :** Devant une ulcération muqueuse, l'anamnèse et l'examen clinique orientent le diagnostic. Les examens complémentaires permettent de retenir la cause médicamenteuse, après l'exclusion des autres étiologies possibles. La démarche diagnostique peut s'avérer difficile, notamment chez les patients qui souffrent de nombreuses pathologies et sont polymédiqués. **Conclusion :** L'implication du nicorandil dans la survenue d'ulcérations buccales ou extra-buccales est mal connue par les praticiens, ce qui explique le retard dans le diagnostic et la prise en charge adaptée des patients.

Key words:
tongue ulcer / drug
toxicity / drug
accountability / side
effect / nicorandil

Abstract – Diagnostic approach to a single chronic ulcer of the tongue. Case report and literature review. **Introduction:** Ulceration of the oral mucosa may be due to a local cause but could also be the manifestation of systemic pathologies or their treatment. Infectious, dermatological, hematological, nutritional or malignant diseases and some medications can cause mouth ulcers, with acute or chronic evolution. Many drugs can lead to oral ulcerations, associated or not with skin and/or other mucous lesions. **Observation:** An 85-year-old female patient consulted for a single chronic ulcer of the tongue lasting for 5 weeks. This work presents the diagnostic approach which led to the diagnosis of nicorandil-induced ulceration. **Discussion:** In the presence of mucosal ulceration, the medical history and clinical examination provide diagnostic guidelines. Additional tests allow the diagnosis of drug-induced ulceration after the exclusion of other possible etiologies. The diagnostic approach can be difficult, especially in patients suffering from several diseases for which they are polymedicated. **Conclusion:** The involvement of nicorandil in the occurrence of oral and extra-oral ulcers is not well known by practitioners, which explains the delay in diagnosis and appropriate care of patients.

Introduction

Les ulcérations des muqueuses buccales peuvent être dues à une cause locale mais également être l'expression de pathologies générales ou de leurs thérapeutiques. Parmi les causes générales, des maladies infectieuses, dermatologiques, hématologiques, carencielles, malignes et la prise de certains

médicaments sont susceptibles de provoquer des ulcérations buccales. Leur évolution est aiguë ou chronique, au-delà de 6 semaines [1]. De nombreux médicaments peuvent être à l'origine de lésions des muqueuses buccales, associées ou non à d'autres manifestations, cutanées et/ou muqueuses. Les atteintes buccales médicamenteuses sont variées : de brûlures chimiques à mucites, ulcérations aphtoïdes, érythème

* Correspondence : loredana.radoi@parisdescartes.fr

multiforme, nécrolyse épidermique toxique, lésions de type pemphigus, pemphigoïde bulleuse ou lupus érythémateux systémique, et toutes peuvent aboutir à des ulcérations buccales [2]. Les médicaments provoquent des lésions des muqueuses buccales, soit par un contact direct, responsable d'une irritation ou d'une réaction d'hypersensibilité locale, soit par un effet systémique [2, 3].

Devant une ulcération muqueuse, l'anamnèse et l'examen clinique donnent des orientations diagnostiques. Les examens complémentaires permettent, après l'exclusion des autres étiologies possibles, de retenir la cause médicamenteuse. Cette démarche peut s'avérer difficile, notamment chez les patients qui souffrent de nombreuses pathologies et sont polymédiqués.

Nous présentons la démarche diagnostique devant une ulcération linguale unique qui a permis d'aboutir au diagnostic d'ulcération buccale médicamenteuse due au nicorandil.

Observation clinique

Anamnèse

Une patiente âgée de 85 ans nous a été adressée par son chirurgien-dentiste traitant pour une ulcération linguale évoluant depuis cinq semaines, sans tendance à cicatriser, malgré le traitement prescrit (pyridoxine, lysozyme (Lyso-6®), chlorhexidine (Prexidine®) et josamycine (Josacine®)). La lésion avait augmenté progressivement de taille en cinq semaines. La patiente signalait des douleurs importantes, exacerbées par le contact avec les dents et les aliments, une perte pondérale d'environ 3 kg, liée à la difficulté à s'alimenter, et le déséquilibre récent de son diabète. Les douleurs l'empêchaient de suivre les séances d'orthophonie pour la rééducation de son aphasie, séquelle d'un accident vasculaire cérébral.

Les antécédents médicaux notables de la patiente comprenaient une hypertension artérielle, deux infarctus du myocarde (il y a 10 et 4 ans), un accident vasculaire cérébral (il y a 3 ans), un diabète de type 2 et une hypothyroïdie. Elle prenait quotidiennement de l'acétylsalicylate de lysine (Kardégic® 75 mg), de l'urapidil (Eupressyl® 30 mg), du vérapamil (Isoptine® 240 mg), de la pravastatine (Elisor® 20 mg), de l'aldactone (Spironolactone® 50 mg), du nicorandil (Adancor® 40 mg), de la metformine (Glucophage® 850 mg) et de la lévothyroxine (Lévothyrox® 75 µg). La patiente n'avait jamais consommé de tabac et buvait de l'alcool occasionnellement.

Examen exobuccal et général

L'examen exobuccal était normal. Aucune ulcération des téguments ou des autres muqueuses n'était signalée par la patiente. L'examen médical général pratiqué par son médecin traitant était normal.

Fig. 1. Ulcération du bord droit de la langue évoluant depuis 5 semaines (première consultation).

Fig. 1. Ulceration of the right side edge of the tongue lasting for 5 weeks: first visit.

L'examen endobuccal a révélé une ulcération unique du bord droit de la langue, ovale, d'environ 2,5 cm de diamètre dans son plus grand axe, ayant des bords nets mais des contours irréguliers. Le fond de l'ulcération était jaunâtre et la muqueuse qui l'entourait était d'aspect inflammatoire. La lésion était souple et ses bords étaient plans et érythémateux (Fig. 1). Le reste des muqueuses buccales était d'aspect normal.

À l'issue de la première consultation, plusieurs hypothèses diagnostiques ont été formulées : ulcération linguale chronique de cause traumatique ; aphte géant ; ulcération de cause infectieuse, dermatologique, hématologique, carencielle ou maligne ; granulome traumatique ulcéré à éosinophiles ; ulcération linguale dans le cadre d'une artérite à cellules géantes ; ulcération médicamenteuse liée à la prise de nicorandil. Aucune cause traumatique buccale n'a été retrouvée, la patiente étant complètement dentée et ayant un bon état bucco-dentaire et un suivi régulier. Des examens complémentaires ont été prescrits à l'issue de cette consultation. Des prélèvements bactériens et mycologiques à la recherche d'un germe spécifique (mycobactérie tuberculeuse, mycobactéries atypiques, *Candida albicans*, *Histoplasma* spp, *Aspergillus* spp...) ont été réalisés au niveau de l'ulcération. Également, un bilan sanguin a été prescrit à la recherche d'une éventuelle étiologie hématologique, carencielle ou infectieuse de l'ulcération. Il comportait la numération de la formule sanguine, la vitesse de sédimentation des hématies, la protéine C réactive, les dosages des vitamines B1, B2, B6, B9 et B12, de la ferritine et du zinc, des sérologies d'infections virales (cytomégalovirus, virus de l'immunodéficience humaine, virus des hépatites C et B) et bactériennes (syphilis). Dans l'attente des résultats biologiques, une prescription symptomatique par voie systémique (paracétamol) et topique (Dynexan®, lidocaïne) et des bains

Fig. 2. Augmentation de la taille de la lésion initiale et apparition d'autres ulcérations satellites (aspect clinique à 8 semaines).
Fig. 2. Increase in the size of the initial lesion and occurrence of other satellite ulcerations (clinical view at 8 weeks).

de bouche au bicarbonate de sodium 1,4 % a été donnée à la patiente.

À la deuxième consultation, nous avons constaté une augmentation de la taille de la lésion initiale et l'apparition de petites ulcérations satellites (Fig. 2). Outre une protéine C réactive à 8 mg/dL, et une hémoglobine glyquée à 7,6 %, tous les résultats des examens biologiques étaient normaux ; les sérologies sanguines et les prélèvements microbiologiques effectués au niveau de l'ulcération étaient négatifs. Devant l'aggravation de la lésion, une biopsie a été réalisée lors de cette consultation, dans le but d'exclure principalement une étiologie dermatologique ou maligne de l'ulcération ou un granulome traumatique ulcéré à éosinophiles. L'examen histologique pratiqué sur la biopsie linguale a montré un épithélium malpighien bien différencié, interrompu par une perte de substance couverte d'un enduit fibrino-leucocytaire, avec un dense infiltrat inflammatoire polymorphe du chorion en regard, diffusant en profondeur jusqu'au muscle strié, sans lésion tuberculoïde ni vascularite (Fig. 3 et 4). L'analyse en immunofluorescence directe a été négative. L'examen anatomopathologique a conclu à une ulcération inflammatoire avec infiltrat inflammatoire étendu en profondeur jusqu'au muscle, sans décollement bulleux, ne permettant pas une orientation étiologique en faveur d'une maladie dermatologique, infectieuse ou maligne.

L'anamnèse, les examens cliniques et complémentaires ont permis d'exclure les principales causes de cette ulcération : infectieuses, dermatologiques, hématologiques, carencielles, malignes et traumatiques. Les diagnostics d'aphte géant et de granulome traumatique ulcéré à éosinophiles ont été également écartés devant l'aggravation progressive de la lésion et l'aspect anatomopathologique. Le seul diagnostic plausible, parmi ceux évoqués à la première consultation, restait celui

Fig. 3. Examen histologique de la biopsie linguale (coloration hématoxyline-éosine, grossissement $\times 10$) : épithélium malpighien bien différencié, interrompu par une perte de substance couverte d'un enduit fibrino-leucocytaire (a) ; dense infiltrat inflammatoire polymorphe du chorion en regard, diffusant jusqu'au muscle strié (b).
Fig. 3. Histological examination of the tongue biopsy (hematoxylin-eosin staining, magnification $\times 10$): well-differentiated squamous epithelium, interrupted by a loss of substance covered by a coat of fibrin and leukocytes (a); polymorph dense inflammatory infiltrate of the lamina propria, diffusing to the striated muscle (b)).

Fig. 4. Examen histologique de la biopsie linguale (coloration hématoxyline-éosine, grossissement $\times 25$) : perte de substance recouverte d'une fausse membrane (a).
Fig. 4. Histological examination of the tongue biopsy (hematoxylin-eosin staining, magnification $\times 25$): loss of substance covered by a false membrane (a).

d'ulcération liée à la prise de nicorandil. Après concertation avec le cardiologue de la patiente, ce médicament a été arrêté. Les douleurs ont diminué rapidement, dès la première semaine,

Fig. 5. Cicatrisation complète de l'ulcération linguale 4 semaines après l'arrêt du nicorandil.

Fig. 5. Complete healing of the tongue ulcer 4 weeks following discontinuation of nicorandil.

et la lésion a guéri complètement en quatre semaines (Fig. 5), ce qui a conforté le diagnostic d'ulcération linguale médicamenteuse.

Discussion

Les ulcérations des muqueuses buccales peuvent être dues à une cause locale mais également être la manifestation de certaines pathologies générales ou de leurs thérapeutiques. Les médicaments incriminés dans la survenue d'ulcérations buccales sont prescrits notamment en rhumatologie (anti-inflammatoires non stéroïdiens : diclofénac, flurbiprofène, indométacine, naproxène ; certains traitements de la polyarthrite rhumatoïde : méthotrexate, D-pénicillamine, sels d'or), en cardiologie (inhibiteurs de l'enzyme de conversion : captopril ; inhibiteurs du récepteur de l'angiotensine 2 : losartan ; anti-angoreux : nicorandil, anti-arythmiques : amiodarone ; bêtabloquants : labétalol), en psychiatrie (antidépresseurs : fluoxétine, lithium), en infectiologie (antiviraux : foscarnet, zalcitabine) [2, 3]. Des immunomodulateurs et des immunosuppresseurs (interférons, mycophénolate de mofétil, sirolimus, tacrolimus) sont également incriminés dans la survenue d'ulcérations buccales [2, 3]. Outre la chimiothérapie anticancéreuse classique, les thérapies anticancéreuses ciblées ont été récemment mises en cause dans la survenue de mucites et d'ulcérations aphtoïdes (inhibiteurs de mTOR (mammalian Target Of Rapamycin) : évérolimus, temsirolimus ; inhibiteurs d'EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) : cétuximab, erlotinib, géfitinib, panitumumab, afatinib, pertuzumab ; inhibiteurs de tyrosine/thréonine kinase (MEK) : trametinib, cobimetinib, selumetinib ; inhibiteurs de tyrosine

kinase à activité anti-angiogénique : sorafénib, sunitinib, axitinib, pazopanib) [4].

Le nicorandil (Adancor®, Ikorel® et ses génériques) est un activateur des canaux du potassium, utilisé dans le traitement prophylactique de la crise d'angor d'effort [5]. Il a été commercialisé en France à partir de 1994. Les premiers cas d'ulcérations buccales uniques ou multiples, mimant des aphtes géants, imputées à ce médicament ont été publiés dans la littérature dès 1997, surtout par des auteurs français [6-10]. Dans une étude prospective, Marquart-Elbaz et al. ont retrouvé une prévalence des ulcérations buccales d'environ 5 % chez les patients traités par nicorandil [11]. L'âge des patients présentant cet effet indésirable du médicament varie entre 54 [12] et 91 ans [13] et le sex-ratio est de 1:1.

La langue est le plus souvent atteinte par une ulcération unique mais d'autres muqueuses buccales (labiale, jugale, palatine et gingivale) peuvent être concernées par des lésions multiples simultanées ou non avec l'ulcération linguale [6-12, 14-16]. Un antécédent d'aphtose récidivante a été retrouvé chez une partie des patients [7, 8, 11].

L'aspect clinique des ulcérations dues au nicorandil n'est pas spécifique. Pour certains auteurs, il se différencie de celui des aphtes vrais par leur étendue et leur profondeur plus importantes [11, 12]. Une étude de Boulinguez et al. [17], menée auprès de 60 dermatologues, interrogés sur leur hypothèse diagnostique devant des photographies d'ulcérations buccales, a montré que seulement 71,8 % d'entre eux qualifiaient des ulcérations dues au nicorandil comme non aphteuses ; pour le reste des praticiens, les lésions étaient des aphtes typiques. Les trois critères cliniques qui permettaient aux praticiens de classer les ulcérations dues au nicorandil comme non aphtoïdes étaient : l'absence du fond jaune, la forme linéaire et l'absence du halo rouge péri-lésionnel [17]. Toutefois, les ulcérations dues au nicorandil présentaient un fond jaune dans 21 % des cas, une forme arrondie dans 66 % des cas, et étaient entourées d'un halo inflammatoire dans 42 % des cas [17], ce qui montre l'impossibilité de définir un aspect clinique caractéristique permettant de discriminer les deux pathologies.

Un des diagnostics différentiels qui devrait être évoqué en présence d'une ulcération linguale unique chez un patient traité par nicorandil est celui de granulome traumatique ulcéré à éosinophiles [18]. Cette pathologie fait partie des désordres lymphoprolifératifs impliquant des lymphocytes T CD30+ [19]. Le granulome traumatique ulcéré à éosinophiles se manifeste également par une ulcération buccale, fréquemment unique et à localisation linguale. Les berges de la lésion sont indurées. Elle est généralement liée à un traumatisme et guérit spontanément en quelques semaines ou mois [20]. L'examen histologique permet de poser le diagnostic ; il met en évidence un infiltrat inflammatoire polymorphe dans le chorion, avec des lymphocytes, de nombreux éosinophiles et des histiocytes atypiques. L'immunohistochimie montre la présence exclusive de lymphocytes T CD30+ [20].

Tous les articles sur les ulcérations buccales dues au nicorandil rapportent que les lésions buccales sont très douloureuses et ont un impact négatif sur l'alimentation, la parole, la qualité de vie des patients, engendrant une perte pondérale, une anxiété, voire une dépression chez certains sujets.

Il semblerait qu'une dose quotidienne minimale de nicorandil soit nécessaire pour l'apparition des lésions, le plus souvent comprise entre 20 et 40 mg, mais dans la littérature on note de larges variations, entre 5 mg [16] et 100 mg [12]. En outre, chez les patients sous nicorandil depuis un certain temps, une augmentation de la dose quotidienne semblerait responsable de l'apparition des ulcérations muqueuses [7, 12, 14]. Tel est le cas de notre patiente qui a présenté quelques semaines avant l'apparition de l'ulcération linguale un épisode de décompensation cardiaque d'origine ischémique qui a amené son médecin à augmenter la dose de nicorandil de 20 à 40 mg et à introduire un traitement diurétique (spironolactone). Par ailleurs, l'ulcération buccale ne pouvait être imputée à aucun autre médicament parmi les huit pris par la patiente.

Le temps écoulé entre le début du traitement par nicorandil et l'apparition des ulcérations buccales varie de quelques semaines à plusieurs années, le plus court délai rapporté dans la littérature étant de 2-3 semaines [16] et le plus long de 90 mois [13]. Dans le cas rapporté, la patiente suivait ce traitement depuis son premier infarctus du myocarde (10 ans environ), mais l'augmentation récente de la dose journalière semble avoir déclenché l'apparition de l'ulcération linguale.

Le délai entre l'apparition des ulcérations buccales et la mise en cause du nicorandil est long, allant de plusieurs semaines à plusieurs mois [7, 12, 13], voire 1-2 années [15, 16], ce qui démontre la méconnaissance par les prescripteurs de cet effet indésirable du nicorandil et l'impact négatif que cette pathologie peut avoir sur la qualité de vie des patients. Notre patiente souffrait de son ulcération linguale très invalidante depuis cinq semaines, sans que son médecin généraliste, son diabétologue ou son dentiste traitant ne fasse le rapprochement entre la lésion et le traitement par nicorandil.

Comme dans le cas clinique rapporté, l'aspect anatomopathologique des ulcérations décrit dans la littérature est non spécifique et non contributif pour le diagnostic [8, 9, 12, 15].

Les ulcérations buccales dues au nicorandil ne répondent pas au traitement par corticoïdes topiques ou systémiques [8, 11, 12, 15, 16] ; le traitement par thalidomide ou colchicine prescrit par certains auteurs, du fait de l'analogie entre ces lésions et les aphtes, permet une faible amélioration des lésions et des symptômes, suivie d'une récurrence rapide après leur arrêt [7, 8].

Dans tous les cas rapportés dans la littérature, l'arrêt définitif du nicorandil conduit à la guérison des lésions buccales, en moyenne après un mois, avec des variations entre une semaine [8] et neuf semaines [13], sans récurrence ultérieure. Dans le cas rapporté, l'ulcération linguale a guéri complètement quatre semaines après l'arrêt du nicorandil et

aucune récurrence n'a été notée pendant une période de suivi d'un an.

Le mécanisme exact de la toxicité du médicament n'est pas connu mais il semblerait que les métabolites du nicorandil, l'acide nicotinique et le nicotinamide, se concentrent dans la salive et exercent un effet toxique buccal, notamment chez les sujets âgés [14]. En cas de prise de doses élevées de nicorandil ou d'augmentation récente de celles-ci, les métabolites du nicorandil ne peuvent plus être convertis en nicotinamide adénine dinucléotide/nicotinamide adénine dinucléotide phosphatase (NAD/NADP), coenzymes des oxydoréductases, ce qui induit leur accumulation et leur distribution anormale dans l'organisme. Il semblerait que le nicotinamide augmenterait le flux sanguin dans une zone de la muqueuse buccale récemment traumatisée et induirait une prolifération épithéliale, tandis que l'acide nicotinique provoquerait l'ulcération de cette zone [21]. Trechot et al. ont mis en évidence une concentration 38 fois supérieure de l'acide nicotinique et 11 fois supérieure du nicotinamide dans une ulcération liée au nicorandil par rapport à leur concentration tissulaire chez un patient témoin, sans ce traitement [21].

Depuis 2002, des localisations extra-orales des ulcérations dues au nicorandil ont été rapportées, principalement au niveau du tractus gastro-intestinal et de la zone péri-anale [22, 23], de la cornée et de la conjonctive [24], de l'appareil génital [25] et de la peau [26]. Les lésions du tractus digestif peuvent être responsables d'hémorragies, fistules et perforations, complications graves, nécessitant une prise en charge urgente et adéquate. Parfois, les ulcérations buccales sont concomitantes avec les lésions extra-orales [27].

À partir de ces constatations, de nombreux prescripteurs s'interrogent sur le bien-fondé de la poursuite de la prescription du nicorandil, étant donné l'existence d'autres anti-angi-neux efficaces et dépourvus de cet effet indésirable.

Le lien entre la prise de nicorandil et la survenue d'ulcérations muqueuses et cutanées graves a fait l'objet en 2012 d'une lettre de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS) destinée à la mise en garde des professionnels de santé [28].

La méthode française d'imputabilité médicamenteuse dans la survenue d'un effet indésirable [29], utilisée par les centres de pharmacovigilance, distingue l'imputabilité intrinsèque et l'imputabilité extrinsèque d'un médicament. L'imputabilité intrinsèque établit la relation de cause à effet entre un médicament et la survenue d'un effet indésirable sur trois critères chronologiques (délai de survenue de l'effet indésirable par rapport à la prise médicamenteuse, évolution de l'effet indésirable à l'arrêt du médicament, effet d'une nouvelle administration du médicament) et quatre critères sémiologiques (explication pharmacodynamique (mécanisme d'action), facteurs favorisants, diagnostics différentiels possibles, examens complémentaires de laboratoire prouvant la cause médicamenteuse). Il existe des abaques permettant d'associer ces critères

en un score d'imputabilité intrinsèque (I4 : imputabilité très vraisemblable, I3 : imputabilité vraisemblable, I2 : imputabilité plausible, I1 : imputabilité douteuse, I0 : imputabilité incompatible). L'imputabilité extrinsèque recherche les cas similaires dans la littérature et repose sur des critères bibliographiques (B3 : effet notoire/décrit, B2 : effet non notoire dans les documents usuels, B1 : effet non décrit dans la littérature, B0 : effet non décrit après recherche exhaustive de la littérature) [29]. En appliquant cette méthode au cas clinique rapporté, on peut attribuer au nicorandil une imputabilité intrinsèque vraisemblable (I3) et une imputabilité extrinsèque notoire (B3) dans la survenue des ulcérations buccales.

Conclusion

Devant une ulcération buccale unique, le diagnostic repose sur la triade anamnèse, examen clinique et examens complémentaires. L'étiologie médicamenteuse doit être retenue devant la prise d'un médicament susceptible de provoquer des ulcérations buccales, après avoir évoqué d'autres causes possibles, notamment infectieuses, carencielles et néoplasiques. La responsabilité du nicorandil dans la survenue d'ulcérations buccales ou extra-buccales est généralement mal connue par les praticiens et explique le retard de diagnostic et de prise en charge, surtout dans un contexte d'âge avancé, de polypathologies et de polymédications. Le spécialiste en médecine et chirurgie buccales doit savoir diagnostiquer ces lésions et les prendre en charge de façon adéquate.

Conflits d'intérêt : aucun

Remerciements

Nous remercions le Dr Maggy Grossin (hôpital Louis Mourier, service d'anatomie pathologique) pour les coupes histologiques et leur interprétation.

Références

1. Ejeil AL, Dridi SM. Ulcération unique: démarche diagnostique. *Rev Odont Stomat* 2011;40:305-311.
2. Scully C, Bagan JV. Adverse drug reactions in the orofacial region. *Crit Rev Oral Biol Med* 2004;15:221-239.
3. Madinier I, Berry N, Chichmanian RM. [Drug-induced oral ulcerations]. Les ulcérations orales d'origine médicamenteuse. *Ann Med Interne* 2000;151:248-254.
4. Sibaud V, Boralevi F, Vigarios E, Fricain JC. Oral toxicity of targeted anticancer therapies. *Ann Dermatol Venereol* 2014;141:354-363.
5. Frampton J, Buckley MM, Fitton A. Nicorandil. A review of its pharmacology and therapeutic efficacy in angina pectoris. *Drugs* 1992;44:625-655.
6. Boulinguez S, Bedane C, Bouyssou-Gauthier ML, Cornée-Leplat I, Truong E, Bonnetblanc JM. Giant buccal aphthosis caused by nicorandil. *Presse Med* 1997;26:558.
7. Reichert S, Antunes A, Trechot P, Barbaud A, Weber M, Schmutz JL. Major aphthous stomatitis induced by nicorandil. *Eur J Dermatol* 1997;7:132-133.
8. Agbo-Godeau S, Joly P, Lauret Ph, Szpirglas R, Szpirglas H. Association of major aphthous ulcers and nicorandil. *The Lancet* 1998; 352:1598-1599.
9. Roussel S, Courville P, Peron JM, Delcampe P, Metayer J. Oral aphthae induced by nicorandil. Anatomopathologic aspects. Apropos of a case. *Rev Stomatol Chir Maxillofac* 1998;99:207-209.
10. Desruelles F, Bahadoran P, Lacour JP, Perrin C, Santini J, Ortonne JP. Giant oral aphthous ulcer induced by nicorandil. *Br J Dermatol* 1998; 138:712-713.
11. Marquart-Elbaz C, Lipsker D, Grosshans E, Cribier B. Oral ulcers induced by nicorandil: prevalence and clinicopathological aspects]. Ulcérations buccales induites par le nicorandil: prévalence et aspects clinicopathologiques. *Ann Dermatol Venereol* 1999;126:587-590.
12. Healy CM, Smyth Y, Flint CR. Persistent nicorandil induced oral ulceration. *Heart* 2004;90:e38.
13. Yamamoto K, Matsusue Y, Horita S, Minamiguchi M, Komatsu Y, Kirita T. Nicorandil-induced oral ulceration: report of 3 cases and review of the Japanese literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2011;112:754-759.
14. Gupta A, Moris G. Major aphthous ulcers induced by nicorandil. *Age Aging* 2000; 29:372-373.
15. Webster K, Godbold P. Nicorandil induced oral ulceration. *Br Dent J* 2005;198:619-621.
16. Jang HS, Jo JH, Kim BS, Jun GJ, Lee JB, Kim MB et al. A case of severe tongue ulceration and laryngeal inflammation induced by low-dose nicorandil therapy. *Br J Dermatol* 2004;151:939-941.
17. Boulinguez S, Sommet A, Bedane C, Viraben R, Bonnetblanc JM. Oral nicorandil-induced lesions are not aphthous ulcers. *J Oral Pathol Med* 2003;32:482-485.
18. Laveau F, Chapuis H, Dandurand M, Guillot B. Ulcère éosinophilique lingual. *Ann Dermatol Venereol* 2000;127:716-718.
19. Ficarra G, Prignano F, Romagnoli P. Traumatic eosinophilic granuloma of oral mucosa: A CD30+ lymphoproliferative disorder? *Oral Oncol* 1997;33:375-379.
20. Hirshberg A, Amariglio N, Akrish S, Yahalom R, Rosenbaum H, Okon E, et al. Traumatic ulcerative granuloma with stromal eosinophilia: A reactive lesion of the oral mucosa. *Am J Clin Pathol* 2006;126:522-529.
21. Trechot P, Jouzeau JY, Brouillard C, Scala-Bertola J, Petitpain N, Cuny JF, et al. Role of nicotinic acid and nicotinamide in nicorandil-induced ulcerations: from hypothesis to demonstration. *Int Wound J* 2015;12:527-530.
22. Lee CC, Chang SS, Lee SH, Chen YS, Hsu WT, Gabriel Lee MT. Use of nicorandil is Associated with Increased Risk for Gastrointestinal Ulceration and Perforation- A Nationally Representative Population-based study. *Sci Rep* 2015;5:11495.
23. Colvin HS, Barakat T, Moussa O, Babu H, Slaughter T, Palmer JG, Hinson FL. Nicorandil associated anal ulcers: an estimate of incidence. *Ann R Coll Surg Engl* 2012;94:170-172.

24. Fraunfelder FW, Fraunfelder FT. Conjunctival and corneal ulceration associated with nicorandil. *Cutan Ocul Toxicol* 2014;33:120-121.
25. Yap T, Philippou P, Perry M, Lam W, Corbishley C, Watkin N. Nicorandil-induced penile ulcerations: a case series. *BJU Int* 2011;107:268-271.
26. Lee MG, Lin HY, Lee SH, Lee SH, Chang SS, Chen SC, et al. Risk of skin ulcerations associated with oral nicorandil therapy: a population-based study. *Br J Dermatol* 2015;173:498-509.
27. Goh C, Wong SC, Borland C. Persistent orocutaneous and anal fistulae induced by nicorandil: a case report. *J Med Case Rep* 2009;3:119.
28. AFSSAPS. Nicorandil et ulcérations graves. Lettre aux professionnels de santé. Mars 2012.
29. Bégaud B, Evreux JC, Jouglard J, Lagier G. [Imputation of the unexpected or toxic effects of drugs. Actualization of the method used in France]. *Thérapie* 1985;40:111-118.