Les pathologies des muqueuses orales associées

à l'infection à SARS-CoV-2 (COVID-19)

Dr Ali Nassif, Chirurgien-dentiste, UFR Odontologie Paris VII Garancière, Université de Paris, Laboratoire de physiopathologie orale et moléculaire, INSERM UMR1138, Les Cordeliers, Paris
Dr Jérôme Bouchet, MCU, EA 2496 Pathologies Imagerie et Biothérapies Orofaciales, UFR Odontologie. Montrouge, Université de Paris
Pr Sandrine Lorimier. Chirurgien-dentiste. PU-PH, EA 4694 GRESPI, UFR Odontologie, Université de Reims-Champagne Ardenne, Pôle Médecine Bucco-dentaire, CHU de Reims
Dr Stéphane Derruau. Chirurgien-dentiste. MCU-PH, EA 7506 BiosSpecT, UFR Odontologie, Université de Reims-Champagne Ardenne, Pôle Médecine Bucco-dentaire, CHU de Reims

Faits divers de la situation (Que savons-nous ?) :

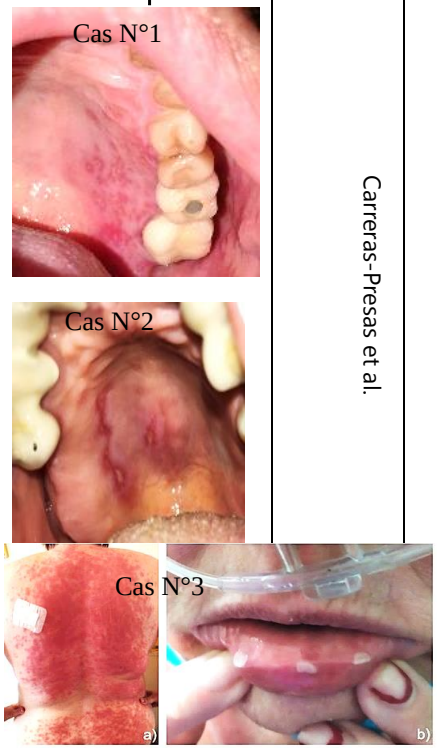
- De nouveaux rapports de cas cliniques apparaissent dans la littérature (nombre limité) suggérant que l'infection par le virus SARS-CoV-2 pourrait provoquer les symptômes ou les signes cliniques oraux suivants :
    - Ulcération au niveau de la langue
    - Douleurs au niveau du massif lingual
    - Vésicules de type herpétique au niveau du palais.
    - Ulcérations, vésicules ou bulles au niveau du vermillon des lèvres
    - Il a été rapporté également la présence d'ARN viral du SARS-CoV2 dans des coupes histologiques issues des tissus pathologiques (carcinome épidermoïde) et sains (glande salivaire sub-mandibulaire) d'un patient positif au COVID-19 (Guerini-Rocco *et al.,* 2020).

- **Cependant, à ce jour, aucune relation directe entre ces manifestations cliniques et le SARS-CoV-2 n'a été mise en évidence.**

- Une forte expression du récepteur ACE2 a été retrouvée sur les cellules orales de plusieurs sites anatomiques :
- Les protéines ACE2, TMPRSS2 et FURIN sont exprimées par les cellules épithéliales de différentes muqueuses orales (langue, plancher buccal, face ventrale de la langue). ACE2 est le récepteur d'entrée du virus. TMPRSS2 est impliqué dans la fusion des membranes virale et cellulaire. La furine participerait à la maturation de la protéine de surface virale "Spike", permettant l'entrée du virus dans la cellule (par analogie à d'autre virus).
- En raison du confinement et d'une hygiène de vie altérée (surconsommation de bain de bouche, tabac, alcool, stress…), certaines pathologies des muqueuses orales pourraient trouver des conditions propices à leur développement ou récidive.
- Par conséquent, la téléconsultation semble être un outil à privilégier afin d'évaluer les manifestations des muqueuses orales durant les périodes de confinement qui limitent l'accès aux soins, Elle permet d'éviter dans une certaine mesure, le contact direct avec les patients COVID-19. Elle faciliterait également le suivi des lésions.
- Ceci serait également une manière plus facile d'inciter les patients à signaler toute nouvelle lésion de la muqueuse orale
- L'examen de la cavité buccale et plus précisément des muqueuses orales devrait être systématique après infection au SARS-CoV-2. Il permettrait de dépister tous types des lésions qui pourraient potentiellement se développer en lien avec l'infection.
- Ce dépistage systématique reflètera la vraie situation clinique de la cavité buccale en lien avec le COVID-19.

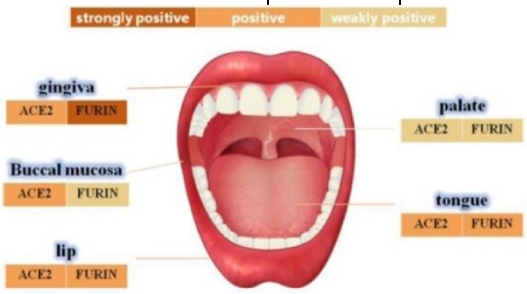
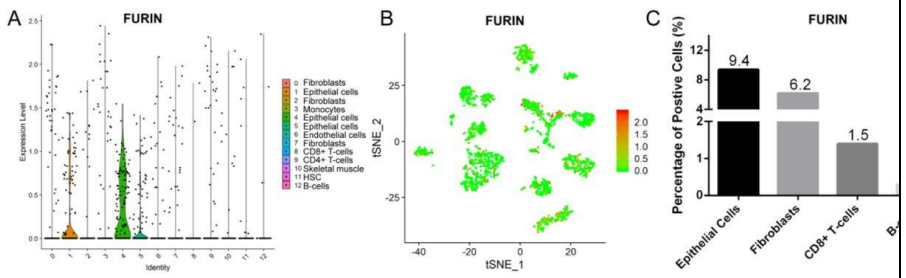
1/ Rapport de cas de lésions des muqueuses orales dans le contexte du COVID-19

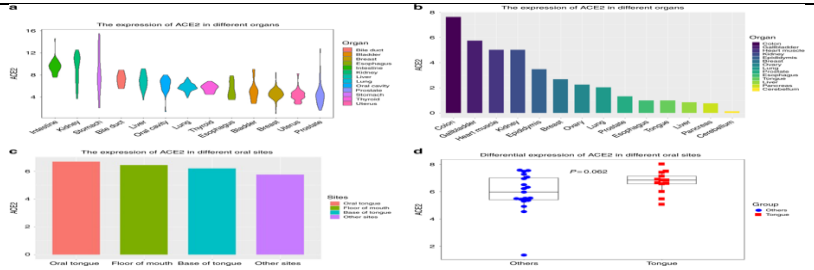
Journal	Date	Titre	Auteurs	Questions posées	Synthèse des méthodes (M) - résultats (R) - pertinence	Limites	Lien
Oral Diseases	11/4/2020	Emergency measures for acute oral mucosa diseases during the outbreak of COVID-19	Guo Yiqinge et al.	La prise en charge des pathologies de la MO pendant la pandémie	**Possibilité d'avoir des pathologies infectieuses et des récidives des pathologies de la muqueuse orale.** Distinguer les pathologies de la MO avec altération de l'état général et le covid-19 **Privilégier la téléconsultation** et éviter le contact avec la MO Maintenir une hygiène de vie saine pour éviter la récidive de certaines pathologies		10.1111/ODI.13350
JOMOS	30/4/2020	Oral manifestation of Covid-19 as an inaugural symptom?	Chaux-Bodard et al.	Manifestation clinique du COVID-19 dans la cavité orale et le mécanisme d'apparition	 **M : Rapport de cas** (1 seul), patiente 45 ans, confirmée positive au COVID-19 (prélèvement naso-pharyngé). Pas de symptômes prononcés ni altération de l'état général. **R :** Face dorsale de la langue : Phase douloureuse suivie par une apparition d'une **macule érythémateuse transformée en ulcération** avec un contour irrégulier et indolore. L'ulcération est cicatrisée 8 jours après apparition. - L'ulcération était associée avec l'apparition d'une lésion plane érythémateuse cutanée sur l'orteil. La lésion linguale était douloureuse pendant 48 heures - Hypothèse : inflammation des vaisseaux sanguins (vascularites).	Étude d'un seul cas	https://doi.org/10.1051/mbcb/2020011

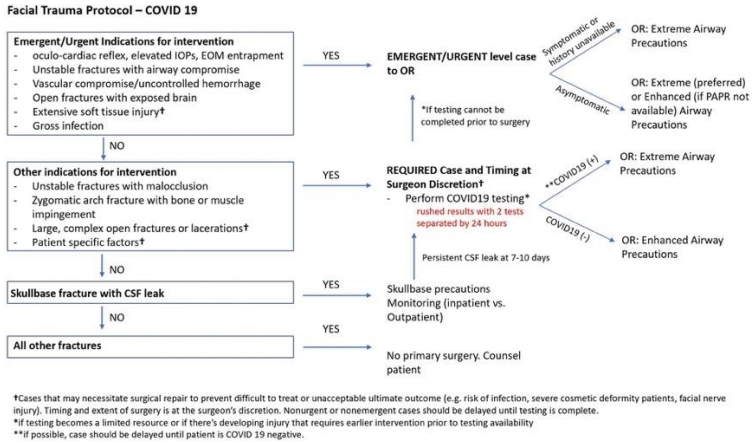
<table>
<tr>
<td>bmj</td>
<td>09/04/2020</td>
<td>COVID-19 and the gastrointestinal tract: more than meets the eye</td>
<td>Siew C Ng, Herbert Tilg</td>
<td>La voie de transmission du SARS-CoV-2 via la voie gastro-intestinale.
Lésions non orales mais atteinte de muqueuse A déplacer</td>
<td>- La fusion entre le SRAS-CoV-2 et la cellule de l'hôte dépend non seulement de la présence du récepteur cellulaire ACE2 mais également de la sérine protéase cellulaire, la protéase transmembranaire sérine 2 (TMPRSS2), qui clive la protéine S des coronavirus sur la membrane cellulaire.
- Dans l'œsophage, l'ACE2 était fortement exprimée dans les cellules épithéliales stratifiées, ce qui pourrait expliquer la détection du SARS-CoV-2 dans les érosions œsophagiennes.</td>
<td></td>
<td>10.1136/gutjnl-2020-321195</td>
</tr>
<tr>
<td>Oral Dis.</td>
<td>05/05/2020</td>
<td>Oral vesiculobullous lesions associated with SARS-CoV-2 infection RUNNING TITLE: Oral manifestations in COVID-19 patients
 
</td>
<td>Carreras-Presas et al.</td>
<td>Manifestation clinique du COVID-19 dans la cavité orale</td>
<td>
<table>
<tr><th>Patient</th><th>Symptômes</th><th>Traitement</th><th>Statut COVID-19</th></tr>
<tr><td>Cas n°1 : 58 ans, homme, pas de comorbidités</td><td>Asthénie, fièvre, hyposmie, adénopathies et dysgueusie,</td><td>Valacyclovir 500 mg toutes les 8 heures pendant 10 jours
Bain de bouche : Chlorhexidine, acide hyaluronique</td><td>Non confirmé</td></tr>
<tr><td>Cas n°2 : 58 ans, homme, Diabétique et HTA</td><td>Nombreuses ulcérations douloureuses au palais</td><td>Bain de bouche Chlorhexidine</td><td>Non confirmé, sa femme est positiv au COVID-19</td></tr>
<tr><td>Cas n°3 : 65 ans, femme, HTA, Obésité</td><td>Forte fièvre, diarrhée, langue douloureuse Rash cutané, Gingivite desquamative, Bulles au niveau du vermillon.</td><td>Antibiotique – corticoïdes Lopinavir 200 mg, Ritonavir 50 mg, Hydroxychloroquine 200 mg
Bain de bouche : Chlorhexidine, acide hyaluronique</td><td>Confirmé</td></tr>
</table>
Concernant le cas n°3, possible complications par le traitement médicamenteux.
Exanthème viral ou dermatite urticariforme avec extravasation sanguine discrète</td>
<td>Très peu de cas, parfois sans confirmation du statut COVID-19

Types et localisations très différentes en fonction des cas.</td>
<td>doi: 10.1111/ODI.13382</td>
</tr>
</table>

<table>
<tr>
<td>Clin Exp Dermatol.</td>
<td>09/05/2020</td>
<td>Erythema Multiforme-Like Eruption in Patients With COVID-19 Infection: Clinical and Histological Findings</td>
<td>Jimenez-Cauhe et al.</td>
<td>Manifestations cutanées du COVID-19</td>
<td>
- Rapport de cas (4 patients)
- Manifestations cutanées : Rash cutané
- Manifestations orales : Macules et pétéchies palatines
<table>
<tr><th>Patient</th><th>Sex, age (years)</th><th>Days from symptoms[1]</th><th>Days from drug intake[1]</th><th>Drug intake</th><th>Negative microbiological tests</th><th>Worsening of laboratory parameters[2]</th></tr>
<tr><td>1</td><td>F, 63</td><td>+19</td><td>+16</td><td>LR, H, A, C, Ce</td><td>Not performed</td><td>Elevation of CRP and D-dimer</td></tr>
<tr><td>2</td><td>F, 77</td><td>+16</td><td>+11</td><td>LR, H, A, C</td><td>HIV, EVB, CMV, VZV, HSV, M.pn, syphilis</td><td>Not performed</td></tr>
<tr><td>3</td><td>F, 58</td><td>+24</td><td>+15</td><td>LR, H, A, C, Ce</td><td>Not performed</td><td>Elevation of D-dimer
Decrease in lymphocyte count</td></tr>
<tr><td>4</td><td>F, 69</td><td>+19</td><td>+10</td><td>LR, H, A</td><td>HIV, EVB, CMV, VZV, HSV, M.pn, syphilis.
HSV PCR in vesicle swab.</td><td>Elevation of CRP and D-dimer
Decrease in lymphocyte count</td></tr>
</table>
</td>
<td>Peu de cas rapportés</td>
<td>10.1111/ced.14281</td>
</tr>
</table>

OP&M	13/4/2020	COVID-19 indirect contact transmission through the oral mucosa must not be ignored	Ze Zhang Lichao et al.	Présence du virus sur les surfaces pourrait être un facteur iatrogène d'infection très important	• Similarité entre SARS-CoV-2 et SARS-CoV • Sources de contamination : selles, urine, salive, crachat, sang • Survie de SARS-CoV : • À 24℃ : ○ Survie 5 jours dans les selles et le crachat, 10 jours dans l'urine, 15 jours dans le sang. ○ 3 jours sur les surfaces de filtres en papier, les compresses, le verre et le plastique.		10.1111/jop.13019
BioRxiv	22/4/2020	Significant expression of FURIN and ACE2 on oral epithelial cells may facilitate the efficiency of 2019-nCov entry		La Furine et le récepteur ACE2 sont présents sur les cellules épithéliales des muqueuses orales.	  - ACE2 et FURIN sont exprimés par les cellules épithéliales de différents tissus de la muqueuse buccale. - Le pourcentage de cellules positives pour FURINE était supérieur à celui des cellules positives pour ACE2 - Étude protéique (immuno-marquage) : les cellules positives aux ACE2 et FURINE étaient principalement des cellules épithéliales et secondairement des fibroblastes.		https://doi.org/10.1101/2020.04.18.047951

Indian. Pedi.	12/4/2020	Coronavirus Disease (COVID-19) and the Gastrointestinal System in Children	Matthai et al.	Transmission de Sars-Cov2 via le tube digestif	- ACE2 et TMPRSS2 sont exprimés dans les cellules épithéliales du tube digestif. - Des échantillons de selles positives de SARS-CoV-2 - <10% des enfants infectés présentent des symptômes tels que le vomissement et la diarrhée		
IJOS	24/02/2020	High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa	Hao Xu et al.	Étudier la voie potentielle d'infection de covid-19 via la MO	 - Angiotensin-converting enzyme II (ACE2) : le récepteur cellulaire de SARS-CoV-2 - C'est le même récepteur pour SARS-CoV and HCoV-NL63 - Aminopeptidase N, and dipeptidyl peptidase 4 ne sont pas des récepteurs potentiels de covid19 - Une expression élevée d'ACE2 a été identifiée sur les cellules alvéolaires de type II (AT2) du poumon - Une forte expression de ACE2 a été retrouvée sur les cellules épithéliales de la cavité buccale : sites anatomiques : langue, plancher buccal, face dorsale de la langue.		10.1038/s41368-020-00074-x
Cell	16/4/2020	SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor	Hoffman et al.	Le composant cellulaire des cellules de l'hôte interagissant avec le SARS-CoV2	Objectif : étudier le mécanisme par lequel la **protéine virale spike** (S) du SARS-CoV-2 facilite l'entrée du virus dans les cellules cibles et comment le bloquer. R :- la protéase des cellules infectées type 293T clive la protéine S virale en S1, S2 (un mécanisme similaire est observé avec SARS-CoV). - Les protéines virales S de deux coronavirus : SARS-CoV et SARS-CoV-2 ciblent les mêmes cellules		https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052
DT	13/3/2020	Consensus of Chinese experts on protection of skin and mucous membrane barrier for health-care workers fighting against coronavirus disease 2019	Yicen Yan et al.	Recommandations sur la bonne pratique pour une meilleure protection de la peau et de la muqueuse pendant la prise en charge des patients Covid-19.	**Recommandations : Protection de la muqueuse orale :** - **Éviter la respiration buccale dans les zones contaminées.** - **Maintenir la bouche fermée pendant le déshabillement de vêtements de protection.** - **Éviter le contact entre les lèvres et le côté contaminé du masque**		10.1111/dth.13310

FPS&AM	16/4/2020	A Guide to Facial Trauma Triage and Precautions in the COVID-19 Pandemic	Tsung-yen Hsieh et al.	Proposer un algorithme préliminaire de prise en charge des patients covid-19 aux personnels de santé avec une meilleure protection	 Risque très élevé de contamination de la région oro-pharyngée : proposition d'un protocole de prise en charge des patients dans le service		10.1089/fpsam.2020.0185
Nature	**15/4/2020**	**Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19**	Xi He et al.	Transmission de SARS-cov19 par la salive	- Les charges virales les plus élevées sont retrouvées dans les prélèvements oropharyngés ''frottis avec un écouvillon" ou "throat swabs" réalisés au moment de l'apparition des symptômes - La contagiosité a commencé à partir de 2,3 jours (IC à 95%, 0,8 à 3,0 jours) avant le début des symptômes et atteint un pic à 0,7 jour (IC à 95%, −0,2–2,0 jours) avant l'apparition des symptômes - La charge virale virale des patients atteints de COVID-19 (confirmée au laboratoire) atteint un pic au début ou avant l'apparition des symptômes, - Une proportion importante de transmission (44%) s'est probablement produite avant les premiers symptômes du cas index		https://doi.org/10.1038/s41591-020-0869-5
J Clin Pathol	***17/04/2020***	**SARS-CoV-2 detection in formalin-fixed paraffin embedded tissue specimens from surgical resection of tongue squamous cell carcinoma**	Guerini-Rocco et al.	Exposition des pathologistes aux échantillons contaminés par SARS-CoV2	M. coupes histologiques issues des tissus linguaux des tissus épidermoïdes L'ARN du SARS-CoV2 a été détecté dans : • Carcinome épidermoïde de la langue (tissu lingual pathologique) • Les tissues de la glande salivaire sub-mandibulaire (tissu sain histologiquement) • Non détecté au niveau des tissus lymphatiques métastatiques ou pas.	Rapport d'un seul cas du carcinome épidermoïde	10.1136/jclinpath-2020-206635

Codes couleurs : Bleu message clé de l'article ; rouge limites de l'article ; vert points forts de l'article

Abréviations :MO, Muqueuses Orales ; IC : intervalle de confiance,

Références :

1. Brann, D., T. Tsukahara and C. Weinreb "Non-neuronal expression of SARS-CoV-2 entry genes in the olfactory system suggests mechanisms underlying COVID-19-associated anosmia [published online April 9, 2020]." Neuroscience. Google Scholar.
2. Fodoulian, L., J. Tuberosa, D. Rossier, B. Landis, A. Carleton and I. Rodriguez (2020). "SARS-CoV-2 receptor and entry genes are expressed by sustentacular cells in the human olfactory neuroepithelium." bioRxiv.
3. Hoffmann, M., H. Kleine-Weber, S. Schroeder, N. Krüger, T. Herrler, S. Erichsen, T. S. Schiergens, G. Herrler, N.-H. Wu and A. Nitsche (2020). "SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor." Cell.
4. Wu, Y., X. Xu, Z. Chen, J. Duan, K. Hashimoto, L. Yang, C. Liu and C. Yang (2020). "Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses." Brain, Behavior, and Immunity.
5. Guo, Y., Yuan, C., & Wei, C. (2020). Emergency measures for acute oral mucosa diseases during the outbreak of COVID-19. *Oral Diseases*.
6. Chaux-Bodard, A. G., Deneuve, S., & Desoutter, A. (2020). Oral manifestation of Covid-19 as an inaugural symptom?. *Journal of Oral Medicine and Oral Surgery*, *26*(2), 18.
7. Ng, S. C., & Tilg, H. (2020). COVID-19 and the gastrointestinal tract: more than meets the eye. *Gut*, *69*(6), 973-974.
8. Martín Carreras-Presas, C., Amaro Sánchez, J., López-Sánchez, A. F., Jané-Salas, E., & Somacarrera Pérez, M. L. Oral vesiculobullous lesions associated with SARS-CoV-2 infection. *Oral Diseases*. Espaces????
9. Jimenez-Cauhe, J., Ortega-Quijano, D., Carretero-Barrio, I., Suarez-Valle, A., Saceda-Corralo, D., Moreno-Garcia del Real, C., & Fernandez-Nieto, D. (2020). Erythema multiforme-like eruption in patients with COVID-19 infection: clinical and histological findings. *Clinical and Experimental Dermatology*.
10. Zhang, Z., Zhang, L., & Wang, Y. (2020). COVID-19 indirect contact transmission through the oral mucosa must not be ignored. *Journal of Oral Pathology & Medicine*.
11. Mei, Z., Bingpeng, L., Hongbin, G., Xinhong, W., Kaibin, W., Mingxiao, L., ... & Linhu, G. (2020). Significant expression of FURIN and ACE2 on oral epithelial cells may facilitate the efficiency of 2019-nCov entry. *bioRxiv*.
12. Matthai, J., Shanmugam, N., & Sobhan, P. (2020). Coronavirus Disease (COVID-19) and the Gastrointestinal System in Children. *Indian Pediatrics*.
13. Xu, H., Zhong, L., Deng, J., Peng, J., Dan, H., Zeng, X., ... & Chen, Q. (2020). High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *International Journal of Oral Science*, *12*(1), 1-5.
14. Hoffmann, M., Kleine-Weber, H., Schroeder, S., Krüger, N., Herrler, T., Erichsen, S., ... & Müller, M. A. (2020). SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*.
15. Yan, Y., Chen, H., Chen, L., Cheng, B., Diao, P., Dong, L., ... & Jin, H. (2020). Consensus of Chinese experts on protection of skin and mucous membrane barrier for health-care workers fighting against coronavirus disease 2019. *Dermatologic Therapy*, e13310.
16. Hsieh, T. Y., Dedhia, R. D., Chiao, W., Dresner, H., Barta, R. J., Lyford-Pike, S., ... & Hilger, P. A. (2020). A Guide to Facial Trauma Triage and Precautions in the COVID-19 Pandemic. *Facial Plastic Surgery & Aesthetic Medicine*.
17. He, X., Lau, E. H., Wu, P., Deng, X., Wang, J., Hao, X., ... & Mo, X. (2020). Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nature medicine*, 1-4.