

REBUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE

Université De **SAAD DAHLEB – BLIDA**

Faculté De **Médecine**

Département De **Médecine Dentaire**



*Incidence Des Pathologies Bucco-dentaires Chez Les
Femmes Sous Traitements Antinéoplasiques*

Mémoire pour obtention du **Diplôme d'État** de Docteur en Médecine Dentaire

- Président : Pr. Bouamra Abderrezak

- Examineur : Dr. Melzi Aimen

- Promotrices : Dr. Idir Hassina

Dr. Ammar Boudjellal Hanane

Le Mémoire Soutenu Le 12 juillet 2021 par :

- Tlemçani Noufel

- Zaïdi AbdErrezzak

- Soumeur Yasine

- Benelfoul Amira

- Bala Sara

- Salama Ibrahim

Dédicace et remerciements

Nous tenons à exprimer notre profonde gratitude et à exprimer nos vifs, chaleureux et sincères remerciements à l'aimable attention de celles et ceux sans qui la réalisation de ce mémoire n'aurait pas été possible

- A nos parents respectifs qui, tout au long de notre scolarité, n'ont ménagé ni leur temps ni leurs efforts pour nous permettre, aujourd'hui, d'avoir l'honneur de présenter et soutenir un mémoire de fin d'études universitaires à l'effet d'obtenir le diplôme de Médecine dentaire.

- A nos enseignants des cycles primaire, secondaire et universitaire qui, graduellement, nous ont dispensé un enseignement de qualité.

- Au Professeur **A. Bounedjar** chef de service d'oncologie médicale du centre anticancer du CHU Blida et toute son équipe pour avoir accepté que notre étude soit menée au sein de son Service et de nous avoir permis :

- D'effectuer un stage de trois mois au sein de son Service.
- De consulter les dossiers des patientes sélectionnées pour notre étude.
- De consulter les patientes hospitalisées et sélectionnées pour notre étude.

- Au Professeur **Souad Meddah** pour avoir bien voulu nous permettre de prendre en charge les patientes sélectionnées au sein de son service de la clinique dentaire Ahmed Zabana.

- Au Docteur **Khamssa Zeggar** Chef du Département Médecine dentaire de l'Université Saad Dahlab.

- Au Docteur **Hassina Idir** Maitre-assistante au service d'oncologie médicale du centre anticancer du CHU Blida et au Docteur **Hanane Ammar Boudjellal** Maitre-assistante en pathologie buccale à la clinique Ahmed Zabana pour nous avoir régulièrement accompagné en lisant et en corrigeant, à chacune de nos entrevues, notre mémoire, et d'avoir eu la patience et la gentillesse de répondre à toutes nos questions.

- Au Professeur **Abderrezak Bouamra** Président du Jury.

- Au Docteur **Aimen Melzi** examinateur et membre du Jury.

Abstract

Français

Le cancer est une maladie dans laquelle Une perte de contrôle de la régulation de certaines cellules du corps aboutit à leur prolifération anarchique donnant une tumeur. Différentes thérapeutiques antinéoplasiques sont utilisées pour traiter les cancers tels que la chimiothérapie, l'hormonothérapie et la radiothérapie. Même avec l'évolution des procédures et des agents antinéoplasiques, ces thérapeutiques peuvent provoquer certains effets secondaires qui altèrent la qualité de vie des patients, ces effets secondaires comprennent des manifestations sur le plan général ainsi qu'au niveau de la cavité buccale. Parmi ces manifestations bucco-dentaires induites par les thérapeutiques antinéoplasiques nous citons les mucites buccales, les infections candidosiques et virales, la xérostomie, ainsi que le risque d'ostéonécrose. L'absence de prévention ou de prise en charge de ces pathologies une fois installées peut rendre la période de traitement plus difficile et plus désagréable ou douloureuse pour les patients. La prise en charge bucco-dentaire des patients cancéreux est souvent complexe et, en tant que telle, doit être assurée par des dentistes expérimentés. Le dentiste joue donc un rôle essentiel avant, pendant, et après les thérapies antinéoplasiques dans la prévention des complications bucco-dentaires grâce à l'éducation des patients à l'hygiène buccale et aux différentes stratégies prophylactiques, et le traitement des maladies et complications bucco-dentaires.

English

Cancer is a disease in which a loss of control over the regulation of certain cells in the body, leads to their uncontrolled proliferation resulting in a tumor. Various antineoplastic therapies are used to treat cancer such as chemotherapy, hormone therapy and radiation therapy. Even with the evolution of antineoplastic procedures and agents, these therapies can cause certain side effects that alter the quality of life of patients, these side effects include manifestations on the systemic plan as well as in the oral cavity. Among these oral manifestations induced by antineoplastic therapies we can cite oral mucositis, candidiasis and viral infections, xerostomia, and the risk of osteonecrosis. The lack of prevention or management of these pathologies once they have set in can make the treatment period more difficult and unpleasant or painful for patients. The oral management of cancer patients is often complex and as such should be performed by experienced dentists. Therefore, the dentist plays an essential role before, during, and after antineoplastic therapies in the prevention of oral complications by educating patients about oral hygiene and various prophylactic strategies, and the treatment of oral diseases and complications.

Sommaire

Table des Matières	5
Index des Figures	11
Index des Tableaux	14
Les Abréviations	15
Introduction	18
I. Généralités	
A. Anatomie, Histologie et Physiologie de la cavité buccale	20
1. Anatomie.....	20
2. Histologie.....	21
3. Physiologie.....	22
B. La Tumeur	23
1. Comparaison entre une tumeur maligne et tumeur bénigne.....	23
2. Pathogénie des Cancer.....	24
2.1. Cycle cellulaire et invasion.....	24
2.2. Métastases.....	25
2.3. Réponse de l'Organisme face à un Cancer.....	26
2.3.1. Le Cycle Immunitaire Anti-tumorale.....	26
2.3.2. Les Mécanisme d'échappement au Système Immunitaire.....	28
3. La Classification de Cancer.....	28
3.1. Classification Histo-pathologique du Cancer.....	28
3.2. Classification par Organe.....	29
3.3. Le Grade du Cancer.....	29
4. Système de Stadification des Cancer.....	30
4.1. Classification TNM.....	30
4.2. Classification par stade.....	31
5. Les Facteurs de Risque Carcinogènes.....	31
5.1. Risques Lié au comportement.....	31
5.2. Risques Lié à l'Environnement.....	31
5.3. Risques Liée à l'Individu.....	31

5.4. Autre Facteurs peuvent jouer un rôle dans ce Processus.....	32
C. Épidémiologie du cancer chez la femme.....	32
1. Incidences des cancers au niveau mondiale.....	32
2. Incidences des cancers en Algérie.....	34
D. Thérapie Antinéoplasique.....	35
1. Définition de Thérapie Antinéoplasique.....	35
2. Modalités des Traitements Antinéoplasiques.....	35
2.1. Thérapies Loco-régionales.....	35
2.1.1. La Chirurgie.....	35
2.1.1.1. La Chirurgie à Visée Curative.....	35
2.1.1.2. La Chirurgie à Visée Palliative.....	35
2.1.2. La Radiothérapie.....	36
2.1.2.1. La Radiothérapie à Visée Curative.....	36
2.1.2.2. La Radiothérapie à Visée Palliative.....	36
2.2. Thérapies Systémiques.....	36
2.2.1. Chimiothérapie.....	36
2.2.1.1. Définition.....	36
2.2.1.2. Classification des Médicaments du Chimiothérapie et mode d'action.....	36
2.2.1.3. Modes d'Administration de Chimiothérapie.....	38
2.2.1.4. Les différentes modalités de la chimiothérapie.....	40
2.2.1.5. Déroulement De Chimiothérapie en Hôpital du Jour.....	42
2.2.2. Hormonothérapie.....	43
2.2.2.1. Définition.....	43
2.2.2.2. Les Tumeurs Potentiellement Hormono-dépendantes chez les Femmes.....	44
2.2.2.3. Mode d'Action.....	44
2.2.2.4. Les Classes Des Traitements Médicamenteux et Non Médicamenteux antihormonale.....	45
2.2.2.5. Les Modalités d'utilisation de l'Hormonothérapie en Oncologie.....	47
2.2.3. Thérapie Ciblée.....	48
2.2.3.1. Définition.....	48
2.2.3.2. Classification des Molécules utilisé en Thérapie Ciblée.....	48

2.2.3.3.Les Modalités d'utilisation de la Thérapie Ciblée.....	52
2.2.4.Immunothérapie.....	53
2.2.4.1.Définition.....	54
2.2.4.2.Les Modes d'Action de l'Immunothérapie en Anti-PD1 et Anti-PDL1.....	54
2.2.4.3.Les Modalités d'utilisation d'Anti-PD1 et Anti-PDL1.....	56
2.2.5.Les Anti-Résorptif Osseux.....	57
2.2.5.1.Définition.....	57
2.2.5.2.Classification des Anti-Résorptif Osseux.....	57

II. Les Effets Secondaires De La Thérapie Antinéoplasique

A. Sur le Plan Générale.....	61
1.Effets Secondaires de la Chimiothérapie.....	61
2.Effets Secondaires de la Thérapie Ciblée.....	62
3.Effets Secondaires de l'Immunothérapie.....	62
4.Effets Secondaires de l'Hormonothérapie.....	63
5.Effets Secondaires des Anti-Résorptifs Osseux.....	63
6.Effets Secondaires de la Radiothérapie.....	63
B. Au Niveaux de la Cavité Buccale.....	64
1.Pathologies Buccale Chimio-induites.....	64
1.1.Au Niveaux de la muqueuses buccales.....	64
1.1.1.Mucite.....	64
1.1.2.Infections Orales	71
1.2.Au Niveaux Dentaire.....	83
1.3.Au Niveaux des Glandes Salivaires.....	83
1.3.1.Diagnostic.....	84
1.3.2.Classification.....	84
1.3.3.Traitement.....	85
1.4.Dysgueusie.....	85
1.5.Au niveau Neurologique.....	85
1.6.Saignement.....	86
2.Pathologies Buccales Induites par Anti-Résorptifs Osseux.....	86
2.1.L'Ostéonécrose de la Mâchoire.....	86

2.1.1.Définition.....	87
2.1.2.Symptomatologie.....	87
2.1.3.Diagnostic.....	88
2.1.4.Classification.....	89
2.1.5.Traitement.....	90
3.Pathologies Buccales Induites par la Radiothérapie Cervico-faciale.....	92
3.1.Les Effets Secondaires Aigus.....	92
3.1.1.Mucite.....	92
3.1.2.Xérostomie.....	92
3.1.3.Dysgueusie.....	93
3.2.Les Effets Secondaires Oraux Chroniques.....	93
3.2.1.Trismus.....	94
3.2.2.Caries Dentaires.....	94
3.2.3.L'Ostéoradionécrose.....	95
4.Différence entre Ostéochimionécrose et Ostéoradionécrose	96
5.Pathologies Buccales Induites par l'Hormonothérapie.....	98
6.Pathologies Buccales Induites par la Thérapie Ciblée.....	100
6.1.Classification Selon les Molécules.....	100
6.2.Traitement.....	103

III. Prise En Charge des Femmes Sous Thérapie Antinéoplasique Au Cabinet Dentaire

A. Avant le Début de tout Traitement Antinéoplasique.....	105
B. Les Procédures Dentaires Invasives et Non Invasives.....	105
1.Procédures Dentaires Invasives.....	105
2.Procédures Dentaires Non Invasives.....	105
C. Avant Traitement Antinéoplasique.....	106
1.Avant Chimiothérapie.....	106
2.Avant Radiothérapie de la tête et du cou.....	107
3.Avant Traitement par Anti-Résorptifs Osseux.....	108
4.Avant Thérapie Ciblée.....	109
D. Pendant Traitement Antinéoplasique.....	110

1.Pendant la Chimiothérapie.....	110
2.Pendant la Radiothérapie de la tête et du cou.....	110
3.Pendant Traitement par Anti-Résorptifs Osseux.....	111
3.1.Bisphosphonate en IV.....	111
3.2.Bisphosphonate Orale.....	112
4.Pendant la Thérapie Ciblée.....	114
E. Après Traitement Antinéoplasique.....	116
1.Après Chimiothérapie.....	116
2.Après Radiothérapie de la tête et du cou.....	116
3.Après Traitement par Anti-Résorptifs Osseux.....	117
4.Après Thérapie Ciblée.....	117
IV. L'Etude Pratique, Les Résultats de l'Etude et la Discussion	
A.L'Etude Pratique.....	119
1.Introduction.....	119
2.Patients et Méthodes.....	119
B.Les Résultats.....	123
1.Description de la Population Générale.....	123
1.1.L'Age.....	123
1.2.Pathologies Générales Associées.....	123
1.3.L'Etat initial de la cavité buccale.....	124
1.4.L'Equilibre Alimentaire.....	125
2.Descriptions Oncologiques.....	125
2.1.La Pathologie Cancéreuse Primitive.....	125
2.2.Le Type de Traitement Antinéoplasique.....	126
2.3.La Modalité de Traitement.....	127
3.Pathologie bucco-dentaire Induite par la Thérapie Antinéoplasique.....	127
3.1.Les Manifestations bucco-dentaires.....	127
3.2.Les Mucites.....	128
3.3.Candidoses.....	132
3.4.La Langue Géographique.....	136
3.5.Les Manifestations Salivaires.....	138

C.Discussion	142
Conclusion	148
Annexe -1-	150
Annexe -2-	156
Référence	159

Index des Figures

- <u>Figure 1</u> : Schéma de l'anatomie de la cavité buccale.....	20
- <u>Figure 2</u> : Coupe histologique d'un épithélium para kératinisée.....	21
- <u>Figure 3</u> : Coupe histologique de la muqueuse masticatoire stratifié.....	21
- <u>Figure 4</u> : Coupe histologique d'un épithélium non kératinisé.....	22
- <u>Figure 5</u> : Schéma présentant la manière dont les cellules cancéreuses se multiplient Afin de former une tumeur.....	25
- <u>Figure 6</u> : Schéma montrant une tumeur envahissant les tissus sains.....	25
- <u>Figure 7</u> : Schéma présentant les 7 étapes de cycle immunitaire	27
- <u>Figure 8</u> : Représentation de cathéter et le site d'insertion.....	39
- <u>Figure 9</u> : Présentation des différents sites d'action des Molécules de l'hormonothérapie.....	46
- <u>Figure 10</u> : Présentation des sites d'actions de la thérapie ciblé.....	50
- <u>Figure 11</u> : Moment d'utilisation des thérapies ciblées en fonction du stade de la maladie conformément à leurs indications thérapeutiques.....	53
- <u>Figure 12</u> : Schéma découvrant la relation entre PD1/PDL1.....	56
- <u>Figure 13</u> : Parts des traitements dans l'arsenal thérapeutique autorisé dans le cancer.....	56
- <u>Figure 14</u> : Photo d'une Mucite orale.....	65
- <u>Figure 15</u> : Classification des mucites selon l'OMS.....	68
- <u>Figure 16</u> : Morceaux de glaces (cryothérapie) pour la prise en charge de la mucite oral induite par la chimiothérapie.....	69
- <u>Figure 17</u> : Gingivite ulcéreuse nécrosante (GUN) (Papilles et gencive marginale Ulcérées et nécrotiques et papilles tronquées)	71
- <u>Figure 18</u> : Candidose pseudomembraneuse.....	74
- <u>Figure 19</u> : Candidose érythémateuse.....	74
- <u>Figure 20</u> : Candidose hyperplasique.....	75
- <u>Figure 21</u> : Stomatite sous prothétique (noter l'érythème qui suit exactement les limites de la prothèse surinfectée par Candida)	76
- <u>Figure 22</u> : Chéilite angulaire.....	76
- <u>Figure 23</u> : Glossite losangique médiane associée à une infection à candida.....	77
- <u>Figure 24</u> : Erythème gingival linéaire.....	77
- <u>Figure 25</u> : Herpès simplex virus (HSV).....	80

- <u>Figure 26</u> : Herpès zoster.....	82
- <u>Figure 27</u> : Gingivorragie.....	86
- <u>Figure 28</u> : Ostéochimionécrose	87
- <u>Figure 29</u> : Caries induite par la radiothérapie de la tête et du cou.....	94
- <u>Figure 30</u> : Gel fluoré en gouttière.....	95
- <u>Figure 31</u> : Ostéoradionécrose.....	96
- <u>Figure 32</u> : (A) Ostéochimionécrose des maxillaires associés au Bisphosphonate. (B) Ostéoradionécrose infectée.....	97
- <u>Figure 33</u> : Langue géographique.....	101
- <u>Figure 34</u> : prise en charge d'un patient cancéreux avant la chimiothérapie.....	106
- <u>Figure 35</u> : Répartition des patients selon la pathologie d'ordre générale.....	124
- <u>Figure 36</u> : Répartition des patientes selon l'état initial de la cavité buccale.....	124
- <u>Figure 37</u> : Répartition des patients selon l'équilibre alimentaire.....	125
- <u>Figure 38</u> : Répartition des patients selon le type de traitement anti néoplasique.....	126
- <u>Figure 39</u> : Répartition des patients selon la modalité du thérapeutique anti néoplasique...127	
- <u>Figure 40</u> : Répartition des patients selon la fréquence des manifestations buccodentaires.....	128
- <u>Figure 41</u> : Répartition des patients selon la fréquence d'apparition des mucites.....	129
- <u>Figure 42</u> : Répartition des patients selon les grades de mucites.....	129
- <u>Figure 43</u> : Répartition selon la survenue des mucites.....	130
- <u>Figure 44</u> : Répartition des survenus de mucites en fonction de l'état bucco-dentaire.....	131
- <u>Figure 45</u> : Répartition des mucites selon la sécheresse buccale.....	132
- <u>Figure 46</u> : Répartition des en fonction des survenus de candidose.....	133
- <u>Figure 47</u> : Répartition de survenu des candidoses en fonction de type de traitement.....	133
- <u>Figure 48</u> : Répartition des survenus des candidoses en fonction de l'état bucco- dentaire.....	135
- <u>Figure 49</u> : Répartition des survenus des candidoses en fonction de la sécheresse buccale.....	135
- <u>Figure 50</u> : Répartition des patientes selon le survenu d'une langue géographique.....	136
- <u>Figure 51</u> : Répartition de la langue géographique selon le type de traitement.....	137
- <u>Figure 52</u> : Répartition des survenus de langue géographique en fonction de l'état bucco- dentaire.....	138
- <u>Figure 53</u> : Répartition en fonction de la survenue de xérostomie.....	138
- <u>Figure 54</u> : Répartition de xérostomie selon la cause.....	139

- <u>Figure 55</u> : Répartition de xérostomie selon le type de traitements.....	139
- <u>Figure 56</u> : Répartition des manifestations salivaires en fonction de l'état bucco- dentaire.....	141
- <u>Figure 57</u> : Photo lors de la première consultation.....	150
- <u>Figure 58</u> : Photo lors de la deuxième consultation.....	150
- <u>Figure 59</u> : Etat buccodentaire initiale de la patiente.....	151
- <u>Figure 60</u> : Fiche de renseignement.....	152
- <u>Figures 61</u> : Etat buccodentaire de la patiente après la première séance de détartrage.....	153
- <u>Figure62</u> : vue vestibulaire et linguale de l'État buccodentaire après la 2ème séance de détartrage etsurfaçageradiculaire.....	153
- <u>Figure 63</u> : Photos prise après la séance de polissage.....	154
- <u>Figure 64</u> : Les fiches Cliniques et de Contrôles utilisés pour examiner les patients et enregistrer les informations.....	158

Index des Tableaux

- <u>Tableau 1</u> : Tableau comparatif entre les tumeurs bénignes et les tumeurs malignes.....	24
- <u>Tableau 2</u> : Epidémiologie des cancers diagnostiqués en 2018 mondialement chez les femmes.....	33
- <u>Tableau 3</u> : épidémiologie des cancer diagnostiqués au niveau national 2020.....	34
- <u>Tableau 4</u> : épidémiologie des cancer diagnostiqués en 2018 en Blida	34
- <u>Tableau 5</u> : Classification des molécules les plus utilisées en termes de chimiothérapie.....	38
- <u>Tableau 6</u> : Classifications des molécules de l’Hormonothérapie utilisés dans le cas de cancer du sein.....	47
- <u>Tableau 7</u> : liste des médicaments de thérapie ciblée autorisés, classifiés selon leurs sites d’action.....	51
- <u>Tableau 8</u> : classification des 43 thérapies ciblées autorisées (AMM et ATU de cohorte) dans le traitement du cancer fin2015.....	52
- <u>Tableau 9</u> : Classification des molécules utilisées en termes de l’immunothérapie.....	55
- <u>Tableau 10</u> : les molécules utilisant comme des anti-résorptifs	59
- <u>Tableau 11</u> : Facteurs de risque des infections fongiques.....	73
- <u>Tableau 12</u> : Les Médicaments antifongiques topiques.....	79
- <u>Tableau 13</u> : Médicaments antifongiques systémiques.....	79
- <u>Tableau 14</u> : Médicaments antifongiques pour le traitement de la candidose oropharyngée.....	79
- <u>Tableau 15</u> : Traitement antiviral pour les infections à VZV.....	83
- <u>Tableau 16</u> : Différence entre L'ostéochimionécrose et l'Ostéoradionécrose.....	97
- <u>Tableau 17</u> : Effets secondaires buccodentaire induite par l’hormonothérapie.....	99
- <u>Tableau 18</u> : Principaux traitements dentaires par rapport aux catégories de patients en phase prétraitement avec des médicaments liés à l’ONJ.....	109
- <u>Tableau 19</u> : Principaux traitements dentaires chez les patients en phase de traitement avec des médicaments liés à l’ONJ.....	113
- <u>Tableau 20</u> : Répartition des patients selon la tranche d’âge.....	123
- <u>Tableau 21</u> : Répartition des patients selon la pathologie cancéreuse primitive.....	126
- <u>Tableau 22</u> : Répartition des mucites selon les tranches d’âge.....	131
- <u>Tableau 23</u> : Répartition des survenus des candidoses en fonction de l’âge.....	134
- <u>Tableau 24</u> : Répartition des candidoses selon l’âge.....	137
- <u>Tableau 25</u> :Répartition de la xérostomie en fonction de l’âge.....	140

Les Abréviations

1. Ig : immunoglobulines
2. VHB : virus de l'hépatite type B
3. VHC : virus de l'hépatite type C
4. THS : le traitement hormonal de substitution
5. GeneBRCA: gene of breast cancer
6. VIH : virus d'immunodéficience humain
7. VPH : virus de papillome humain
8. OMS : organisation mondiale de santé
9. ADN : acide désoxyribonucléique
10. ARN : acide ribonucléique
11. LCR : liquide céphalorachidienne
12. FNS : formule de numération sanguine
13. SERD: selective estrogen receptor down regulator
14. SERM: selective estrogen receptor modulator
15. LH: luteinizing hormone
16. FSH: follicle stimulating hormone
17. HEGF: human epidermal growth factor
18. HER2: human epidermal growth factor receptor -2
19. VEGF: vascular endothelial growth factor
20. VEGFR: vascular endothelial growth factor receptor
21. AC: anti-corps
22. RTK: récepteur de tyrosine kinase
23. LT: lymphocyte T

24. PD1: programmed cell death protein 1
25. PDL1: programmed cell death Ligand 1
26. CTLA-4: cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4
27. ATP : adenosine triphosphates
28. RANK: receptor activator of nuclear factor-Kappa B
29. RANKL: receptor activator of nuclear factor-Kappa B ligand antibody
30. RECB : remise en état de la cavité buccale
31. HBD : hygiène bucco-dentaire
32. SFCO : société française de chirurgie orale
33. FIBD : foyers infectieux bucco-dentaire
34. ROS : reactive oxygen species
35. IV : intraveineuse
36. OTC : over the counter
37. HSV : herpès simplex virus
38. EBV : Epstein-Barr virus
39. CMV : cytomégalovirus
40. VZV : varicelle zona virus
41. SNC : système nerveux central
42. NPT : nutrition parentéral totale
43. ONJ: osteonecrosis of the jaw
44. BP: bisphosphonate
45. MRONJ: medication related osteonecrosis of the jaw
46. IRM : imagerie par résonance magnétique
47. ATM : articulation temporo-mandibulaire
48. BRONJ: bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw

49. ORN: Ostéoradionécrose
50. OCN: ostéochimionécrose
51. DMO: densité minérale osseuse
52. IA : inhibiteur d'aromatase
53. AFSOS : l'Association francophone pour les soins oncologiques de support
54. ESMO: European Society for Medical Oncology
55. MASCC: Multinational Association of Supportive Care in Cancer
56. OCN: ostéochimionécrose
57. HTA: hypertension artérielle.
58. CAC Blida : centre anti cancer Blida.

Introduction

À l'heure actuelle, on considère qu'une personne sur trois sera atteinte d'un cancer au cours de sa vie. Ainsi, tout praticien dentiste est, ou sera, confronté dans son activité à la prise en charge de patient bénéficiant, ou ayant bénéficié, d'un traitement anticancéreux. Les traitements oncologiques de manière générale ont de nombreuses répercussions sur la santé bucco-dentaire (caries, parodontites, ostéonécroses des mâchoires, mucites, etc.), il est donc nécessaire d'identifier les effets secondaires de ces thérapies qui sont l'un des problèmes les plus importants auxquels les patients atteints de cancer sont confrontés pendant leur maladie. Les deux disciplines oncologique et odontologique sont donc étroitement liées. Pour cela l'odontologiste a un rôle privilégié et essentiel dans la prévention séquelles induites par les thérapeutiques anticancéreuses, Il intervient également dans la prise en charge de ces derniers ; il est donc nécessaire d'apporter des soins adaptés aux patients traités, ou ayant été traités, pour un cancer. Si la majorité des actes peuvent être réalisés en ville sans risque, les actes invasifs nécessitent dans certains cas de respecter un certain nombre d'éléments en fonction des types de traitements oncologiques en cours ou ayant été réalisés.

L'objectif de notre travail est d'étudier les complications buccodentaires de la thérapie antinéoplasique avec l'évolution des protocoles de prévention, d'expliquer leurs importances aux patients et de savoir s'il y a une coordination entre le service d'oncologie et la clinique dentaire. De ce fait, nous nous sommes intéressés à l'impact des traitements antinéoplasique sur la cavité buccale, en décrivant les différentes complications bucco-dentaires qui apparaissent suite à ce traitement. Nous ferons le point également sur le rôle du médecin dentiste dans la gestion de ces effets secondaires et la prise en charge odontostomatologique des patients traités par une thérapie antinéoplasique.

Dans un premier temps, après un rappel sur la cavité buccale et le cancer, nous décrirons les différentes thérapeutiques antinéoplasiques. Dans un deuxième temps, nous traiterons des conséquences de ces traitements au niveau de la cavité buccale, ainsi que de leurs gestions et les prescriptions nécessaires. Pour finir, nous synthétiserons les précautions particulières à prendre en odontologie et nous établirons des arbres décisionnels.

Dans la deuxième partie nous exposons notre étude pratique, faite au niveau du service d'oncologie médicale du CAC Blida. Qui a pour but de déterminer l'incidence des pathologies buccales chez les femmes sous antinéoplasique.

Chapitre I :

Généralité

I. Généralités :

A. Anatomie, Histologie et Physiologie de la cavité buccale :

1. Anatomie :

La cavité buccale débute à la jonction entre la peau et les lèvres (vermillon). Elle représente le premier segment du tube digestif. Elle est délimitée :

- En avant par les lèvres.
- Latéralement par les joues.
- En arrière par l'isthme du gosier (orifice de communication avec l'oropharynx avec en haut le voile du palais, latéralement se trouvent les piliers antérieurs du voile et en bas la base de la langue) et les tonsilles palatines.
- En bas par le plancher de la bouche

Les arcades dentaires divisent la cavité orale en deux parties, une partie périphérique appelée vestibule buccal compris entre les arcades alvéolo-dentaires d'une part, les lèvres et les joues d'autre part. La muqueuse buccale recouvre le vestibule buccal et au niveau des arcades dentaires, elle prend le nom de gencive ou muqueuse alvéolaire en fonction de la présence ou non d'un épithélium kératinisé. La muqueuse buccale se replie au niveau de la lèvre supérieure et inférieure, formant alors les freins labiaux supérieurs et inférieurs. La deuxième partie de la cavité buccale, est-elle centrale, est comprise entre les arcades dentaires et comprend la langue mobile, les dents et les glandes salivaires.

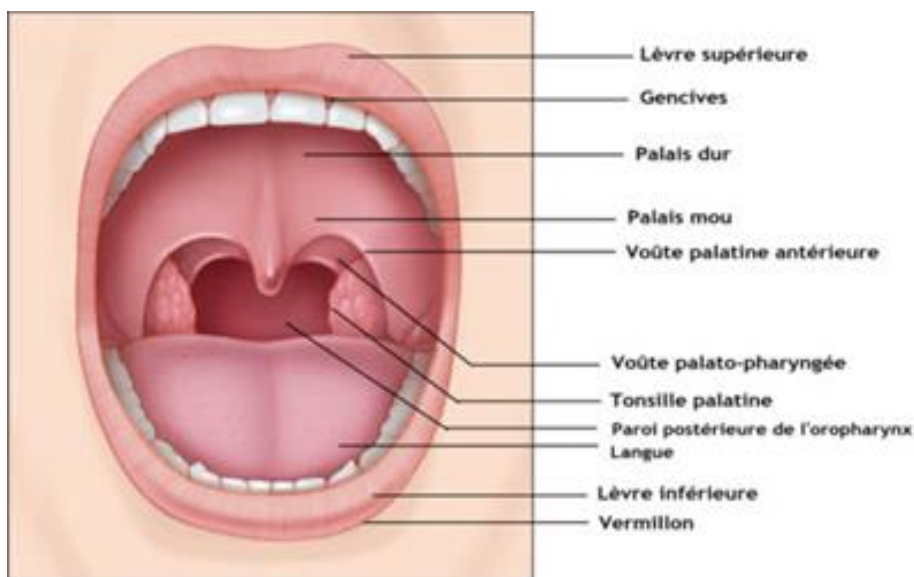


Figure 1 : schéma de l'anatomie de la cavité buccale.

2. Histologie :

- a. L'épithélium de revêtement : La cavité buccale est entièrement recouverte par une muqueuse qui prend appui sur les plans conjonctifs musculaires et osseux. La muqueuse buccale est en continuité en avant avec le tissu cutané constitué par le versant externe des lèvres, et en arrière avec la muqueuse oro-pharyngée. Son épithélium est dit de revêtement pavimenteux pluristratifié malpighien. Cela signifie qu'il comporte plusieurs assises cellulaires superposées. Les cellules sont plus larges que hautes (cellules pavimenteuses). Seule une couche repose sur la lame basale : c'est la couche germinative de régénération. Au sein de cet épithélium se trouve un corps muqueux de Malpighi et une couche superficielle dont les cellules desquament dans la cavité buccale.
- b. Le chorion : Cet épithélium de revêtement est séparé du chorion par la membrane basale. Ce chorion est constitué par un tissu conjonctif fibro-élastique, prenant différents aspects en fonction de la localisation. Il est lâche et richement vascularisé dans sa partie superficielle. Il renferme des glandes salivaires et des terminaisons nerveuses.
- c. Les types de muqueuses : On peut distinguer trois types fonctionnels de muqueuse orale, différant les unes des autres par leur composition.
- La muqueuse masticatrice (25%) se trouvant sur les gencives et le palais dur. Elle est soumise à des contraintes mécaniques lors de la mastication et adhère fermement à sa base (os, dent). Elle est directement attachée au périoste du squelette sous-jacent (muco-périoste). L'épithélium y est parakératinisé.

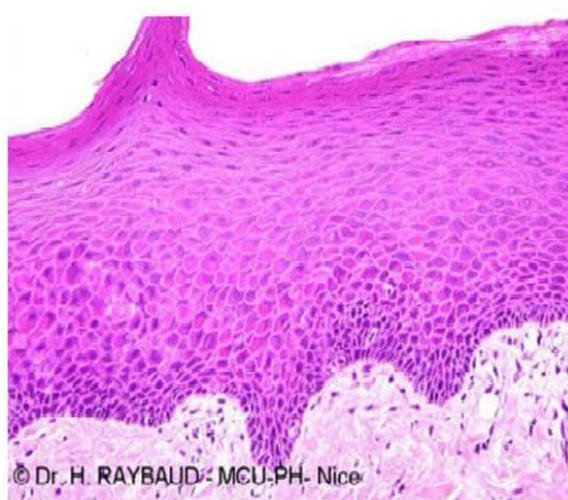


Figure 2 : Coupe histologique d'un épithélium para-kératinisé.

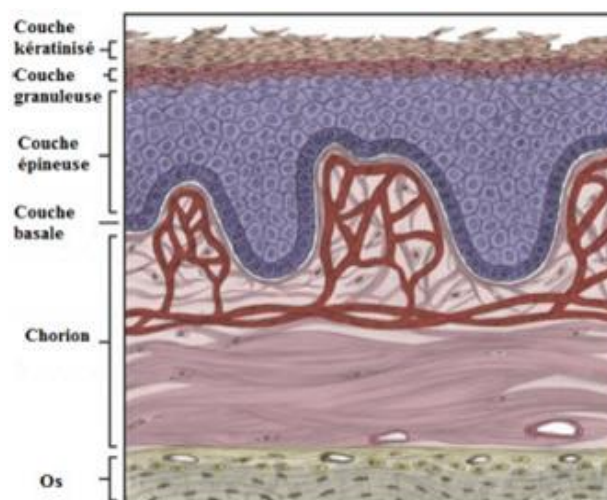


Figure 3 : composition de l'épithélium stratifié.

- La muqueuse couvrante ou bordante (60%) au niveau des lèvres, joues, vestibule, plancher buccal, face inférieure de la langue et voile du palais. Elle possède un épithélium non kératinisé et le plus souvent des glandes dans sa Sub-muqueuse.

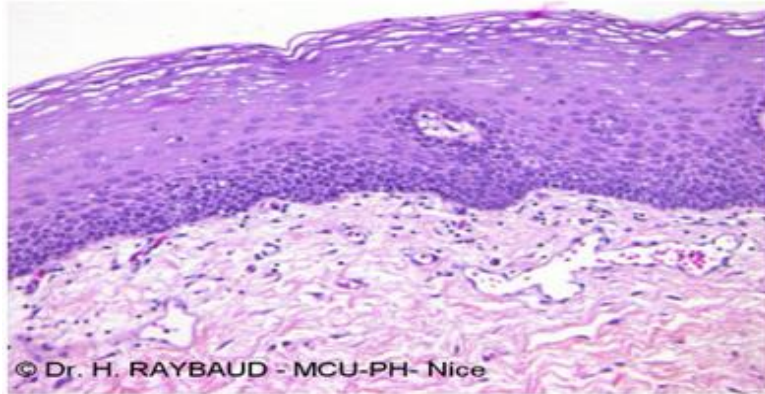


Figure 4 : coupe histologique d'un épithélium non kératinisé.

- La muqueuse spécialisée : (15%) kératinisée, se trouve quant à elle sur le dos de la langue et porte des papilles linguales spécialisées pour le goût, le toucher ou la température.

Il existe différentes variations anatomiques en fonction de la localisation (épithélium plus ou moins épais, kératinisé ou non, chorion plus ou moins dense, présence ou absence d'une sous-muqueuse).^[1,2,3]

3. Physiologie :

➤ Rôle de la muqueuse buccale :

La muqueuse buccale possède une fonction de protection primordiale. En effet, les tissus superficiels, les tissus profonds tels que les tissus musculaires et l'os, sont protégés de l'environnement par la muqueuse buccale. Elle est également une barrière vis à vis des bactéries ou virus, grâce à une protection immunitaire permanente assurée par le système immunitaire local (organes lymphoïdes, lymphocytes et plasmocytes) et grâce à la salive par le biais des immunoglobulines (IgA, IgG et IgM) et d'autres facteurs (lysozyme, lactoferrine). Ainsi, en cas de blessures ou d'infections orales lorsque des bactéries à l'origine saprophytes deviennent agressives, la muqueuse buccale participe alors à la

guérison des lésions. Grâce aux différents récepteurs présents au sein de la muqueuse (à la température, au tact et à la douleur), celle-ci a une fonction sensitive et sensorielle. La fonction gustative est-elle assurée par les bourgeons du goût qui se trouvent essentiellement au sein de la muqueuse linguale dorsale.

➤ Rôle de la cavité buccale :

La sphère orale intervient dans la fonction respiratoire. En effet, elle représente la seconde porte d'entrée du système respiratoire en permettant l'entrée d'air. Concernant la fonction digestive, la mastication aboutit à la formation du bol alimentaire, qui est alors emmené depuis la cavité buccale où il subit le premier temps de la digestion jusqu'à l'estomac. Au sein de la cavité buccale, la production salivaire est assurée par les glandes salivaires principales et accessoires présentes dans la muqueuse des lèvres, des joues, du palais postérieur et de la langue. La salive ayant un rôle digestif, de défense antibactérien et anti-cariogène. Le sens gustatif est lui permis grâce à la présence des bourgeons du goût, situés dans la muqueuse de la cavité bucco-pharyngée. Enfin la cavité buccale a un rôle dans la phonation et l'expression faciale. ^[2,3]

B. La Tumeur :

Le néoplasie est une forme de dysplasie, c'est-à-dire de développement anormal des cellules. Elle correspond au développement anormal et à la prolifération de cellules, qui donnent lieu à la création d'un néoplasme ou tumeur (masse). Le néoplasie est le phénomène initial de formation des tumeurs, qu'elles restent bénignes ou qu'elles évoluent en tumeurs malignes ^[4]. Le cancer est une tumeur maligne liée à la prolifération à la fois anarchique et indéfinie d'un clone cellulaire conduisant à la destruction du tissu originel, à l'extension locale, régionale et générale de la tumeur et à la mort de l'individu en l'absence de traitement. ^[5]

1. Comparaison entre une tumeur maligne et tumeur bénigne :

On peut différencier les tumeurs par ces caractéristiques principales découvert par des tests biologiques et radiologiques spécifiques comme ci-dessous :

Tumeurs bénignes	Tumeurs malignes
Bien limitée	Mal limitée
Encapsulée	Non encapsulée
Histologiquement semblable au tissu d'origine (bien différenciée)	Plus ou moins semblable au tissu d'origine
Cellules régulières	Cellules irrégulières (cellules cancéreuses)
Croissance lente	Croissance rapide
Refoulement sans destruction des tissus voisins	Envahissement des tissus voisins
Pas de récurrence locale après exérèse complète	Exérèse complète difficile, récurrence possible après exérèse supposée complète
Pas de Métastase	Métastases

Tableau 1 : comparaison entre tumeurs bénignes /malignes

2. Pathogénie des Cancers :

2.1. Cycle cellulaire et invasion (d'une cellule cancéreuse à une tumeur) :

La prolifération incontrôlée des cellules cancéreuses abouti à la formation d'une tumeur maligne. Dès que la tumeur atteint 1 ou 2 millimètre (s), les cellules cancéreuses déclenchent l'angiogenèse, c'est-à-dire la formation de nouveaux vaisseaux sanguins qui irriguent et alimentent la tumeur. Sans cette irrigation sanguine, la tumeur ne pourrait continuer à se développer.

Les cellules cancéreuses s'insinuent dans les tissus sains voisins et s'échappent de leur lieu d'origine pour développer des tumeurs secondaires (métastases) dans d'autres organes. Les cellules cancéreuses "détournent" à leur profit les cellules qui les entourent et les utilisent à leur avantage. Une tumeur est toujours formée par un agglomérat de cellules cancéreuses et de cellules normales qui collaborent entre elles.

Les étapes d'évolution d'un cancer sont :

- Étape 1 : la maladie débute par une lésion précancéreuse qui contient des cellules en cours de transformation. Toutes les lésions précancéreuses ne donnent pas forcément de cancer.

- Étape 2 : une cellule cancéreuse apparaît et commence à se multiplier. Dans un premier temps, la tumeur de petite taille reste localisée dans le tissu d'origine.

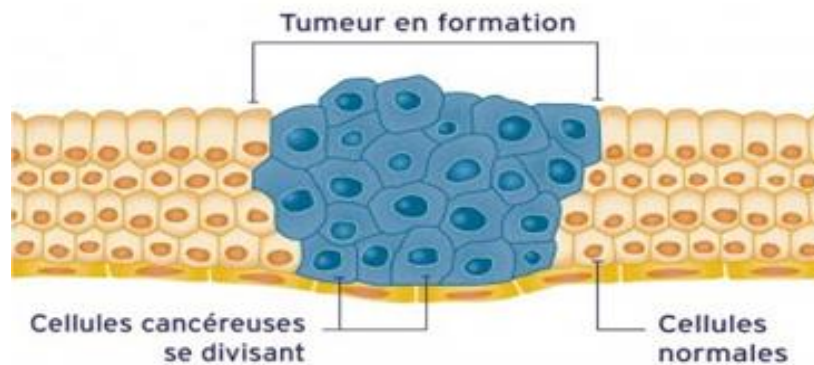


Figure 5 : schéma présentant la manière dont les cellules cancéreuses se multiplient afin de former une tumeur.

- Étape 3 : la tumeur grossit et commence à envahir les tissus voisins et métastasés ^[6]

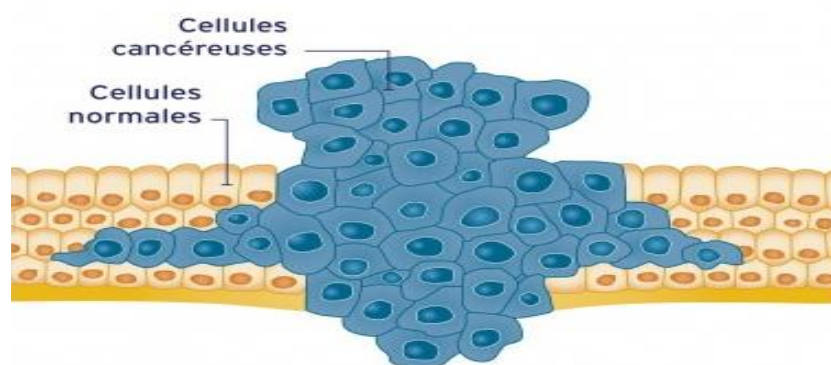


Figure 6 : schéma montrant une tumeur envahissant les tissus sains

2.2. Métastases :

Les métastases correspondent à des cellules cancéreuses qui se trouvent en dehors de leur organe d'origine. Plus précisément, une cellule cancéreuse peut grandir, se diviser et se répandre dans les tissus ou les structures qui l'entourent, mais aussi se propager à une autre partie du corps en circulant dans le système lymphatique ou la circulation sanguine. Une tumeur qui s'est propagée à une autre partie du corps (poumon, foie, cerveau, os par exemple) est appelée une métastase. On peut également parler d'un cancer métastatique, d'une maladie métastatique ou encore d'une tumeur métastatique. Toutefois, peu importe où il est situé, le cancer est toujours défini par son tissu d'origine, autrement dit, son point de départ. Ainsi, un cancer du sein qui a envoyé des métastases au cerveau ne sera pas un cancer du cerveau, mais un cancer du sein métastatique.

Le risque qu'un cancer évolue en cancer métastatique dépend de plusieurs éléments, notamment :

- ✓ Le type de cancer
- ✓ La taille et l'emplacement du cancer primitif
- ✓ La rapidité avec laquelle le cancer primitif se développe
- ✓ La probabilité qu'il se propage
- ✓ Depuis combien de temps la tumeur primitive est présente dans le corps. ^[7,8]

2.3. Réponse de l'organisme face à un cancer :

Les réponses immunitaires correspondent aux mécanismes de défense de l'organisme qui discriminent le « soi » du « non-soi ».

Il existe 2 types de réponse immunitaire : l'immunité innée et l'immunité adaptative.

- ✓ L'immunité innée est la première ligne de défense de l'organisme face à un agent pathogène. Elle est immédiate, active dès la naissance et non spécifique. Elle met en jeu le mécanisme de « phagocytose » où l'agent pathogène est détruit par une cellule du système immunitaire ayant reconnu l'élément étranger.
- ✓ L'immunité adaptative repose sur la reconnaissance d'un antigène spécifique. Un antigène est une molécule qui, une fois reconnue par un anticorps ou une cellule du système immunitaire est capable de déclencher une réponse immunitaire dans l'organisme. ^[9,10]

2.3.1. Le cycle immunitaire anti-tumorale :

Le cycle immunitaire anti-tumorale est composé de 7 étapes qui permettent au système immunitaire de lutter contre le cancer. ^[10]

→ Etape 1 : Libération des antigènes tumoraux.

Les cellules tumorales expriment à leur surface des protéines anormales appelées « antigènes tumoraux ».

Lorsqu'une cellule tumorale meurt, ces antigènes tumoraux sont libérés dans la circulation sanguine et vont être capturés et dégradés par des cellules du système immunitaire.

→ Etape 2 : Présentation des antigènes tumoraux aux lymphocytes T.

Les cellules présentatrices de l'antigène migrent dans les ganglions lymphatiques pour présenter ces antigènes tumoraux aux les lymphocytes T.

→ Étape 3 : Activation des lymphocytes T.

La reconnaissance de l'antigène par le lymphocyte T s'effectue via la liaison entre l'antigène et un récepteur du lymphocyte T. Le lymphocyte T est alors activé

→ Étape 4 : Migration des lymphocytes T.

Les lymphocytes T activés circulent dans l'organisme via les vaisseaux sanguins.

→ Étape 5 : Infiltration de la tumeur par les lymphocytes T.

Les lymphocytes T activés migrent des vaisseaux sanguins et infiltrent l'environnement tumoral.

→ Étape 6 : Fixation et reconnaissance de cellule tumorale par les lymphocytes T.

Les lymphocytes T actives reconnaissent alors les cellules tumorales selon le même processus décrit à l'étape 3 du cycle. Cette liaison entre les deux cellules favorise ou inhibe la réponse immunitaire et donc la destruction de la cellule tumorale par le lymphocyte T active.

→ Étape 7 : Destruction de la cellule tumorale

Les lymphocytes T actives provoquent la mort de la cellule tumorale par apoptose en générant différentes molécules (notamment des enzymes) qui vont lyser, la membrane de la cellule tumorale.

En mourant, la cellule tumorale libère alors dans l'organisme de nouveaux antigènes tumoraux (néo-antigènes). Le cycle de l'immunité recommence.^[10]

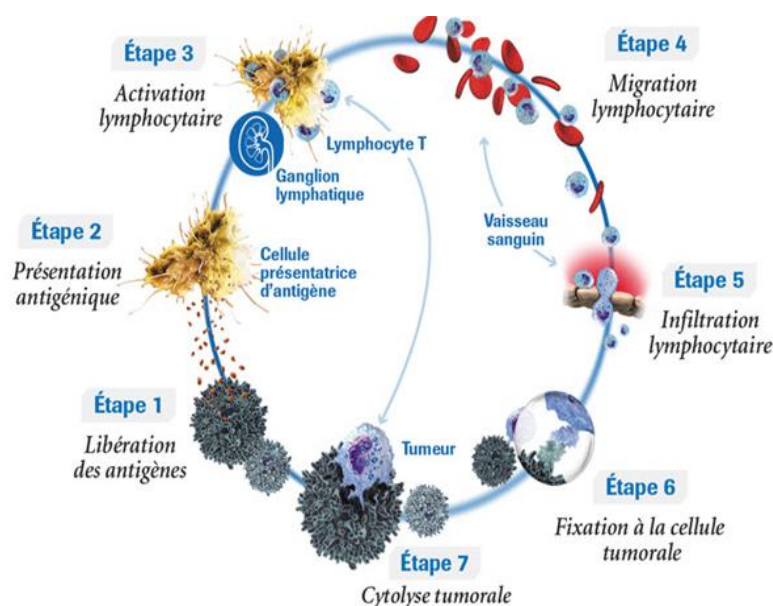


Figure 7 : schéma présentant les 7 étapes de cycle immunitaire.

2.3.2. Les mécanismes d'échappement au système immunitaire :

Le système immunitaire ne parvient pas toujours à détecter et éliminer les cellules tumorales. En effet, certaines cellules cancéreuses développent des mécanismes pour échapper au système immunitaire. L'une des plus récentes stratégies mise en évidence est le contournement de l'étape de fixation du lymphocyte T à la cellule tumorale (étape 6). Elle met en jeu la voie PD-1/PD-L1, principale voie d'inhibition des lymphocytes T, qui est utilisée par les cellules tumorales pour échapper au système immunitaire.^[10]

3. La classification de cancer :

3.1. Classification histopathologique du cancer :

3.1.1. Carcinome :

Ce type de cancer provient de la couche épithéliale de cellules qui forment la garniture des parties externes du fuselage ou des garnitures internes des organes dans le fuselage.

Les carcinomes, malignités de tissu épithélial, représentent 80 à 90 pour cent de toutes les caisses de cancer puisque des tissus épithéliaux le plus abondamment sont trouvés dans le fuselage d'être présents dans la peau au revêtement et à la garniture des organes et des coursives internes, telles que le tractus gastro-intestinal. Les carcinomes sont de deux types - adénocarcinome et cancer épidermoïde.^[19,20]

3.1.2. Sarcome :

Ces cancers proviennent de la liaison et des tissus de soutien comprenant des muscles, des os, le cartilage et la graisse. Le cancer des os est l'un des sarcomes nommés ostéosarcome. Les sarcomes apparaissent comme le tissu en lequel ils se développent.^[19,21]

3.1.3. Myélome :

Le myélome multiple (MM) des os ou maladie de Kahler est une hémopathie maligne caractérisée par le développement d'un clone de plasmocytes tumoraux envahissant la moelle hématopoïétique.^[14]

3.1.4. Leucémie :

La leucémie est un cancer qui prend naissance dans les cellules souches de la moelle osseuse. ^[14]

3.1.5. Lymphome :

Ce sont des cancers du système lymphatique. Les lymphomes sont des « cancers solides ». Ceux-ci peuvent affecter les ganglions lymphatiques aux sites spécifiques comme l'estomac, le cerveau, les intestins etc. Ces lymphomes désignés sous le nom des lymphomes extra nodal.

Les lymphomes peuvent être de deux types : des lymphomes hodgkiniens et des lymphomes non hodgkiniens. En lymphome de Hodgkin il y a de présence caractéristique des cellules de Reed-Sternberg dans les prélèvements de tissu qui ne sont pas présents dans le lymphome non Hodgkinien. ^[14]

3.1.6. Types mélangés :

Ceux-ci ont deux composantes ou plus de cancers. Certains des exemples comprennent la tumeur mésodermique mélangée, le carcinosarcome, le carcinome adenosquamous et le teratocarcinoma. Blastomas sont un autre type qui concerne les tissus embryonnaires. ^[14,23]

3.2. Classification par organe :

Par le site primaire d'origine, les cancers peuvent être des types spécifiques comme le cancer du sein, le cancer de poumon, le cancer de la prostate, le cancer à cellules rénales de cancer de foie (cancer de rein), les cancers oraux, le cancer du cerveau etc.

3.3. Le grade du cancer :

Le grade d'une tumeur est établi sur plusieurs critères microscopiques dans l'examen de la cellule cancéreuse dont la différenciation. La ressemblance des cellules cancéreuses avec son tissu d'origine est plus ou moins fidèle. Ce niveau de ressemblance définit la différenciation qui intervient dans la détermination du grade de la tumeur. Un cancer est dit "bien différencié" si la ressemblance est très proche du tissu d'origine et à l'inverse, "peu différencié" ou "indifférencié", si son aspect est très différent.

En général, plus le grade de la tumeur est élevé, plus son développement est rapide. Plus le grade est bas, plus l'évolution est lente et locale.

Pour plusieurs cancers, le grade est quantifié de 1 à 3. Pour d'autres, il peut l'être de 1 à 4 ou de 1 à 5 et correspond au degré de différenciation cellulaire.

- Plus la différenciation est basse, plus le grade est bas.
- Plus la différenciation est haute, plus le grade est haut.
- Il peut arriver qu'une tumeur volumineuse contienne des cellules de différents grades. [22,23]

4. Systèmes de stadification des cancers :

4.1. Classification TNM :

Ce système de classement repose sur l'extension tumorale locale, régionale (ganglionnaire), et métastatique.^[23] Les trois lettres symbolisent la propagation de la maladie cancéreuse sur le site de la tumeur primitive (T), dans les ganglions lymphatiques voisins (N pour Node en anglais) et à distance pour d'éventuelles métastases (M). Et chaque lettre est affectée d'un coefficient.

- La lettre « T » symbolise la taille de la tumeur initiale Elle est cotée de T0 (quand la lésion primitive n'est pas localisée) à T4 pour les tumeurs les plus étendues. Cette cotation dépend du volume tumoral, représenté par le diamètre maximum de la lésion, et de la fixation aux organes voisins (peau, vaisseaux, nerfs, os, etc.). Tx correspond à une tumeur dont l'extension est non précise. [24,25]
- La lettre « N », de N0 à N3, dépend du territoire ganglionnaire, plus ou moins proche de la tumeur, des dimensions des adénopathies, de leur nombre ou de leur éventuelle fixation aux tissus voisins. Le pathologiste pourra noter Nx dans le cas où il ne reçoit pas de ganglions ou trop peu pour se prononcer sur le pronostic. [24,25]

R+ : rupture capsulaire,

R- : sans rupture capsulaire

- La lettre « M » est cotée M0 en l'absence de métastases connues ou M1 (ou M+) en leur présence, quel que soit leur siège, unique ou multiple. De même qu'avec le "N", le pathologiste rendra Mx si aucune information concernant d'éventuelles métastases ne lui sont transmises par le clinicien. [24,25]

4.2. Classifications par stade :

Pour les comparaisons on peut regrouper les cas en stades, Le stade représente le degré de dissémination d'un cancer donné.

Il y a 4 stades qui globalement s'appuient sur le TNM et que l'on peut décrire ainsi :

- Le stade 1 qui correspond à une tumeur unique et de petite taille.
- Le stade 2 qui correspond à un volume local plus important.
- Le stade 3 qui correspond à un envahissement des ganglions lymphatiques et/ou des tissus avoisinants.
- Le stade 4 qui correspond à une extension plus large et/ou une dissémination dans l'organisme sous forme de métastases.

Avec l'identification du type et du grade de la tumeur cancéreuse, le reste du bilan d'extension permet de définir le pronostic de la maladie et le plan de traitement. ^[26]

5. Les facteurs de risque carcinogènes :

5.1. Risque lié au comportement :

- Le tabac.
- Mauvaises habitudes alimentaires.
- Exposition excessive aux UV.
- La sédentarité, L'absence d'activité physique, le surpoids et l'obésité. ^[14]

5.2. Risques liés à l'environnement :

- Polluants d'origine physique ou chimiques (radiation ionisantes naturelles ou artificielle) exposition aux poussières de bois, chrome ... etc.
- Les agents infectieux (70 à 80 % des cas de cancers du foie seraient liés à des infections par les virus de l'hépatite b et C (VHB, VHC), et 70 % des cancers du col de l'utérus seraient attribuables à deux papillomavirus humains (HPV 16, HPV 18). Le risque de cancer gastrique est quant à lui multiplié par 5 ou 6 en cas d'infection chronique de l'estomac par la bactérie *Helicobacter pylori*).

5.3. Risques liés à l'individu :

- L'avancée en âge.
- Les hormones.

- Une origine héréditaire. ^[14,15]
- Les maladies inflammatoires ou auto-immunes.
- Les traitements (tels que la radiothérapie, la chimiothérapie ou l'administration d'immunosuppresseurs peuvent aussi augmenter le risque de cancer, en particulier celui de cancers hématologiques et cutanés). ^[14]

5.4. Autres facteurs peuvent jouer un rôle dans ce processus :

La majorité des formes de cancer sont causées par des mutations génétiques de cellules qui se produisent pendant la vie d'une personne, sous l'influence de facteurs environnementaux comme l'usage du tabac ou l'exposition à la radiation. Voici les facteurs environnementaux susceptibles de causer un cancer :

- Le tabagisme et l'alcool. ^[17]
- Des substances chimiques - l'exposition aux colorants industriels, à l'amiante et au benzène est associée au cancer.
- Un rayonnement ionisant - le lien entre le rayonnement ionisant et le cancer a déjà été établi, mais l'on ignore quelle quantité de rayonnement pourrait augmenter le risque de cancer.
- Virus (certains virus, comme le VIH), sont associés à un plus grand risque de cancer du foie, de lymphomes et de sarcomes. Le virus du papillome humain (VPH) est associé à une augmentation du risque du cancer de la bouche, de l'anus et du col de l'utérus). ^[14,18]
- Les rayons du soleil - une exposition prolongée provoque des lésions cutanées et peut entraîner un cancer de la peau.
- L'alimentation malsaine est responsable d'environ 30 % des cancers en Occident, et 20 % dans les pays en développement, selon l'OMS. ^[12]

C. Épidémiologie du cancer chez la femme :

1. Incidences des cancers au niveau mondiale :^[11]

Le cancer du sein était le cancer le plus répandu chez les femmes dans le monde, représentant 25,4% du nombre total de nouveaux cas diagnostiqués en 2018. Les trois principaux cancers du sein, colorectal et du poumon représentaient 43,9% de tous les cancers (à l'exclusion du cancer de la peau sans mélanome).

Rang	Cancer	Nouveaux cas diagnostiqués en 2018	% de tous les cancers (sauf cancer de la peau non mélanique)
	Tous les cancers *	8 218 216	
1	Sein	2 088 849	25,4
2	Colorectal **	794 958	9,7
3	Poumon	725 352	8,8
4	Col de l'utérus	569 847	6,9
5	Thyroïde	436 344	6,3
6	Corpus utérus	382 069	5,3
7	Estomac	349 947	4,3
8	Ovaire	295 414	3,6
9	Foie	244 506	3
10	Lymphome non hodgkinien	224 877	2,7
11	Pancréas	215 885	2,6
12	Leucémie	187 579	2,3
13	Œsophage	172 335	2,1
14	Un rein	148 755	1,8
15	Mélanome de la peau	137 025	1,7
16	Cerveau, système nerveux centrale	134 317	1,6
17	Vessie	125 311	1,5
18	Vésicule biliaire	122 024	1,5
19	Lèvre, cavité buccale	108 444	1,3
20	Le myélome multiple	70 088	0,9
21	Vulve	44 235	0,5
22	Nasopharynx	35 663	0,4
23	Lymphome de Hodgkin	33 431	0,4
24	Anus	28 345	0,3
25	Glandes salivaires	23 543	0,3
26	Larynx	22 445	0,3
27	Oropharynx	18 415	0,2
28	Vagin	17 600	0,2
29	Sarcome de Kaposi	13 551	0,2
30	Hypopharynx	13 112	0,2
31	Mésothéliome	8 781	0,1

* Exclut le cancer de la peau autre que le mélanome ; comprend les cas d' « autres cancers non spécifiés » (non répertoriés ici)

** Calculé en additionnant les cas de cancer du côlon et les cas de cancer rectal

Tableau 2 : épidémiologie des cancers diagnostiqués en 2018 mondialement chez les femmes.

2. Incidences des cancers en Algérie :

✚ Au niveau national :^[13]

Rang	Localisation	Effectifs	Fréquence relative %
1	Sein	12536	40.3
2	Colon-rectum	3068	9.9
3	Thyroïde	1778	5.7
4	Col utérine	1663	5.3
5	Ovaire	1042	3.4
6	Les autre cancers	11003	35.4

Tableau 3 : épidémiologie des cancer diagnostiqués au niveau national 2020.

✚ Blida :^[12]

Selon le Service d'Epidémiologie et de Médecine Préventive (CHU Blida, Algérie)

55.1% des tumeurs malignes enregistrées dans l'année 2018 au niveau de la wilaya de

Blida sont des sujets de sexe féminin au nombre de 883 (basocellulaires inclus).

Rang	Localisation	Effectifs	Fréquences relatives%
1	Sein	389	45.4
2	Thyroïde	67	7.8
3	Colorectale	64	7.4
4	Hématopoïétique	43	5
5	Col de l'utérus	28	3.2
6	Cerveau	25	2.9
7	Estomac	23	2.6
8	Ganglion	22	2.5
9	Ovaire	22	2.5
10	Le corps utérin	20	2.3

Tableau 4 : épidémiologie des cancer diagnostiqués en 2018 en Blida

D. Thérapies antinéoplasiques :

1. Définition :

Un anticancéreux ou antinéoplasique est un médicament antitumorale destiné à bloquer la prolifération des cellules cancéreuses - le néoplasme désignant une tumeur ou un cancer. Toutefois, la plupart des antinéoplasiques ne sont pas des médicaments à effet spécifique sur les cellules néoplasiques étant donné qu'ils touchent également les cellules saines. ^[27,28]

2. Modalités des traitements anti néoplasiques :

2.1. Thérapies locorégionales :

2.1.1. La Chirurgie :

La chirurgie du cancer couvre différentes méthodes selon l'objectif de l'intervention. Elle représente souvent l'étape initiale du traitement des cancers, elle peut toutefois intervenir après un traitement préalable (chimiothérapie, radiothérapie ou combinaison des deux).

2.1.1.1. La Chirurgie à visé Curative :

La chirurgie à visée curative a pour but de retirer la tumeur en respectant une marge périphérique de sécurité ainsi que, selon les cas, les ganglions lymphatiques avoisinants. La marge de sécurité est la partie supposée saine qui entoure la tumeur et qui sera ensuite analysée pour vérifier l'absence ou la présence de cellules cancéreuses.

La chirurgie à visée curative peut être radicale ou conservatrice :

- Elle est dite radicale lorsque l'organe qui contient la tumeur est retiré dans son entier.
- Lorsque cela est possible et compatible avec le stade de la tumeur, les chirurgiens essaient de conserver la fonction de l'organe et/ou l'image corporelle en procédant à des interventions dites conservatrices. ^[29,30]

2.1.1.2. La Chirurgie à visé Palliative :

La chirurgie palliative est une possibilité technique qui permet de :

- Préserver une fonction vitale qui est affectée par le cancer.
- Soulager des douleurs, notamment osseuses.

- Prolonger la vie et maintenir un confort de vie satisfaisant pour le patient.

[29,30]

2.1.2. La radiothérapie :

La radiothérapie est un traitement anti cancer locorégional par rayonnement. Elle consiste à exposer le patient à des rayonnements ionisants (radioactifs) qui vont détruire les cellules cancéreuses. Elle peut être :

2.1.2.1. La Radiothérapie à Visé Curative :

La radiothérapie curative peut guérir totalement et définitivement certains cancers. Elle s'utilise seule ou en complément de la chirurgie, de la chimiothérapie et/ou de l'hormonothérapie. [29,30]

2.1.2.2. La Radiothérapie à Visé Palliative :

Faute de guérir d'un cancer, la radiothérapie peut être palliative. Elle peut ralentir l'évolution de la maladie par : réduction de la taille de la tumeur, ou en freinant l'évolution de la tumeur. [29,30]

2.2. Thérapies systémiques :

2.2.1. Chimiothérapie :

2.2.1.1. Définition :

Une chimiothérapie est un traitement général qui vise à détruire les cellules cancéreuses ou à les empêcher de se multiplier dans l'ensemble du corps, tout en épargnant la plupart des cellules saines de l'organisme. Chaque variété de cancer est sensible à certains produits et résistante à d'autres. Les médicaments sont souvent associés, ce qui permet de diminuer le risque de résistance et d'en majorer l'efficacité. [31]

2.2.1.2. Classification des médicaments de la chimiothérapie et mode d'action de chaque type :

Les atteintes létales immédiates ou différées de la cellule par la chimiothérapie se font à un ou plusieurs niveaux de la biosynthèse protéique, elles altèrent tout spécialement les acides nucléiques (ARN et surtout l'ADN nucléaires) et lèsent de façon élective les structures spécifiques de la division cellulaire ; c'est dans cet ordre que peuvent être présentées quatre grandes familles de médicaments qui sont le plus souvent utilisés [32] :

a. Les alkylants :

Les cellules cancéreuses prolifèrent en général plus vite, et avec moins de correction d'erreur que les cellules saines, elles sont plus sensibles à un dégât de l'ADN, comme son alkylation. Les agents alkylants sont utilisés pour traiter divers cancers par la constitution de pont intramoléculaire stable entre les 2 chaînes anti parallèle d'ADN ; ce pontage est spécialement entre 2 groupements guanines (G) ; ça conduit l'altération de la morphologie de l'ADN donc le blocage des mitoses cellulaire ; les produits les plus courants sont : les gaz de moutards, le cyclophosphamide, le busulfan.

b. Les anti métabolites :

Les anti métabolites se définissent comme interférant avec la synthèse des constituants de l'ADN ; ce sont des analogues structuraux, d'une part, des bases puriques et pyrimidiques (ou des nucléosides correspondants) et, d'autre part, des coenzymes foliniques, car ces derniers interviennent à des nombreuses étapes de la biosynthèse purique et pyrimidique. Leur premier mécanisme d'action est donc de provoquer une carence en nucléotides provoquant une inhibition de la réplication (en phase S de mitoses). En fait, certains d'entre eux sont capables de s'incorporer frauduleusement dans les acides nucléiques, provoquant des anomalies qui conduisent à la mort cellulaire par d'autres mécanismes, y compris des cassures de l'ADN. [33]

c. Anti bio mitotique :

Les antibiotiques anti tumorale empêchent la division cellulaire en se liant à l'ADN pour empêcher les cellules de se reproduire ou en inhibant la synthèse de l'ARN ; d'autre encore entraînent des altérations profondes des chaînes nucléiques (cassure). [34]

d. Poisons du fuseau mitotique :

Ralentir la progression ou détruire les cellules cancéreuses en bloquant le fuseau mitotique et donc la mitose des cellules tumorales en évitant de toucher les cellules normales qui prolifèrent beaucoup moins. Les taxanes (Docétaxel –

Paclitaxel) sont employés fréquemment dans les cancers du sein et le cancer de l’ovaire avancés ou résistant au protocole classique .

Le tableau ci-dessous conclure les molécules les plus utilisées en chimiothérapie.^[35]

Agents anticancéreux intracellulaires		
Agents Alkylants	Sels de platine	Carboplatine – Cisplatine – Oxaliplatine
	Nitrosourées	Carmustine – Fotémustine – Lomustine – Uramustine
	Alkylants monofonctionnels	Busulfan – Chlorambucil – Cyclophosphamide – Ifosfamide – Melphalan – Méchloréthamine – Témazolomide – Tréosulfan
	Autres	Mitomycine – Trabectédine
Antimétabolites	Azathioprine – Capécitabine – Cytarabine – Floxuridine – Fludarabine – Fluorouracile – Gemcitabine – Méthotrexate – Pémétréxed	
Alcaloïdes végétaux	Vinblastine – Vincristine (Vinorelbine) – Vindésine – Docétaxel – Paclitaxel – Trabectédine	
Antibio mitotique	Bléomycine – Daunorubicine – Doxorubicine – Épirubicine – Hydroxyurée – Idarubicine – Mitomycine C – Mitoxantrone	
Poisons du fuseau mitotique	Docétaxel – Paclitaxel – Vinblastine – Vincristine – Vinorelbine – Vindésine	

Tableau 5 : classification des molécules les plus utilisées en termes de chimiothérapie

2.2.1.3. Modes d’administration de chimiothérapie :

La chimiothérapie est toujours administrée en plusieurs fois. Entre deux cures, une période de repos est prévue pour permettre aux cellules saines de récupérer. La durée, le nombre, la fréquence et l'intensité des cures de chimio dépendent du type de cancer, de l’objectif poursuivi et de la réponse du corps à ce traitement. Celle-ci est régulièrement évaluée et mesurée par des examens médicaux ou autre, afin, si nécessaire, d’adapter le traitement, voire d'en changer.^[36]

Les voies d’administration possibles des cytotoxiques sont :

- a. Voie générale :
 - i. Voie intraveineuse :

Le plus souvent, un traitement par chimiothérapie est administré par voie intraveineuse, au cours de perfusions. Généralement, parce que des injections répétées ont tendance à irriter, voire à abîmer les veines, les perfusions sont réalisées par le biais d'un cathéter. La réalisation des perfusions s'accompagne d'un certain nombre de contraintes : il faut se rendre à l'hôpital pour les recevoir puis attendre que le traitement soit préparé et administré. Par ailleurs, Le cathéter nécessite des soins pour éviter le risque d'infections. [37]

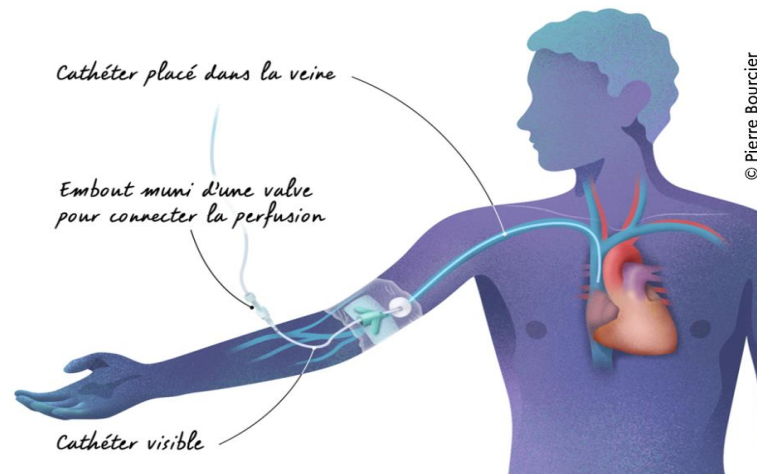


Figure 8 : représentation de cathéter et le site d'insertion

ii. Voie orale :

Il existe aujourd'hui des chimiothérapies orales, c'est-à-dire sous forme de comprimés ou de gélules que l'on avale. Ils sont aussi efficaces que les chimiothérapies par voie intraveineuse. Le traitement se prend à domicile. C'est une forme de traitement plus pratique et qui préserve davantage la qualité de vie.

Le seul désavantage de ce traitement qu'ils peuvent être gênée chez les sujets dysphagiques ou même interdite. [38]

iii. Voie intramusculaire :

Seul un petit nombre de médicaments de chimiothérapie est directement injectable dans le muscle (en intramusculaire).

Une crème d'anesthésique local appliquée une à deux heures avant l'injection peut être proposée afin de rendre la zone qui va être piquée indolore. Elle est contre-indiquée en cas de trouble d'hémostase. [39]

b. Voie locale :

Rarement utilisé ; C'est le cas où la chimiothérapie est administrée directement dans la tumeur ou dans une cavité de l'organisme

i. Intrathécale :

Dans ce cas, la chimiothérapie est administrée directement dans le système nerveux central par injection dans le liquide céphalorachidienne (LCR). Pour cela, le médecin fera une ponction lombaire.

ii. Intra-artérielle (IA) :

Dans ce type de chimiothérapie, les artères sont utilisées pour l'administration de la chimiothérapie directement dans les organes pour une concentration plus élevée

iii. Intra péritonéale (IP) :

La chimiothérapie est alors administrée directement dans la cavité abdominale. Elle a pour but de permettre d'augmenter la concentration médicamenteuse au niveau des métastases péritonéales d'une tumeur ovarienne ou digestive.

iv. Intra vésicale :

La chimiothérapie est placée directement dans la vessie. Cette technique est très utilisée pour le traitement des cancers superficiels de la vessie. ^[40]

2.2.1.4. Les différentes modalités de La Chimiothérapie :

La chimiothérapie est utilisée pour combattre un grand nombre de cancers en visé curative divisé en 4 différentes indications :

a. La Chimiothérapie à Visée Curative :

La chimiothérapie curative peut guérir totalement et définitivement certains cancers. Elle s'utilise seule ou en complément de la chirurgie, de la radiothérapie et/ou de l'hormonothérapie.

À défaut de guérir totalement et définitivement un cancer, la chimiothérapie curative peut aussi induire une rémission. C'est-à-dire que le cancer n'est plus détectable par les examens médicaux. La rémission peut être de longue durée et permettre de mener une vie normale. On considère généralement qu'un patient est guéri de son cancer après 3 à 5 ans de rémission. ^[41]

i. La Chimiothérapie Exclusive : (Intensification)

-Intensification : la dose administrée est forte pour augmenter les chances de tuer un grand nombre de cellules cancéreuses.

-Densification : les cures de chimiothérapie sont plus rapprochées, par exemple, toutes les deux semaines au lieu de toutes les trois semaines.

Les indications actuelles :

- Ces chimiothérapies massives sont surtout proposées dans le traitement d'induction des leucémies aiguës mais parfois, aussi, pour le traitement de tumeurs solides.
- Une dose massive d'antimitotique va être prescrite pour tenter de tuer toutes les cellules souches cancéreuses.
- Elles sont également parfois utilisées comme traitement dit de clôture de certaines tumeurs solides, comme les lymphomes agressifs, certaines tumeurs testiculaires. ^[42]

ii. La Chimiothérapie Primaire Ou Néo adjuvante : (dite aussi d'induction ou inductive)

La chimiothérapie est dite néo adjuvante lorsqu'elle est administrée avant une thérapeutique locale, chirurgie ou radiothérapie.

Le but de la chimiothérapie première est de faire régresser le volume tumoral ou les signes d'inflammation. Il s'agit de rendre curables, par la chirurgie et/ou la radiothérapie, des cancers qui se présentent initialement comme avancés.

Elle a, aussi, pour objectif soit de préserver un organe comme le larynx, le sein, la vessie ou un os du squelette, soit d'aider le traitement local, en particulier en cas de grosse tumeur difficilement extirpable.

Les indications actuelles

- Cette technique a pour objectif d'améliorer le contrôle local de la maladie et donc de faciliter une exérèse chirurgicale moins délabrant et de préserver une fonction, ce qui explique qu'elle a été très développée pour le traitement des cancers de la sphère ORL.
- Elle est également utilisée dans le traitement des cancers du sein évolués, de l'œsophage, de la vessie, du larynx, du canal anal et dans certains sarcomes et ostéosarcomes. ^[42]

iii. La Chimiothérapie Adjuvante Ou De Prévention :

La chimiothérapie est dite adjuvante lorsqu'elle est administrée après une thérapeutique locale, chirurgie ou radiothérapie.

Ce traitement a pour objectif de tuer les cellules tumorales qui auraient pu échapper au traitement local. Elle peut aussi être administrée quand on ne détecte pas de localisation secondaire mais que certains facteurs (métastases dans les ganglions lymphatiques, grade de la tumeur, marqueurs tumoraux) font craindre un risque élevé de récurrence. Elle se prolonge sur 5 à 6 mois en moyenne mais peut durer jusqu'à deux ans. ^[42]

iv. La Chimiothérapie Concomitante à La Radiothérapie :

Le principe de cette modalité thérapeutique particulière est d'associer un agent cycle dépendent (la drogue cytotoxique) et un agent non cycle-dépendent en l'occurrence les radiations ionisantes. L'effet de synchronisation partielle de la population cellulaire tumorale obtenu grâce à la radiothérapie doit permettre une action quantitativement plus importante de la chimiothérapie. Réciproquement, le caractère radio sensibilisant de certaines drogues potentialise l'effet des radiations.

Indiquée dans la prise en charge des cancers localement avancés et plus difficile, en particulier celle des formes inopérables pour lesquelles la radiothérapie n'offre que de médiocres résultats. ^[43]

b. La chimiothérapie à Visée palliative :

Faute de guérir un cancer, la chimiothérapie peut être palliative. Elle peut ralentir l'évolution de la maladie : diminution de la taille de la tumeur, destruction ou diminution du nombre de métastases, etc. ^[44]

2.2.1.5. Déroulement De Chimiothérapie En Hôpital Du Jour :

Plus de 90 % des chimiothérapies sont réalisées en hôpital de jour (perfusion par voie intraveineuse), c'est-à-dire que le patient ne sera pas dans l'établissement le soir. Dans les autres cas, une hospitalisation complète est parfois utile.

Le déroulement et le protocole du traitement est soigneusement planifié par l'équipe médicale en fonction de la situation. Le médecin qui prend en charge le malade remet un calendrier qui détermine le lieu et les jours de traitement, ainsi que les noms des médicaments utilisés.

Avant chaque cure, un examen clinique et des examens de sang (comme FNS, fonction rénale et hépatique) sont réalisés pour vérifier que l'état de santé permet de poursuivre le traitement. En cas d'anomalies (baisse importante du taux de globules blancs par exemple), le traitement peut être remis à plus tard ou modifié.

La chimiothérapie se déroule généralement à l'hôpital en ambulatoire, c'est-à-dire que le patient ne reste que le temps de la perfusion et rentre chez lui le jour même. On parle aussi d'hospitalisation de jour. ^[45]

Un traitement par chimiothérapie nécessite la réalisation de perfusions à intervalles très réguliers, le plus souvent pendant plusieurs mois de suite. Afin d'éviter d'abîmer les veines du bras, il est proposé par l'équipe soignante de poser un cathéter central, un tuyau souple et fin introduit directement dans la veine sous-clavière. ^[46]

En fonction du médicament utilisé, un traitement peut durer entre quelques heures et quelques jours. Chaque séance de chimiothérapie est appelée « cycle ». ^[47]

La surveillance est réalisée de façon régulière et continue, avant la chimiothérapie, avant chaque séance de chimiothérapie et dans les semaines suivant la dernière administration. Toute anomalie peut nécessiter un réajustement des doses de médicament, voire le report du traitement ^[48].

La durée totale du traitement est variable. Il se déroule soit de façon continue, tous les jours pendant une période donnée, soit par cures successives. Chaque cure est suivie d'une période de repos.

Le nombre total des séances de chimiothérapie varie en fonction de chaque cas. Généralement, un traitement de chimiothérapie dure 4 à 6 mois en moyenne, à raison d'une séance, un jour toutes les 3 semaines. ^[49]

2.2.2. Hormonothérapie :

2.2.2.1. Définition :

L'hormonothérapie en oncologie est un traitement des cancers dites hormonosensibles ; qui vise à réduire ou à empêcher l'activité ou la production d'une

hormone susceptible de stimuler la croissance d'une tumeur cancéreuse.

L'hormonothérapie est en général commencée après la chimiothérapie et/ou la radiothérapie. ^[50]

Dans les cancers du sein, les médicaments d'hormonothérapie peuvent être administrés de différentes manières : par injection intraveineuse, sous-cutanée, intramusculaire, ou sous forme de comprimés (le cas de cancer de l'endomètre). ^[51]

2.2.2.2. Les Tumeurs Potentiellement Hormonodépendantes Chez Les Femmes :

Les tumeurs Hormonodépendantes (hormonosensibles) visé pour les cancers qui ont des cellules cancéreuses avec des récepteurs spécialisé disséminé sur leurs surfaces, ils ont pour but de capter les divers hormones sexuelles (selon le type de cancer) transporté par la circulation sanguine, utilisons comme des agents de provocation d'une multiplication rapide des cellules cancéreuses. Les cancers possibles d'être hormonosensibles sont :

- Le cancer du sein
- Le cancer du corps utérin (endomètre et myomètre) et de l'ovaire
- Le cancer de la thyroïde
- Les adénomes hypophysaires.

2.2.2.3. Mode d'action :

Pour certains types de cancers, la présence d'hormones induit une multiplication plus rapide des cellules cancéreuses. L'idée est donc de bloquer la production ou l'activité de ces hormones. L'hormonothérapie consiste en la prise d'un médicament qui soit bloqué la production hormonale, soit s'oppose à son action ; cela permet ainsi de réduire la croissance des cellules cancéreuses. L'hormonothérapie ne détruit donc pas directement les cellules cancéreuses comme les autres traitements du cancer, mais agit indirectement en inhibant les hormones qui contribuent à leur croissance.

-Le cas de cancer de sein :

Les cellules cancéreuses des cancers du sein hormono-sensibles ont pour caractéristique de posséder des récepteurs hormonaux. Ce sont des protéines situées à la surface de la cellule cancéreuse. Ils détectent les œstrogènes ou la progestérone qui passent dans le sang et les captent. La liaison entre les

hormones et leurs récepteurs sur les cellules déclenche la stimulation de la croissance de ces cellules cancéreuses. C'est l'examen anatomopathologique des cellules au microscope qui détermine si elles possèdent ou non des récepteurs aux œstrogènes et/ou à la progestérone ; il est réalisé sur un fragment de la tumeur prélevé par biopsie, ou sur la tumeur enlevée par intervention chirurgicale. 80% des cancers du sein sont hormonosensibles ou hormono-dépendants. Donc en cas de cancer du sein, l'hormonothérapie consiste à bloquer l'action des œstrogènes produits par les ovaires, qui stimulent la croissance des cellules cancéreuses, et a un objectif de réduire le risque de rechute du cancer. [52]

2.2.2.4. Les classes des traitements médicamenteux et non médicamenteux antihormonale :

a. Traitement médicamenteux :

On peut interférer sur 2 niveaux dans le trajet de production des hormones féminins qui sont :

i. Blocage des récepteurs aux hormones stéroïdiennes :

Les antis œstrogènes bloquent l'effet des œstrogènes sur les cellules cancéreuses hormonosensibles. C'est un des traitements standards du cancer du sein hormonosensibles qui est utilisé depuis maintenant plus de 30 ans. Il est prescrit pendant 5 ans pour les formes localisées et jusqu'à progression pour les formes métastatiques, et est en général bien toléré ; les médicaments utilisés dans ce type sont groupés en 2 catégories :

→ Inhibiteurs des récepteurs aux œstrogènes (SERD) == ex : fulvestrant

→ Modulateurs des récepteurs aux œstrogènes (SERM) == ex :
Tamoxifène et Toremifen.

ii. Inhibition de la sécrétion d'hormones stéroïdiennes :

L'inhibition de la sécrétion et la production de ces hormones se fait par :

- Les inhibiteurs de l'aromatase entrent en compétition avec une substance qui synthétise les œstrogènes : L'aromatase. Ils bloquent ainsi la fabrication d'œstrogènes et sont prescrits uniquement chez la femme ménopausée. Les anti-aromatases entraînent peu d'effets secondaires. Les médicaments utilisés dans ce groupe sont : Letrozole, Anastrozole et Exémestane.
- Les analogues (agonistes) de la LH-RH/GnRH : Qui suppriment la production des hormones féminines par les ovaires chez la femme non ménopausée ; Les médicaments utilisés dans ce groupe sont : Goséréline et Leuproréline.^[53]

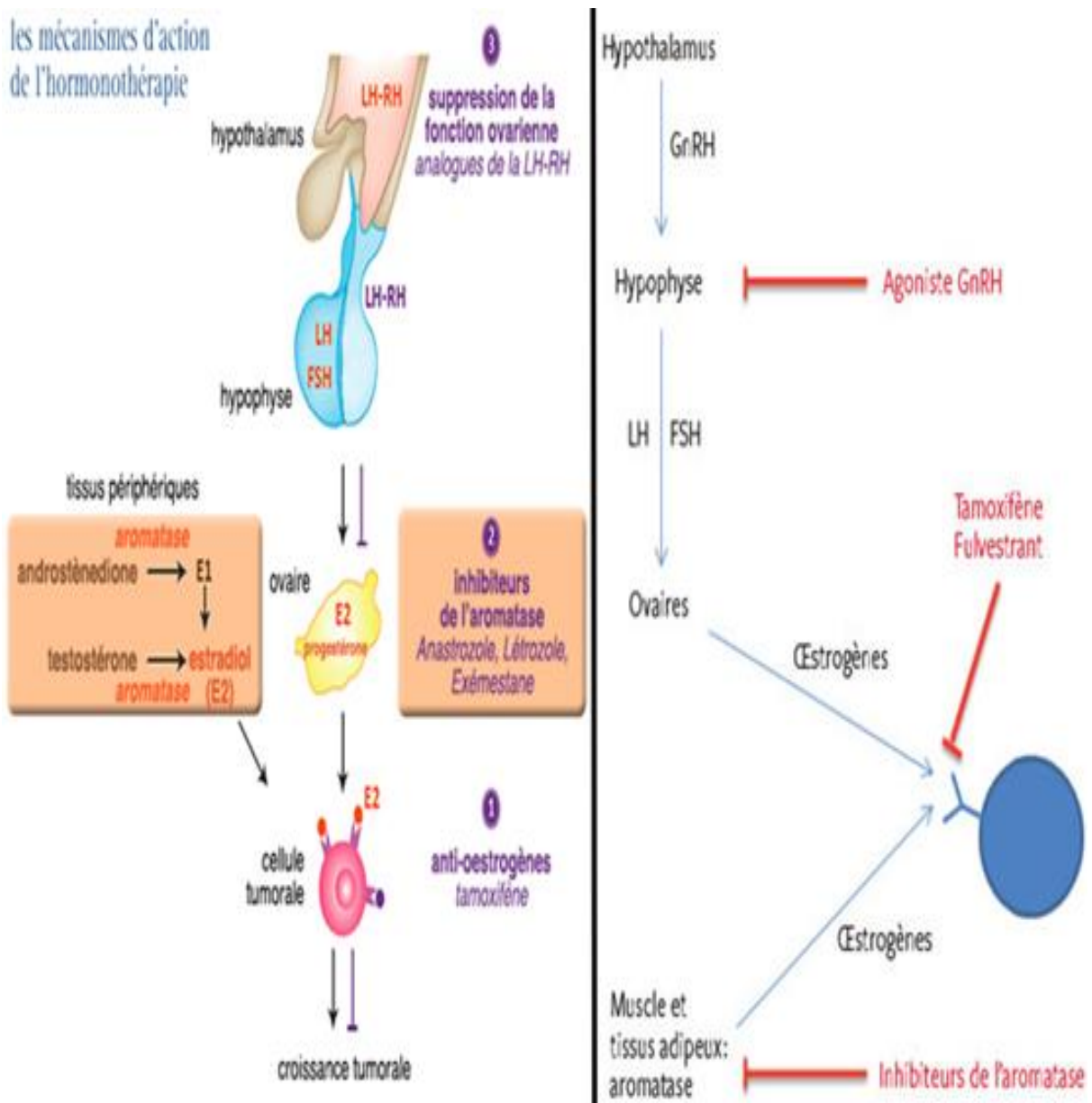


Figure 9 : Présentation des différents sites d'action des molécules de l'hormonothérapie

Classe	Molécules	Préménopause	Postménopause
SERM (anti-œstrogènes)	Tamoxifène	+	+
SERD (anti-œstrogènes)	Fulvestrant	+	+
Inhibiteurs de l'aromatase	Anastrozole, Exémestane, Letrozole	-	+
Analogues de la LHRH	Goséréline, Triptoréline	+	-
Progestatifs ⁽¹⁾	Acétate de médroxyprogestérone, Acétate de mégestrol		

SERM, selective estrogen receptor modulator; SERD, selective estrogen receptor down regulator.

(1) indiqués uniquement dans le traitement du cancer du sein métastatique

Tableau 6 : classifications des molécules de l'Hormonothérapie utilisés dans le cas de cancer du sein

b. Traitement non médicamenteux :

La suppression ovarienne, concerne les femmes non ménopausées. Elle consiste à bloquer la production des œstrogènes, hormones produites par les ovaires. Les ovaires sont enlevés par chirurgie (ovariectomie) ou alors leur fonctionnement peut être arrêté par la radiothérapie. La suppression de l'activité ovarienne est alors définitive et provoque une ménopause artificielle. Les effets secondaires de la suppression ovarienne sont liés à la baisse des œstrogènes et sont identiques à ceux de la ménopause.

2.2.2.5. Les modalités d'utilisation De l'Hormonothérapie En Oncologie :

La première condition pour que le médecin propose une hormonothérapie est que le cancer doit être hormonosensible. Les bénéfices attendus de l'hormonothérapie dépendent par ailleurs du stade du cancer, c'est-à-dire de son étendue au moment du diagnostic ; donc on peut déterminer 3 modalités d'utilisation de l'hormonothérapie :

a. Hormonothérapie Adjuvante :

En cas de cancer non métastatique hormonosensible, une hormonothérapie peut être proposée en complément de l'intervention chirurgicale. Elle est habituellement prescrite pour une période d'au moins 5 ans. Elle a pour objectifs

de réduire le risque de récurrence locale dans le sein opéré, de diminuer le risque d'atteinte au niveau de l'autre sein, de diminuer le risque d'avoir une évolution générale sous forme d'une métastase à distance.

b. Hormonothérapie Néoadjuvante :

Elle est moins fréquente, une hormonothérapie est proposée avant la chirurgie. Elle a pour but de réduire la taille d'une tumeur trop volumineuse pour être opérée d'emblée ou pour permettre une chirurgie conservatrice ou en cas de cancer inflammatoire.

c. Hormonothérapie Palliative :

C'est le cas de cancer hormonosensible présentant des métastases, une hormonothérapie peut être proposée en association à d'autres médicaments. L'objectif dans ce cas est de traiter ou stabiliser l'évolution de la maladie et d'améliorer la qualité de vie. ^{[54][55]}

2.2.3. Thérapie Ciblée :

2.2.3.1. Définition :

Les premières thérapies ciblées sont arrivées dans les années 2000 dans le traitement de certains cancers du sang puis du sein. Il en existe aujourd'hui une cinquantaine, indiquées dans le traitement de près de 20 cancers. Les thérapies ciblées regroupent un ensemble de traitements qui s'intègrent dans une stratégie thérapeutique dite « de précision ». En ciblant spécifiquement certaines (protéines, gènes, récepteurs). Elles bloquent des mécanismes qui sont indispensables à la prolifération des cellules cancéreuses et/ou, plus globalement, au développement de la tumeur, ou au contraire, activer un mécanisme participant au contrôle de la tumeur. ^[56]

2.2.3.2. Classification De Les Molécules Utilisé En Traitement Ciblée :

On peut classer les molécules selon 2 catégories :

a. Selon Leur Composition :

Suivant cette classification on dénombre deux types de thérapies ciblées :

- i. Les anticorps monoclonaux : Les anticorps monoclonaux sont de grandes molécules produites en laboratoire. Leur mode d'action est similaire

aux anticorps naturels produits par le système immunitaire. Ils reconnaissent et se lient spécifiquement à certaines protéines présentes à l'extérieur ou à la surface des cellules cancéreuses et qui les incitent à se diviser de façon incontrôlée ou à survivre. Les anticorps monoclonaux sont administrés par voie intraveineuse. Leur nom se termine par le suffixe *-ab* (ex. : rituximab).

- ii. Les petites molécules : Les petites molécules ont une taille inférieure à celle des anticorps monoclonaux. Elles sont capables de pénétrer à l'intérieur des cellules cancéreuses et d'y neutraliser des cibles responsables de la croissance maligne. Les petites molécules sont le plus souvent administrées par voie orale. Leur nom se termine par le suffixe *-ib* (ex. : imatinib).

b. Selon Leur Mode De Fonctionnement :

Suivant cette classification on peut grouper les médicaments ciblés comme suite :

- i. Les inhibiteurs d'enzyme :

Les inhibiteurs d'enzyme bloquent (on dit également qu'ils inhibent) l'action de certaines enzymes responsables de la division des cellules cancéreuses sur des sites spécifiques. Ce blocage vise à empêcher le cancer de grandir et de s'étendre. Parmi les inhibiteurs d'enzyme on peut citer les inhibiteurs de la tyrosine kinase, une enzyme jouant un rôle important dans la croissance et la division des cellules. Les noms des inhibiteurs de tyrosine kinase terminent par le suffixe *-nib* (ex : L'erlotinib).

Il y a aussi les inhibiteurs de l'enzyme HEGF (Human Epidermal Growth Factor) en méthode indirect, c'est-à-dire le blocage des récepteurs HER2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor-2) fixées sur les surfaces des cellules cancéreuses pour des certains tumeur (ex : cancer du sein), l'une des molécules les plus utilisés anti-HER2 est le trastuzumab. ^{[57][58][59]}

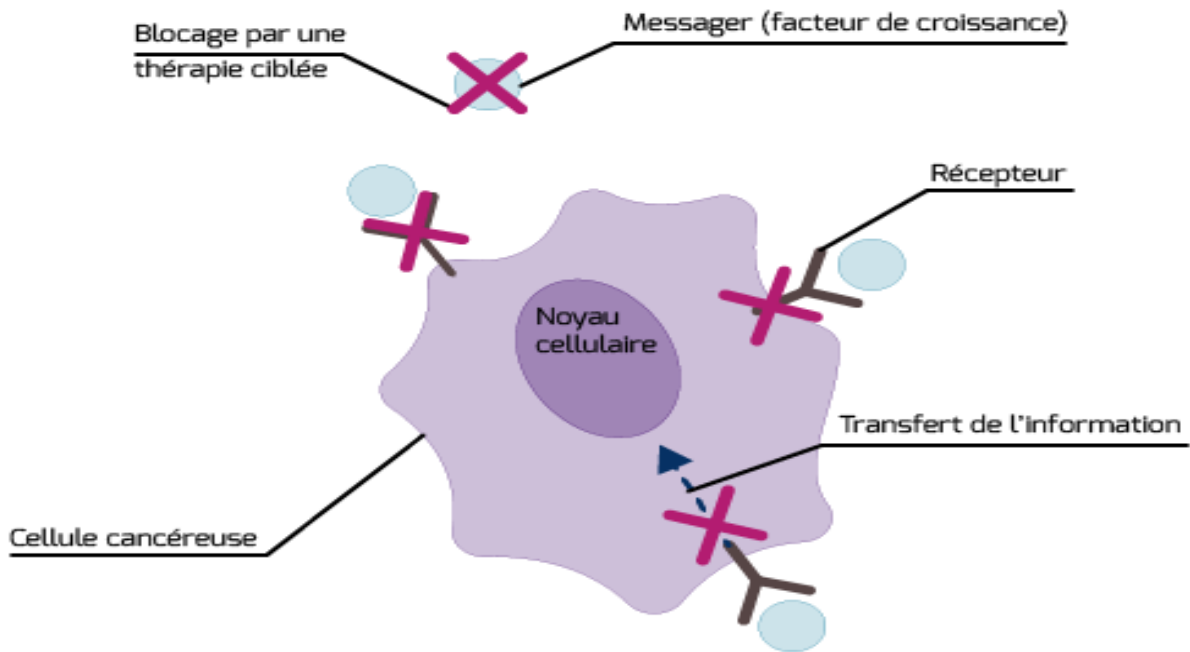


Figure 10 : Présentation des sites d'actions de la thérapie ciblée

ii. Les inducteurs de l'apoptose :

Le processus naturel suivi par les cellules lorsqu'elles meurent est appelé « apoptose ». Les inducteurs de l'apoptose visent à corriger les signaux non fonctionnés indiquant à l'apoptose. Ils interfèrent avec certaines protéines ou certaines enzymes impliquées dans la survie des cellules cancéreuses, et visent ainsi à entraîner la mort de ces cellules. De par leur mode d'action, ces médicaments rendent également les cellules cancéreuses plus vulnérables aux effets de la chimiothérapie classique. Exemple de ces médicaments : bortézomib (Velcade)- oblimersen (Genasense)- olaparib (Lynparza).^{[60][61]}

iii. Les inhibiteurs de l'angiogénèse :

L'angiogénèse consiste en la formation de nouveaux vaisseaux sanguins. Dans la plupart des cas, il s'agit d'un processus physiologique tout à fait normal. Chez un patient cancéreux, la tumeur stimule la formation de nouveaux vaisseaux sanguins pour s'assurer les éléments nutritifs nécessaires afin de pouvoir grandir et se disperser. Les inhibiteurs de l'angiogénèse ciblent et empêchent la formation de ces nouveaux vaisseaux sanguins tumoraux, plus spécifiquement c'est l'inhibition de la VEGF (vascular endothelial growth factor) la molécule la plus utilisée dans ce type est le bévacizumab.^[60]

Mécanismes Oncogéniques	Thérapies Ciblées	
	Inhibiteurs intracellulaires	Inhibiteurs extracellulaires
ALK	Crizotinib, Ceritinib	-
BCR-ABL	Imatinib, Bosutinib, Dasatinib, Nilotinib, Ponatinib	-
BTK	Ibrutinib	-
CDK	Palbociclib	-
KIT	Imatinib, Sunitinib, Regorafenib (bosutinib, dasatinib, nilotinib, ponatinib, sorafenib, pazopanib, Lenvatinib, cabozantinib)	-
EGFR	Erlotinib, Gefinitib, Afatinib, Osimertinib (vandetanib)	Cetuximab, panitumumab
HEDGEHOG	Vismodegib	-
HER	Lapatinib (afatinib)	Trastuzumab, trastuzumab emtansine, pertuzumab
JAK	Ruxolitinib	-
MEK	Trametinib, Cobimetinib	-
m-TOR	Temsirolimus, everolimus	-
PARP	Olaparib	-
PDGFR	Imatinib, bosutinib, dasatinib, nilotinib, ponatinib, sorafenib, sunitinib, regorafenib, pazopanib, Lenvatinib, nintedanib	-
PI3K	Idelalisib	-
BRAF	Vemurafenib, dabrafenib (sorafenib, regorafenib)	-
RANK	-	denosumab
RET	Ponatinib, sunitinib, regorafenib, Lenvatinib, vandetanib, cabozantinib	-
VEGF/VEGFR	Axitinib, sorafenib, sunitinib, pazopanib, nintedanib, regorafenib, Lenvatinib, vandetanib, cabozantinib, ponatinib	Bevacizumab, aflibercept, ramucirumab
MET	Cabozantinib	-
ROS1	Crizotinib	-

Tableau 7 : liste des médicaments de thérapie ciblée autorisés, classifiés selon leurs sites d'action^[62]

<i>Les Thérapies Ciblées</i>		
<i>Inhibiteurs</i> <i>Intra-cellulaires</i> (Petites molécules)	Inhibiteurs de Protéine Kinase	Afatinib- Axitinib- Osimertinib- Bosutinib- Cabozantinib- Ceritinib- Cobimetinib - Crizotinib- Dabrafenib- Dasatinib- Erlotinib- Everolimus- Gefitinib- Ibrutinib- Idelalisib- Imatinib- Lapatinib- Lenvatinib- Nilotinib- Nintedanib- Palbociclib- Pazopanib- Ponatinib- Regorafenib- Ruxolitinib- Sonidégitib- Sorafenib- Sunitinib- Temozolomide- Trametinib- Vandetanib- Vemurafenib- Vismodégib
	Autres Inhibiteurs Enzymatiques	Olaparib
<i>Inhibiteurs</i> <i>Extra-cellulaires</i> (Biomédicaments)	AC Dirigés sur RTK Membranaire	Cetuximab- Panitumumab- Pertuzumab- Ramucirumab- Trastuzumab- Trastuzumab emtansine
	Autres Biomédicaments	Aflibercept- Bévacizumab- Denosumab

Tableau 8 : classification des 43 thérapies ciblées autorisées (AMM et ATU de cohorte) dans le traitement du cancer fin 2015

2.2.3.3. Les modalités d'utilisation De La traitement ciblée :

Dans certains cas, les traitements ciblés sont employés seuls. Mais le plus souvent, les traitements ciblés sont employés en combinaison avec d'autres types de traitement tels que la chimiothérapie, la chirurgie, et/ou la radiothérapie ; Des fois un examen anatomopathologique est nécessaire pour déterminer les récepteurs, molécules et les voies possibles à bloqués par un traitement ciblé (ex : l'existence de récepteur HER2/neu sur les cellules cancéreuses de cancer du sein).

Comme les autres types de traitement anti-cancéreuse, il se divise en :

a. Thérapie Ciblée Néo adjuvante :

Il peut être utilisé comme un traitement avant la chirurgie pour diminuer la taille de la tumeur ; comme le cas de cancer de sein où le trastuzumab augmente significativement le nombre de cas où il y aura une réponse pathologique complète. Cela signifie que la tumeur aura disparu complètement lors de l'analyse histologique après la chirurgie. Ce résultat est atteint dans 40 à 60% des cas. ^[63]

b. Thérapie Ciblée Adjuvante :

Il est très fréquent d'utiliser Le trastuzumab en adjuvant pour une durée totale de traitement de 1 an dans le cas de cancer du sein non métastatique avec surexpression tumorale de HER-2. Souvent il est accompagné par chimiothérapie, pour améliorer le pronostic et éviter les récives.

c. Thérapie Ciblée Palliative :

L'introduction des thérapies ciblées chez les patients atteints de maladie à un stade avancé, participe à améliorer la qualité de vie et la diminution de symptômes pénibles, tels que la douleur ou la dyspnée et à augmenter la survie sans progression et/ou la survie globale de ces patients. Des études ont été menées afin de connaître non seulement le gain de survie mais également le rapport coût-efficacité et la qualité de vie. [64]

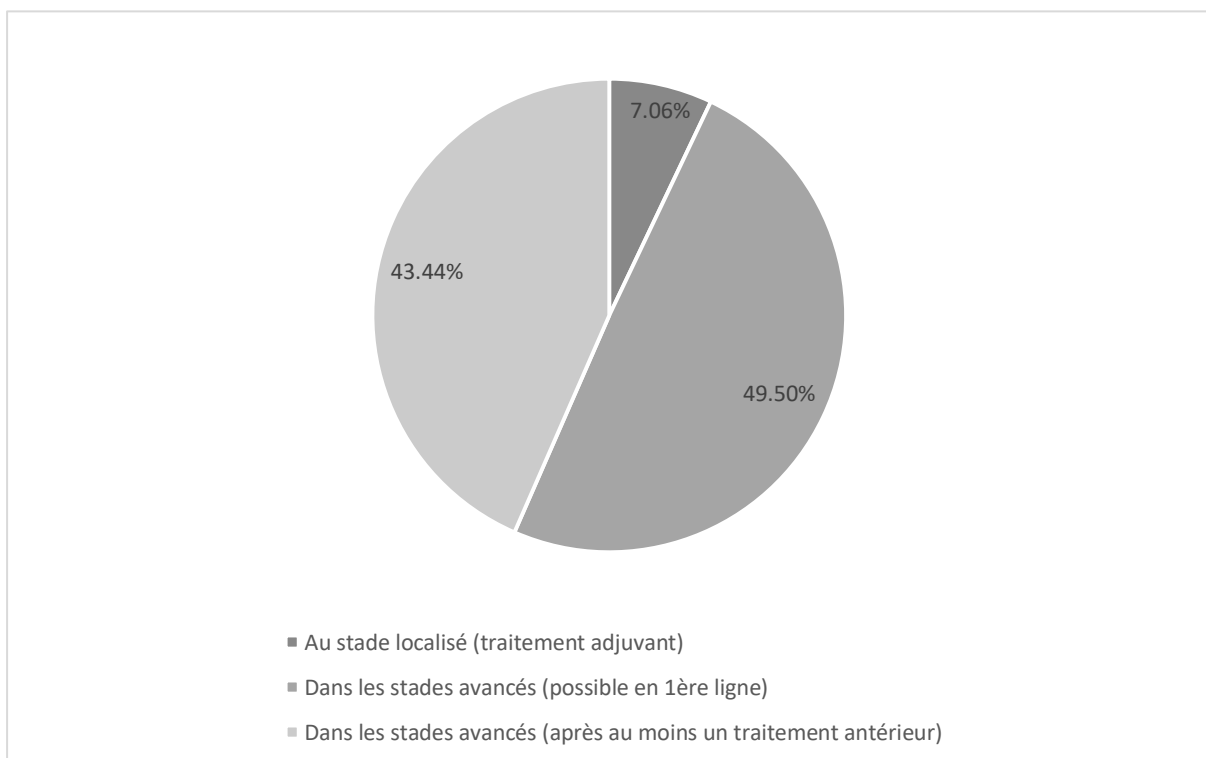


Figure 11 : moment d'utilisation des thérapies ciblées en fonction du stade de la maladie conformément à leurs indications thérapeutiques [62]

2.2.4. Immunothérapie :

Le système immunitaire (spécialement les LT) concerne les cellules cancéreuses comme un danger et les élimine, donc il essaye de stopper le développement de ces cellules et provoquer l'apoptose ; mais des nombreuses tumeurs sont capables d'inhiber

l'action du système immunitaire, en inhibant directement certaines de leurs fonctions de reconnaissance de cible ; et puisque les tumeurs accumulent des mutations au cours de leur développement donc ils gagnent une résistance à l'apoptose ;^[65]

Certain traitement antinéoplasique va aider le système immunitaire pour attaquer les cellules tumorales ; c'est le cas de l'immunothérapie qui est une branche développée de la thérapie ciblée. Ce type de traitement n'est pas disponible en Algérie jusqu'à moment.

2.2.4.1. Définition :

Le terme « immunothérapie » englobe tous les traitements qui encouragent les défenses immunitaires du patient à attaquer le cancer. Contrairement à la chimiothérapie et à la radiothérapie, l'immunothérapie ne cible donc pas directement les cellules cancéreuses mais collabore avec le système immunitaire afin de les éliminer. Il est utilisé sur certains types de cancer, et le plus souvent après un traitement classique (chimiothérapie, radiothérapie) échoué.

Deux types de molécules d'immunothérapie sont utilisés :

- Les anticorps monoclonaux (comme il a été définie précédemment dans le thérapie ciblé) et
- L'interféron alpha (IFN-alpha qui sont des molécules protéiques à l'origine de phénomènes cytotoxiques c'est-à-dire aider le système immunitaire d'attaquer les cellules tumorales et les tuer).^{[66][67]}

Les traitements les plus prometteuses sont les anti-PD1 et les anti-PDL1 qui sont concernent comme des anticorps monoclonaux.

À la fin de 2017, les inhibiteurs de PD-1 / PD-L1 avaient été approuvés pour le traitement de neuf formes de cancer.^[68]

2.2.4.2. Les Modes d'Action De l'Immunothérapie En Anti-PD1 et Anti-PDL1 :

Les PD1 sont des récepteur protéique (anticorps du surface) exprimé par les LT ;

Ils sont considérés comme des *point de control* (check points), quand ils sont rencontrés avec d'autres type d'anticorps du surface (PDL1) sur les cellules normales ; les LT considèrent ces cellules comme des cellules de l'hôte, donc aucune

réaction se déroule ; Mais quand il n’y a pas des PDL1 sur des cellules (cellules étrangers, cellules cancéreuses...) les LT vont détruisent ces cellules ;

Malheureusement certaines cellules cancéreuses contiennent des PDL1, donc rien ne se passera, et la progression du cancer va continuer. Les anti-PD1 et les anti-PDL1 sont les traitements la plus adaptés dans ce cas ;

Pour que ces traitements fonctionnent, il faut qu’au moins une partie des cellules tumorales (ou des cellules immunitaires qui ont infiltré la tumeur) expriment la cible de l’anticorps : PD1 ou PDL1 ; donc un examen anatomopathologique est nécessaire.^[69]

A savoir : les CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4) est un autre type du point de control existent sur les LT, et peuvent être contrés par les anti-CTLA4.^[70]

a. Les Anti-PD1: anti-Programmed cell death protein 1

Ils ont la fonction d’empêcher la rencontre des 2 checkpoints par la fixation de celles-ci sur les PD1 des lymphocytes T.

b. Les Anti-PDL1: anti-Programmed cell death Ligand 1

Ils ont la fonction d’empêcher la rencontre des 2 checkpoints par la fixation de celles-ci sur les PDL1 des cellules cancéreuses.

Anticorps Monoclonaux Utilisé En Immunothérapie	
Anti-PD1	Nivolumab (Opdivo©) + Pembrolizumab (Keytruda©)
Anti-PDL1	L’atezolizumab (Tecentriq©) + l’Avelumab (Bavencio©)
Anti-CTLA4	Ipilimumab

Tableau 9 : classification des molécules utilisées en termes de l’immunothérapie ^{[71][72]}

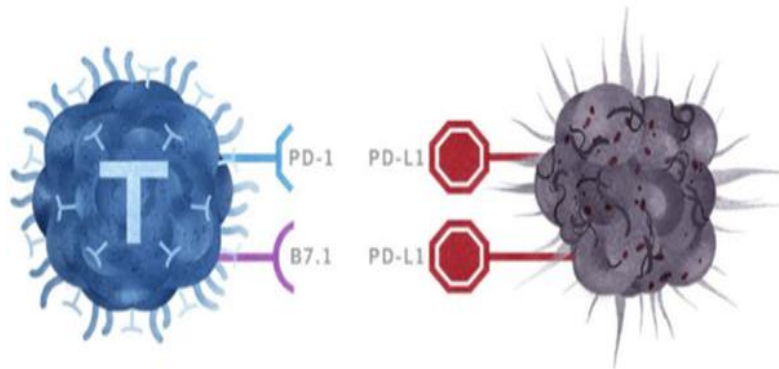


Figure 12 : schéma découvrant la relation entre PD1/PDL1^[74]

2.2.4.3. Les modalités d'utilisation De l'Immunothérapie Par Les Anti-PD1 Et Anti-PDL1 :

Ces immunothérapies sont le plus souvent prescrites si un traitement antérieur a échoué (une chimiothérapie, par exemple). Elles sont parfois approuvées en première ligne, seules ou en association, dans certaines indications.

- Les Anti-PD1 indiqués dans : les mélanomes, les cancers bronchiques non à petites cellules, les carcinomes à cellules rénales, les lymphomes de Hodgkin classique, les carcinomes urothéliaux et les cancers épidermoïdes de la tête et du cou.
- Les Anti-PDL1 indiqués dans : les carcinomes urothéliaux, les cancers bronchiques non à petites cellules et les cancers du sein triple négatif.^[73]

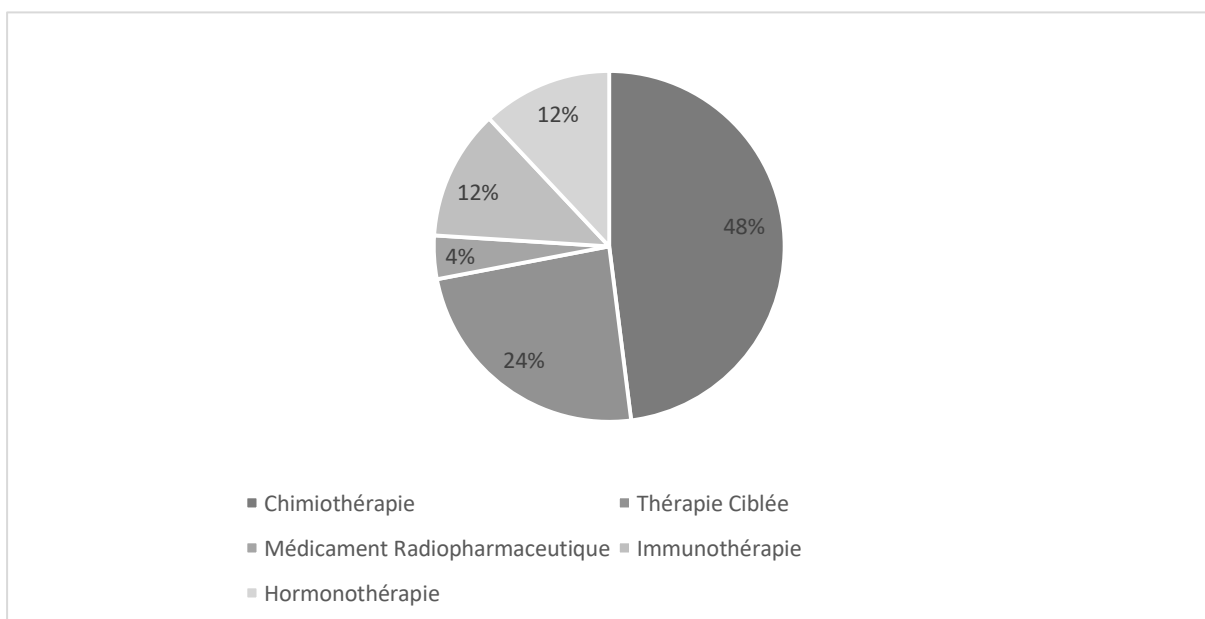


Figure 13 : Charting des traitements dans l'arsenal thérapeutique autorisé dans le cancer^[75]

2.2.5. Les Anti-résorptifs Osseux :

2.2.5.1. Définition :

Les médicaments anti-résorptifs bloquent et ralentissent la résorption osseuse ostéoclastique due à une maladie caractérisée par une hyper résorption osseuse comme les Métastases osseuses secondaires.

2.2.5.2. Classification Des Anti-résorptifs osseux :

Les molécules anti-résorptifs les plus utilisés sont :

a. Bisphosphonates :

i. Définition :

Ils sont les médicaments les plus utilisés pour les métastases osseuses à cause de leurs effets anti-ostéoclastiques, et antitumorale comme des complémentaires. L'administration est soit par voie orale (1 ou 2 pilules par jours, avec une efficacité de 1% de dosage totale) soit par voie intra-veineuse (une perfusion chaque 3 à 4 semaines)

ii. Mécanisme d'Action :

Le Bisphosphonate se fixe sur les lacunes de résorption osseuses à cause de leur grande affinité pour le phosphate de calcium solide ; Quand les ostéoclastes résorbent l'os, il y a endocytose des produits de l'os et des Bisphosphonates. Après l'endocytose par l'ostéoclaste, il y a perte de fonction et apoptose de l'ostéoclaste en bloquant l'ATP ; donc un effet de blocage de l'ostéolyse. Le zolédronate et certains autres bisphosphonates ont également des propriétés antitumorales in-vitro (pas très évidente en in-vivo), ils peuvent agir directement sur les cellules tumorales en bloquant l'adhésion, l'invasion et la prolifération des cellules tumorales et ils induisent l'apoptose de ces cellules. ^{[76][77]}

iii. Les Indications :

Chaque état pathologique provoque l'ostéolyse et l'ostéoporose est une indication de bisphosphonates (ostéoporose cortico-induite et post-

ménopausique, maladie de Paget, dysplasie fibreuse des os) ; aussi il est très utile dans les métastases osseuses des cancers (cancer de sein métastatique- myélome- cancer de poumon métastatique) pour ces effets de prévenir l'installation des événements osseux (fractures...). [78]

b. Anti-RANK Ligand:anti-receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand antibody

RANK Ligand est une protéine impliquée dans la formation, la fonction et la survie des ostéoclastes ; l'inhibition de celle-ci induit l'inhibition de la résorption osseuse

i. Définition :

Une nouvelle thérapie ciblée anti-résorptif vise à bloquer les anticorps RANK Ligand et inhibe la liaison RANK/RANKL ; ce qui provoque blocage de fonction ostéoclastique qui sont les cellules impliquées pour la résorption osseuse. [79]

ii. Mécanisme d'Action :

RANKL est libéré par les cellules de la lignée des ostéoblastes et se lie au récepteur RANK à la surface des cellules progénitrices des ostéoclastes, résulte la maturation et l'activation des ostéoclastes ; Donc ces thérapies sont des anticorps monoclonaux ciblées des RANK Ligand, pour inhiber la liaison RANK/RANKL ,cela conduit à stopper la maturation des ostéoclastes ; Donc stopper la résorption osseuse induite par la métastase. [80]

iii. Les Indications :

- Traitement de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées.
- Traitement de la perte osseuse associée à un traitement hormono-ablatif.
- Traitement de la perte osseuse associée à un traitement systémique à long terme par glucocorticoïdes.
- Traitement de l'ostéoporose induite par métastase osseuse secondaire.
- Meilleure alternative de Bisphosphonate. [81]

<p>Bisphosphonates</p>	<ul style="list-style-type: none"> • disodium pamidronate (Aredia) • ibandronicacid or ibandronate (Bondronat) • sodium clodronate (Bonefos, Clasteon, Loron) • zoledronic acid or zoledronate (Zometa) • alendronate (Fosamax) • etidronate (Didrocal, Didronel) • risedronate (Actonel)
<p>Anti-RANK Ligand</p>	<p>- Dénozumab (Prolia)</p>

Tableau 10 : les molécules utilisées comme anti-résorptifs.

Chapitre II :

Pathologies bucco-dentaires induites par

les différentes thérapeutiques

antineoplasiques

II. Les effets Secondaires de la Thérapie antinéoplasique :

A. Sur le plan général :

1. Effets secondaires de la chimiothérapie :

Il existe plus de 100 médicaments chimio thérapeutiques différents qui causent différents effets secondaires généraux comme l'aplasie médullaire (la leucopénie apparaît le 10e jour du cours de chimiothérapie alors que la thrombocytopenie survient après 10 à 14 jours), l'anémie (n'est pas un effet indésirable courant de la chimiothérapie).^[84]

1.1. Neutropénie :

C'est la baisse du nombre de globules blancs (GB) dans le sang. Les GB aident le corps à combattre les infections et les maladies.

Quand leur nombre est bas, le risque d'infection est plus élevé.

Les Leucocytes (GB) sont fabriqués dans la moelle osseuse et on les trouve dans le sang et les tissus lymphatiques, ils jouent un rôle clé dans la défense du corps contre les virus et les bactéries qui peuvent causer des infections.

Les neutrophiles sont un type de globules blancs qui entourent et détruisent les bactéries présentes dans le corps.

1.2. Thrombopénie :

La thrombopénie est un trouble causé par une baisse du nombre de plaquettes (Thrombocytes) dans le sang. Elles sont fabriquées dans la moelle osseuse et aident le sang à coaguler. Les personnes dont le nombre de plaquettes est bas peuvent saigner ou se faire des ecchymoses plus facilement, même à la suite d'une blessure mineure. En général, la valeur de référence des plaquettes se situe entre 150 000 et 300 000/mm³. On parle de thrombopénie si le taux est inférieur à 150 000/mm³.

1.3. Anémie :

L'anémie est un trouble causé par une baisse du nombre de globules rouges (GR) sains. Le cancer et son traitement peuvent réduire le nombre de GR et le taux d'hémoglobine dans le sang. L'hémoglobine est la composante des globules rouges qui transporte l'oxygène. Les taux normaux de GR et d'hémoglobine varient chez l'homme, la femme et l'enfant. Quand le taux d'hémoglobine est faible, les tissus du corps n'obtiennent pas suffisamment d'oxygène et ne peuvent pas fonctionner correctement.

- D'autres effets communs sont les nausées et les vomissements, perte de cheveux (alopécie), syndrome main-pied (cliniquement caractérisée par un érythème douloureux et symétrique paumes et semelles, souvent précédées de paresthésies dans les zones touchées), fatigue (symptôme courant présent pendant la chimiothérapie).^{[85][86]}
- Cardiotoxicité (couramment observée après la chimiothérapie) associée à des thérapies plus anciennes et plus récentes qui peuvent entraîner une insuffisance ventriculaire gauche ou une insuffisance cardiaque congestive, ou qui peuvent causer de l'hypertension. En outre, thrombo-embolie, épaissement péricardique ou arythmie cardiaque.^[87]
- Réactivation de l'hépatite B.^[88]
- Complications neurologiques (la neurotoxicité après la chimiothérapie comprend les crises, la neuropathie périphérique et crânienne, la myélopathie, la méningite aseptique, le syndrome cérébelleux, l'accident vasculaire cérébral et l'encéphalite).^[89]

2. Effets secondaires de la thérapie ciblée :

Les événements indésirables courants comprennent les éruptions, la diarrhée, l'hypertension, l'hypothyroïdie, la protéinurie, la dépigmentation et l'hépatotoxicité.^[90]

3. Effets secondaires de l'immunothérapie :

Les inhibiteurs des points de contrôle immunitaire sont parmi les médicaments les plus prometteurs, mais ils sont associés à des toxicités. Les plus fréquentes touchent la peau, le côlon, les organes endocriniens, le foie et les poumons. D'autres sont très

rare, mais peuvent être très graves, voire mortelles, comme les troubles neurologiques et la myocardite.^[91]

4. Effets secondaires de l'hormonothérapie :

Parmi les effets indésirables induits par l'hormonothérapie : une fatigue extrême, des problèmes digestifs (constipation ou diarrhée ; perte d'appétit ou un appétit accru, ce qui peut entraîner un gain de poids), les symptômes de la ménopause (temporaire ou permanent), clairsemés des douleurs musculaires ou articulaires, maux de tête, problèmes de mémoires, thrombose (le risque de thrombose peut légèrement augmenter chez les patients qui prennent du Tamoxifène), ostéoporose.^{[92][93][94][95]}

5. Effets secondaires des anti-résorptifs osseux :

Les effets secondaires des anti-résorptifs osseux sont représentés par : fracture atypique du fémur, douleurs musculo-squelettiques, Hypocalcémie, cancer de l'œsophage (avec bisphosphonates oraux), inflammation oculaire, fibrillation atriale, Surproduction de remodelage osseux.^{[96][97][98]}

6. Effets secondaires de la radiothérapie :

En irradiant une zone précise, on ne peut pas éviter totalement d'irradier et donc d'altérer des cellules saines situées à proximité. C'est ce qui explique l'apparition des effets secondaires. Ils varient selon la zone traitée, la dose de rayons délivrée, la technique utilisée, l'effet des autres traitements, la sensibilité du patient et son état de santé général.

Les effets secondaires généraux les plus fréquents sont :

- La fatigue physique et/ou morale.
- La trouble cutanée radiodermite (démangeaisons, rougeur, sécheresse...).
- 1er degré - érythème : uniforme, prurigineux, accompagné d'une dépilation, il guérit en 8 à 10 jours si l'irradiation est stoppée.
- 2ème degré - radiodermite exsudative : lésion plus profonde, avec mise à nu du derme en une ulcération suintante, douloureuse. La guérison demande 1 à 2 mois et les séquelles ainsi que l'alopecie sont fréquentes.

- 3ème degré - radiodermite aiguë ulcérante : lésion œdématisée, rouge, douloureuse, phlycténulaire, voire nécrotique, évoluant vers la radiodermite chronique. Elle implique un suivi à vie, en raison d'un risque de cancérisation cutanée post-radique.
- La perte d'appétit.
- Les troubles gastriques (nausées, vomissements...).
- Les troubles buccaux (sécheresse buccale, difficulté à avaler...).
- L'alopecie transitoire (perte de cheveux et/ou poils).
- La modification de la formule sanguine (diminution du nombre de cellules sanguines).

B. Au niveau de la cavité buccale :

1. Pathologies buccales chimio-induites :

Bien que le traitement du cancer en termes de chimiothérapie et de radiothérapie ait évolué considérablement depuis sa création, ces deux modalités de traitement du cancer, surtout si elles sont utilisées en combinaison (comme pour les cancers de la tête et du cou), ont un potentiel très réel d'entraîner des effets indésirables douloureux et débilissants qui diminuent clairement la qualité de vie et, potentiellement, augmentent la mortalité causée par le cancer.

1.1. Au niveau des muqueuses buccales :

1.1.1. Mucite :

→ Définition :

Une mucite est une inflammation de la muqueuse qui recouvre l'intérieur des cavités et des viscères. Elle est due à l'altération de l'épithélium et du tissu conjonctif sous-jacent, à l'origine d'ulcérations. On utilise plus volontiers le terme de stomatite que celui de mucite pour les lésions orales.



Figure14 : photo d'une Mucite orale

- Pour les patients traités par chimiothérapie, les premiers signes de mucite commencent généralement 3 à 4 jours après la perfusion avec une sensation d'irritation muqueuse, qui est accompagnée d'un développement d'une ulcération. L'intensité de la mucite tend à augmenter jusqu'à atteindre un sommet 3 à 5 jours plus tard et persiste pendant 3 à 5 jours de plus.
- La mucite disparaît 2-4 semaines après la conclusion de la chimiothérapie cytotoxique.^{[99][100]}
- La fréquence de la MO (mucite oral) induite par la chimiothérapie chez les patients atteints de tumeurs solides n'est pas bien documentée et varie considérablement d'une étude à l'autre. Une explication des résultats divergents peut être que la plupart des études ne suivent les patients que pendant leur premier cycle de chimiothérapie, alors que l'incidence de la mucite peut augmenter de manière significative dans les cycles suivants en raison d'effets cumulatifs. Par exemple, parmi les schémas de chimiothérapie courante dans le cancer du sein, la MO ulcéreuse a été rapportée chez environ 20% des patientes au cours du premier cycle de traitement. Si ces patients recevaient la même dose des mêmes médicaments au cours d'un deuxième cycle, la fréquence de la MO augmentait à 70%.^{[101][102]}

→ Physiopathologie :

Les différentes étapes des changements de la muqueuse clinique qui donnent lieu à mucite sont :

a. Initialisation :

- Altération des cellules et des brins d'ADN dans l'épithélium basal et la sous- muqueuse.

- Génération de radicaux libres (ReactiveOxygenSpecies ou ROS) jouant un rôle médiateur pour les événements biologiques des phases ultérieures (dommages directs sur la muqueuse et indirects par l'activation des facteurs de transcription).

b. Réponse primaire :

- Production de cytokines pro-inflammatoires, donc stimulation de plusieurs voies menant à des lésions ou à la mort des cellules basales par apoptose.

c. Amplification du signal :

- Cellules endommagées.

d. Ulcération :

- Lésions douloureuses, sujettes à la colonisation bactérienne.
- Nouveaux dommages tissulaires.
- Production et libération de cytokines pro-inflammatoires supplémentaires par les cellules mononucléaires infiltrantes.

e. Cicatrisation :

La mucite est généralement un événement aigu disparaissant progressivement après l'arrêt du traitement anticancéreux.^{[82][103]}

→ Facteurs de risque :^{[104][105][106][107]}

a. Âge :

Les jeunes patients courent un risque accru en raison d'un taux mitotique plus élevé de l'épithélium. Les lésions guérissent également plus rapidement pour la même raison. Au contraire, les patients plus âgés qui subissent une chimiothérapie sont également exposés à un risque plus élevé en raison d'une diminution du taux de renouvellement cellulaire et d'une diminution générale de la fonction rénale, ce qui entraîne une toxicité accrue des médicaments.

b. Xérostomie (sécheresse buccale)

c. Neutropénie.

d. Pancytopénie (Cela peut se produire en raison de la chimiothérapie myélosuppressive).

e. Malnutrition.

f. Traumatisme muqueux.

→ Signes relatifs :

L'affection se manifeste cliniquement par un érythème, un œdème ou une ulcération de différentes tailles allant de 0,5 cm à plus de 4 cm, avec une douleur sévère, des saignements et des effets secondaires potentiels tels que la xérostomie, le risque de Candidose, infection systémique, affectant la parole, malnutrition, fatigue, limitation de l'ouverture de la bouche, la perte de goût, caries dentaires et troubles gastro-intestinaux au fil du temps (En raison de ces complications, dans certains cas, le patient peut nécessiter une nutrition parentérale et même un puissant analgésique administré en milieu hospitalier).^[99]

→ Localisation :

La mucite est localisée au niveau de la muqueuse mobile - les faces internes des lèvres, la muqueuse buccale, surfaces latérales et ventrale de la langue, le plancher buccale, le palais mou et l'oropharynx.^[99]

→ Diagnostic :

Le diagnostic repose sur les symptômes ressentis par le patient et sur l'apparence des tissus de la bouche après une chimiothérapie ou une radiothérapie. Des plaies érythémateuses semblables à des brûlures ou des ulcères dans toute la bouche suffisent à diagnostiquer une mucite. L'inspection retrouvera des ulcérations, des érosions muqueuses, sur un fond œdématié érythémateux.

→ Classification :

Deux classifications apparaissent comme les plus utilisées par les professionnels : celle de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) concernant les effets toxiques et les Critères de Terminologie Communs de l'Institut National du Cancer pour les évènements indésirables.

a. Classification de la mucite buccale selon l'organisation mondiale de la santé (OMS) :

- Grade 0 : Pas d'altération.
- Grade 1 : Douleur et érythème.
- Grade 2 : érythème et ulcères.
- Grade 3 : ulcères (Alimentation liquide seulement).
- Grade 4 : Alimentation impossible.





Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
No change				
	Soreness/ erythema	Erythema, ulcers; can eat solid food	Ulcers; requires liquid diet only	Alimentation (nourishment) not possible

Figure 15 : Classification des mucites selon l’OMS

b. Classification de la mucite buccale selon les critères terminologiques communs pour les événements indésirables (NCI/CTCAE) :

- Grade 0 : Aucun changement.
- Grade 1 (Légère) : Ulcères indolores, érythème ou douleur légère en l’absence de lésions.
- Grade 2 (Modérée) : Érythème douloureux, œdème ou ulcères, mais possibilité de manger ou d’avaler.
- Grade 3 (Sévère) : Érythème douloureux, œdème ou ulcères nécessitant une hydratation par voie IV.
- Grade 4 (potentiellement mortelle) : Ulcération grave ou nécessitant un soutien nutritionnel parentéral ou entéral ou une intubation prophylactique.
- Grade 5 (décès) : Décès liés à la toxicité.

→ Traitement :

Il n'existe actuellement aucun traitement spécifique efficace pour gérer la mucite. La plupart des traitements visent à réduire la gravité et les effets indésirables de la mucite.^[99]

a. Traitement préventif :

À l’heure actuelle, il n’existe aucune intervention qui permette de prévenir complètement la mucite buccale. Malgré la disponibilité de nombreux agents thérapeutiques qui prétendent prévenir ou réduire la gravité de la mucite buccale, celle-ci prend souvent un virage thérapeutique réfractaire, nécessitant l’utilisation d’analgésiques topiques et systémiques.

i. L'hygiène buccale :

Les patients sont encouragés à demander des soins dentaires professionnels tout au long de la thérapie contre le cancer, au besoin. Surtout, on demande aux patients de se brosser les dents avec une brosse à dents souple et du dentifrice fluoré après chaque repas et avant de se coucher tous les jours, et la brosse à dents devrait être changée tous les mois. Les patients devraient être encouragés à adopter une alimentation nutritive et équilibrée.^[109]

ii. Cryothérapie :

Le refroidissement de la muqueuse buccale à l'aide de morceaux de glace réduirait le flux sanguin vers la muqueuse buccale, réduisant ainsi la disponibilité d'agents chimio thérapeutiques dans la muqueuse buccale. Les patients doivent sucer des morceaux de glace pendant 30 minutes avant et pendant la perfusion de chimiothérapie.^[110]

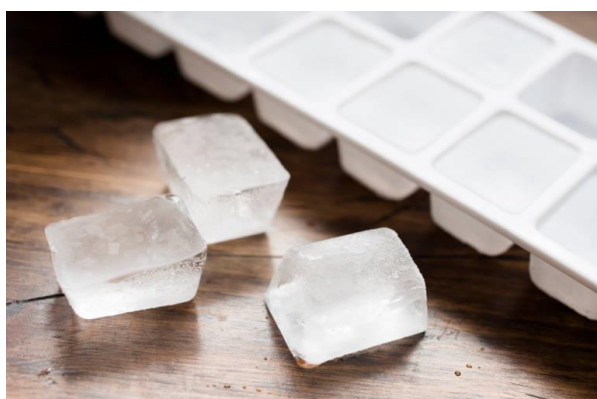


Figure 16 : Morceaux de glaces (cryothérapie) pour la prise en charge de la mucite oral induite par la chimiothérapie.

b. Options de traitement d'une mucite buccale établie :

Les patients doivent être motivés à suivre les directives indiquées ci-dessous pour réduire l'inconfort causé par la mucite :

- Mangez lentement. Les aliments doivent être coupés en petits morceaux et mâchés complètement.
- Mangez de petits repas fréquents au lieu de repas lourds.
- Les aliments pris doivent être chauds ou à température ambiante. Les aliments chauds et les boissons doivent être évités. De même, les aliments croquants comme les chips et les noix devraient également être évités.
- Privilégier les aliments mous. Il faut prendre de la viande cuite, des fruits et des légumes hachés finement. Les patients peuvent également essayer

des aliments commerciaux pour bébés, qui sont nutritifs, pratiques et très faciles à avaler.

- L'utilisation de la paille rendra non seulement la consommation facile, mais évitera également le contact direct avec la partie affectée.
- Les aliments acides comme les tomates, les raisins, les fruits ou les jus de pomme, l'alcool, le tabac et les aliments épicés doivent être évités.
- Afin de soulager l'inconfort de la bouche sèche, les patients sont invités à rincer la bouche avec de l'eau avant et après chaque repas.

i. Soins buccodentaires :

- Les soins buccodentaires de routine doivent être effectués, ces soins comprennent le retrait des prothèses dentaires, le débridement des tissus nécrotiques et le rinçage buccal avec du sérum physiologique régulièrement. Des bains de bouche antiseptiques comme la Chlorhexidine peuvent également être utilisés.
- Un rinçage fréquent avec une solution de bicarbonate de sodium aide à garder la muqueuse humide, et apaise la muqueuse enflammée ou ulcérée.
- Plusieurs bains de bouche topiques récemment mis au point pour réduire la mucite sont maintenant disponibles sur le marché ; à savoir Palifermin, Gel clair, Neutra Sal, Episil et bien d'autres.^[111]

ii. Agents de revêtement topiques :

Le sucralfate, l'hydroxyde de magnésium et l'hydroxypropylcellulose sont quelques-uns des agents filmogènes ou de revêtement qui peuvent être bénéfiques dans le traitement de la mucite établie. L'hydroxypropyl cellulose (MGI 209), un bio adhésif, peut servir de barrière protectrice contre l'ulcération des muqueuses, ce qui permet de soulager la douleur et d'améliorer la guérison.^[112]

iii. Anesthésiques topiques :

02% de lidocaïne visqueuse, et une solution topique de morphine sont adéquats pour contrôler la douleur. Les solutions topiques doivent être conservées dans la bouche pendant 2 à 5 minutes ou selon la tolérance.

- De plus l'utilisation de laser de faible intensité peut réduire la gravité des ulcères causés par le traitement du cancer.^[113]

1.1.2. Infections orales :

→ Infection bactérienne :

- La cavité buccale peut être une source fréquente d'infection bactérienne locale et systémique chez les patients immunodéprimés avec le cancer. Les patients qui reçoivent un traitement contre le cancer ont souvent un nombre accru d'organismes buccaux en raison d'une hygiène réduite et de la xérostomie. De plus, la composition de la flore buccale passe d'un organisme à Gram positif prédominant à un organisme à Gram négatif abondant^[99].

- L'infection bactérienne buccale chez les patients neutropéniques se présentant souvent comme une gingivite ulcéro-nécrotique caractérisée par une nécrose de la Gencive papillaire et marginale, une pseudomembrane superficielle et une perte de l'architecture gingivale typique.



Figure 17 : Gingivite ulcéralive nécrosante (GUN) (Papilles et gencive marginale ulcérées et nécrotiques et papilles tronquées)

→ Infections fongiques :

L'aplasie médullaire, les mucites orales et les altérations salivaires contribuent au développement de candidose. Les présentations les plus courantes sont candidose pseudomembraneuses, suivie de candidose érythémateuse.^[114]

a. Facteurs de risque :

i. Salive :

Le dysfonctionnement des glandes salivaires prédispose à la candidose buccale. Les constituants de la salive tels que les polypeptides riches en histidine, la lactoferrine, le lysozyme et la sialoperoxydase inhibent la prolifération de candida. Par conséquent, les conditions affectant la quantité et la qualité des sécrétions salivaires peuvent entraîner un risque accru de candidose orale.^[115]

ii. Prothèses dentaires :

Les prothèses dentaires créent un microenvironnement favorable au développement des organismes candida. Environ 65% des porteurs de prothèses complètes sont prédisposés à une infection à candida. Les explications possibles comprennent une adhérence accrue du candida à l'acrylique des appareils mal ajustés, une diminution du flux de salive sous les surfaces de la prothèse ou une hygiène inadéquate.^[115]

iii. Médicaments topiques :

Un autre facteur local important augmentant le risque de candidose orale pourrait être l'utilisation de corticostéroïdes topiques ou par inhalation et l'utilisation trop zélée de bains de bouche antimicrobiens. Ils suppriment temporairement l'immunité locale et provoquent des altérations de la flore buccale.^[116]

iv. Tabac^[117]

v. Régime alimentaire :

Un apport alimentaire déséquilibré en sucres raffinés, en glucides et en produits laitiers (contenant une teneur élevée en lactose) pourrait servir de stimulateurs de croissance en réduisant les niveaux de pH et en favorisant ainsi le développement des organismes candida.^[118]

vi. Âge :

Les âges extrêmes peuvent prédisposer à la candidose en raison d'une immunité immature ou affaiblie.

vii. Médicaments systémiques :

L'utilisation prolongée de médicaments systémiques comme les antibiotiques à large spectre, les immunosuppresseurs et les médicaments ayant des effets secondaires xérostomiques, altère la flore buccale locale ou perturbe la surface muqueuse ou réduit le flux salivaire, créant un environnement favorable à la croissance du candida.^[118]

viii. Troubles endocriniens :

Divers rapports révèlent que les candidoses orales et invasives sont plus fréquentes chez les patients souffrant de dysfonctionnements endocriniens tels que le diabète et le syndrome de Cushing.^[119]

Facteurs locaux	Facteurs systémiques
<ul style="list-style-type: none"> - Mécanisme de défense local altéré. - Diminution de la production salivaire. - consommation du tabac. - Muqueuse buccale atrophique. - Maladie muqueuse (lichen plan buccal). - Médication topique / Corticoïdes. - Diminution de l'apport sanguin (radiothérapie). - Mauvaise hygiène bucco-dentaire. - Prothèse dentaire. - Flore buccale altérée ou immature. 	<ul style="list-style-type: none"> - Mécanisme de défense général altérée. - immunodéficience primaire ou secondaire. - Médicament immunosuppresseur. - Trouble endocriniens / Diabète. - Malnutrition. - Malignités. - Conditions congénitales. - Antibiothérapie à large spectre.

Tableau 11 : Facteurs de risque des infections fongiques

b. Classification et signes cliniques :

i. Candidose Orale primaire :

➤ **Triade primaire :**

→ Candidose Pseudomembraneuse :

Se présente sous forme de plaques confluentes blanches à jaune blanchâtre ressemblant à du lait en poudre ou à du fromage cottage. Ces plaques sont composées de cellules épithéliales desquamées, d'agrégats emmêlés d'hyphes fongiques, de fibrine et de matériel nécrotique. La pseudo-membrane superficielle peut être enlevée en essuyant doucement, laissant derrière elle une surface érythémateuse sous-jacente et parfois saignante. Les surfaces buccales fréquemment touchées comprennent : la muqueuse labiale et buccale, la langue, le palais dur et mou et l'oropharynx. Les symptômes de la forme aiguë sont plutôt légers et les patients ne peuvent se plaindre que de légers picotements ou un mauvais goût, tandis que les formes chroniques peuvent impliquer la muqueuse œsophagienne conduisant à la dysphagie et des douleurs thoraciques.^[120]

Figure 18 : Candidose pseudomembraneuse



→ Candidose érythémateuse :

Relativement rare et se manifeste sous forme aiguë et chronique. Cliniquement elle se manifeste sous forme de régions érythémateuses localisées douloureuses. C'est la seule forme de candidose associée à la douleur. Les lésions sont observées sur le dos de la langue se présentant généralement comme des zones dépaillées.^[121]

Figure 19 : Candidose érythémateuse



→ Candidose hyperplasique :

La candidose hyperplasique se présente principalement comme une forme chronique, qui a été communément appelée « leucoplasie candide » par plusieurs auteurs. Cliniquement, elle peut se manifester comme : de multiples nodules/mouchetés homogènes adhérents en plaque blanche ou érythémateux.

Les lésions se produisent habituellement de façon bilatérale dans la région commissurée de la muqueuse buccale et moins fréquemment sur le bord latéral de la langue et le palais. Contrairement au type pseudomembraneux, les lésions sont non détachables.^[122]



Figure 20 : candidose hyperplasique

➤ **Lésions associées au candida :**

→ Stomatite du dentier :

On l'appelle aussi « candidose atrophique chronique ». Comme son nom l'indique, il s'agit d'une inflammation chronique de la muqueuse qui se limite généralement à la région où se trouve la prothèse, en association avec la candidose. Elle est observée chez près de 50 à 65 % des porteurs de prothèses.

Cliniquement, les lésions peuvent être considérées comme une hyperémie ponctuelle, érythémateuse diffuse ou de type granulaire/papillaire. Il se produit fréquemment avec chéilites angulaire et glossite rhomboïde médiane. Les lésions sont généralement asymptomatiques, mais parfois les patients peuvent se plaindre de sensation de brûlure ou de douleur. Elle affecte généralement le palais bien que la muqueuse mandibulaire puisse également être affectée.

Les facteurs étiologiques associés comprennent une mauvaise hygiène bucco-dentaire, le port des prothèses la nuit, les prothèses mal ajustées et l'hyposialie.^[123]



Figure 21 : Stomatite sous prothétique (noter l'érythème qui suit exactement les limites de la prothèse surinfectée par Candida)

→ Chéilite angulaire :

Cette forme se manifeste habituellement sous forme de fissures érythémateuses ou ulcérées, affectant généralement unilatéralement ou bilatéralement les commissures de la lèvre.^{[124][125]}



Figure 22 : chéilite angulaire

→ Glossite rhomboïde médiane :

La glossite rhomboïde médiane apparaît comme une atrophie papillaire centrale de la langue et est typiquement située autour de la ligne médiane du dors de la langue. Elle se présente sous la forme d'une zone dépaillée, symétrique et bien délimitée, qui se forme avant les papilles circonvallées, la surface de la lésion peut être lisse ou lobulée.

Bien que la plupart des cas soient asymptomatiques, certains patients se plaignent de douleurs persistantes, d'irritation ou de prurit.



Figure 23 : glossite losangique médiane associée à une infection à candida^[126]

→ Érythème gingival linéaire :

Elle était auparavant appelée « gingivite-VIH » puisque son occurrence typique était dans les maladies parodontales associées au VIH. Elle se manifeste par une bande érythémateuse linéaire de 2 à 3 mm sur la gencive marginale ainsi que par des lésions érythémateuses pétéchiales ou diffuses sur la gencive attachée.^[120]



Figure 24 : érythème gingival linéaire

ii. Candidose orale secondaire :

Ce groupe est caractérisé par une candidose muco-cutanée chronique. Elle est associée à divers troubles de l'immunodéficience tels que le syndrome de Di George, le syndrome de l'hyper-immunoglobuline E, le syndrome de Nezelof, le syndrome de la SCID et les troubles endocriniens comme la maladie d'Addison et l'hypoparathyroïdie.^[127]

c. Diagnostic :

Le diagnostic de candidose buccale est souvent clinique, en fonction de l'apparence et des facteurs de risque. Pour plus de confirmation, les plaques peuvent être cultivées. En plus des tests pour diagnostiquer une condition immunodéprimante sous-jacente sont importants. Les patients doivent être interrogés, examinés et testés en conséquence pour des maladies telles que le VIH, l'insuffisance surrénalienne, la malnutrition, l'utilisation de stéroïdes et le diabète.

d. Traitement :

Le traitement de la candidose implique l'utilisation de produits topiques et / ou des agents antifongiques systémiques complétés par un antiseptique (Chlorhexidine). Ce dernier devrait être utilisé au moins 30 minutes avant ou après la nystatine, car la combinaison des deux peut s'avérer inefficace.

Il n'y a pas suffisamment de preuves que l'un des médicaments antifongiques puisse guérir les infections fongiques de la bouche chez les personnes atteintes de cancer et des recherches supplémentaires sont nécessaires.

Dans le cas d'infections plus sévères, la recommandation est un antifongique systémique (comme le fluconazole ou le kétoconazole). L'efficacité d'un tel traitement est limitée et les résistances peuvent apparaître.

Dans de tels cas, amphotéricine B intraveineuse ou itraconazole par voie orale à une dose de 200 à 400mg/jour ont tendance à être les médicaments de choix.

Forme posologique/concentration OTC	Indication
Miconazole 2 % (crème)	Chéilite angulaire
Clotrimazole 1% (crème)	Chéilite angulaire
Kétoconazole 2% (crème)	Chéilite angulaire
Nystatine 100,000 unités/gramme (pommade).	Chéilite angulaire
Nystatine 100000 unités/gramme (en poudre topique).	Stomatite dentaire
Nystatine 100000 unités/gramme (Suspension orale).	Candidose intrabuccale
Bétaméthasonedipropionateclotrimazole (crème).	Chéilite angulaire chronique
Clotrimazoletroche 10 mg.	Candidose intrabuccale

Tableau 12 : Les Médicaments antifongiques topiques

Forme posologique	Indication
Kétoconazole 200 mg (CP)	Candidose intrabuccale.
Fluconazole 100 mg (CP)	Candidose intrabuccale.
Itraconazole 100 mg (CP)	Candidose intrabuccale.

Tableau 13 : Médicaments antifongiques systémiques.

Nom du générique	Princeps	Formule posologique
Amphotéricine B	Fungizone	100 mg/ml suspension orale
Clotrimazole	Mycelex	10 mg troche
Fluconazole	Diflucan	100 mg Cp
		10 mg/ml suspension oral 40 mg/ml suspension oral
Itraconazole	Sporanox	100 mg capsule
		10 mg/ml suspension oral
Ketoconazole	Nizoral	200 mg Cp
Nystatin	Mycostatin	100,000 unités/ml suspension oral
		200,000 unités/ml pastille
		500,000 unités/ml Cp

Tableau 14 : Médicaments antifongiques pour le traitement de la candidose oropharyngée.

→ Infections virales :

Les virus se répliquent à l'intérieur d'une cellule hôte, se multiplient et envahissent d'autres cellules provoquant une infection. L'immunité à médiation cellulaire est la première paroi défensive contre l'infection virale et est médiée par les lymphocytes T. Ainsi, les patients immunodéprimés sont sans défense contre les invasions virales, comme les patients sous chimiothérapie (l'invasion suit souvent la réactivation du virus).

Dans la plupart des cas, les infections dues au virus de l'herpès simplex (HSV), au virus varicelle-zona (VZV) et au virus d'Epstein-Barr (EBV) sont le résultat de la réactivation d'un virus latent, tandis que des infections dues au cytomégalovirus (CMV) peuvent en résulter de la réactivation d'un virus latent ou d'un virus récemment acquis.^{[128][129]}

a. Infection due au virus de l'herpès simplex (HSV) :

Les infections herpétiques avec le sous-type HSV-1 le plus favorable, sont fréquentes chez les patients sous chimiothérapie. La gravité des lésions augmente considérablement avec le degré de suppression immunitaire. Les lésions du HSV sont plus diffuses mais moins douloureuses que celles associées à la radiothérapie.^[128]



Figure 25 : Herpès simplex virus (HSV)

i. Localisation :

Les lésions occupent le bord du vermillon inférieur et préfèrent les zones de la muqueuse kératinisée, telles que le palais dur, la gencive et la langue.

ii. Signes relatifs :

Elles se présentent sous forme de vésicules qui se rompent et laissent des ulcérations qui guérissent, même sans intervention, en 1 à 2 semaines. Les lésions chez les patients immunodéprimés sont différentes de celles des personnes en bonne santé. Elles sont plus grandes et souvent solitaires. Les lésions peuvent persister pendant des mois sans traitement antiviral.

La manifestation la plus courante de l'infection par le VHS-1 est l'ulcération buccale, qui ressemble cliniquement à d'autres formes de mucite. En outre, la vésicule exo buccale ou péri-buccale peut se produire. La détermination de l'état anticorps est donc un élément important de l'évaluation des risques d'infection par voie orale au VHS-1.^{[130][131]}

iii. Diagnostic :

Un examen clinique complet, une culture et une cytologie exfoliative, accompagnés de tests d'anticorps fluorescents directs, assurent un diagnostic immédiat et valide.^[131]

iv. Traitement :

Le traitement de choix est l'acyclovir par voie orale. Une dose de 400-800 mg est administrée 5 fois par jour. Dans les cas graves, l'acyclovir par voie intraveineuse à une dose de 5-10 mg/kg toutes les 8-12 heures est un schéma efficace. Alternativement, valacyclovir ou famciclovir peut être utilisé.^[131]

v. Prévention :

L'incidence des lésions buccales causées par des infections récurrentes du VHS chez les patients immunodéprimés atteints de cancer a diminué considérablement après l'introduction de l'aciclovir prophylactique à une dose de 800 mg/jour, à compter du quatrième jour suivant le début de la chimiothérapie.

Chez les patients sans prophylaxie antivirale, les lésions buccales apparaissent généralement simultanément avec la chimiothérapie ou la

chimiothérapie-radiothérapie pendant la période de suppression immunitaire la plus intense.

b. Infection due au virus varicelle-zona (VZV) :

Le virus Varicelle-zoster peut se présenter plusieurs semaines après la fin de la chimiothérapie. La douleur peut survenir sans l'apparition de lésions.

L'infection peut évoluer vers V. zoster intra buccale, ce qui provoque un inconfort grave, une surinfection bactérienne, des cicatrices et même la mort. De plus, une névralgie post-herpétique peut être présente chez 6 à 18% des patients de plus de 60 ans. Ils souffrent généralement de douleurs intenses pendant plus de 4 mois après la première éruption cutanée.^[99]



Figure 26 : Herpès zoster

i. Traitement :^{[132][133]}

La prise en charge de V. zoster exige des doses plus élevées d'acyclovir, de valacyclovir ou de famciclovir. Le traitement névralgique peut nécessiter des opioïdes, des antidépresseurs, de la gabapentine, et des anesthésiques locaux.

	<i>Médicament</i>	<i>Dose</i>	<i>Toxicités majeurs</i>
Herpes zoster (Varicelle zona)	Acyclovir	10–15 mg/kg (or 500 mg /m ²) en intraveineux chaque 8 h pendant ≥7 jours. Les patients immunodéprimés légers à modérément (y compris la plupart des patients atteints du SIDA) peuvent être traités par voie orale.	Néphrotoxicité (rare) ; Troubles du SNC (rares)
Infection causée par le VZV résistant à l'acyclovir	Foscarnet	60–90 mg/kg en intraveineux chaque 12h jusqu'à guérison (≥10 jours)	Néphrotoxicité (fréquent) : troubles électrolytiques (fréquent), convulsions, arythmies, anémie, ulcères génitaux.

Tableau 15 : Traitement antiviral pour les infections à VZV

c. Les infections par le cytomégalovirus et le virus Epstein-Barr :
Sont associées à des tumeurs malignes, à la mononucléose infectieuse, à la leucoplasie chevelue buccale, à divers troubles lymphoprolifératifs et à des procédures de transplantation. Aucune étude fiable ne les relie à la chimiothérapie.

1.2. Au niveau dentaire :

Peu d'études cliniques examinent l'impact des thérapies anticancéreuses sur les maladies dentaires comme les caries et les maladies parodontales. Hong et coll. (2010) signalent que la prévalence pondérée des infections/abcès dentaires pendant la chimiothérapie est d'environ 6 % (Hong et coll., 2010).

1.3. Au niveau des glandes salivaires :

Le dysfonctionnement de la glande salivaire comprend soit la présence de xérostomie (sensation subjective d'une bouche sèche) soit l'hypo fonction de la glande salivaire (hypo salivation ou réduction mesurable de la production de salive).

La xérostomie peut se produire sans diminution de la production de salive et peut résulter d'une modification de la composition de la salive produite.

La littérature suggère que la chimiothérapie peut modifier quantitativement et qualitativement le flux salivaire et les composants salivaires, tels que l'amylase salivaire et l'immunoglobuline A (IgA). Cela peut entraîner une augmentation de la viscosité salivaire et une diminution du débit, ce qui provoque la sensation de sécheresse de la bouche, entraînant un inconfort dans l'alimentation et l'élocution et prédispose à la candidose orale, des lésions traumatiques, la dysphagie et l'augmentation de la carie dentaire.^{[134][135]}

1.3.1. Diagnostic :

Pour diagnostiquer la xérostomie ou l'hyposialie, le patient doit subir une évaluation clinique minutieuse, qui consiste à inspecter la muqueuse buccale, l'état d'hydratation, la présence de salive sous la langue et son aspect macroscopique, et la présence de lésions des tissus mous et de caries, entre autres. Les débits salivaires fournissent des informations essentielles sur la fonction des glandes salivaires. Pour évaluer la sécrétion et l'implication de ces glandes, plusieurs méthodes ont été mises au point, par exemple des questionnaires auto déclarés, des mesures fonctionnelles simples, comme observer si un miroir dentaire adhère à la muqueuse buccale ou si un patient peut mâcher et avaler des biscuits secs sans eau ; ainsi que des tests de sialométrie et de scintigraphie.^[136]

1.3.2. Classification :

→ Grade 1 :

Symptomatique (salive sèche ou épaisse, par exemple) sans altération alimentaire importante, écoulement salivaire non stimulé >0,2 ml/min

→ Grade 2 :

Symptômes modérés ; altérations de l'apport par voie orale (eau abondante, autres lubrifiants, régime alimentaire limité aux purées et/ou aux aliments mous et humides), salive non stimulée 0,1 à 0,2 ml/min

→ Grade 3 :

Incapacité à se nourrir adéquatement par voie orale ; alimentation par tube ou NPT indiquée, salive non stimulée <0,1 ml/min.

1.3.3. Traitement :^{[136][137]}

- Sialagogues:
 - Chlorhydrate de pilocarpine 5 mg ,3fois /j introductions progressive
 - Teinture de Jaborandi : 30 gouttes matin ; midi et soir
 - Dihydriergotamine DHE : 30 gouttes matin ; midi et soir ou gélules 1 à 2 /j
 - Anétholtrithione (sulfarlem S25) : 1 comprimé 3 fois /j
- La stimulation par des chewing-gums sans sucre peut être utilisée.
- Thérapie au laser de faible puissance.

1.4. Dysgueusie :

Pendant la chimiothérapie, les patients peuvent avoir un goût métallique désagréable en raison de la diffusion de l'agent chimio thérapeutique dans la cavité buccale. La dysgueusie en tant que telle se manifeste initialement quelques semaines après le début du traitement cytotoxique.

La physiopathologie de la dysgueusie comprend les lésions des nerfs crâniens sélectifs (VII, IX, X), de la muqueuse buccale ou des papilles gustatives.

Les agents habituellement associés aux défauts de goût sont cis platine, doxorubicine, 5-fluorouracil, recamisolé, doxécatel, paclitaxel, cyclophosphamide, ou Carboplatine.

Des altérations du goût ont été enregistrées chez 26% des patients recevant le crizotinib. Le remplacement du crizotinib par l'alectinib, qui est également un inhibiteur de l'alkylation, a donné des résultats prometteurs. La réduction de la dose ou l'arrêt du crizotinib a été jugée nécessaire chez 6,5 % des patients.

Le diagnostic des troubles du goût est vérifié en utilisant des procédures telles que l'électro gustométrie, les tests gustatifs de la bouche entière, ou la magnétoencéphalographie.^{[138][139]}

1.5. Au niveau neurologique :

Des agents tels que la vinblastine et la vincristine sont associés à la neurotoxicité. Cette neurotoxicité peut présenter une douleur profonde sévère dans la mandibule. La douleur se retire une semaine après la fin du cours de chimiothérapie. Des examens détaillés, comme les radiographies et les examens intra buccaux, sont nécessaires pour aider les médecins à distinguer la douleur de la douleur causée par des défauts de la pulpe.

1.6. Saignement :

Les patients présentent des pétéchies, des hématomes, ou ecchymoses. L'ecchymose peut révéler une faible numération plaquettaire pendant la chimiothérapie. Une numération plaquettaire inférieure à 20000/mm³ augmente le risque de saignements excessifs, en particulier tout au long de la manifestation de la gingivite. Les zones telles que le palais mou, le plancher de la bouche, la lèvre inférieure, et la muqueuse vestibulaire sont vulnérables à l'hémorragie.

Plusieurs types de médicaments sont utilisés pour réduire les saignements, les vasoconstricteurs tels que l'épinéphrine sont les médicaments de choix.^[140]



Figure 27 : Gingivorragie

2. Pathologies buccales induites par les anti-résorptifs osseux :

2.1. L'ostéonécrose des maxillaires (ONJ) :

Est observée chez les patients traités avec du bisphosphonates (BP). Ces médicaments inhibent la résorption osseuse et sont administrés par voie intraveineuse comme traitement en application aux métastases osseuses chez les patients cancéreux, en hypercalcémie maligne (hypercalcémie induite par une tumeur), ou chez les patients

atteints de myélome multiple offrant une meilleure survie et une meilleure qualité de vie.

Bien que beaucoup moins fréquente, l'ONJ a également été observée chez les patients recevant un traitement par bisphosphonates oraux (utilisé pour la prévention et le traitement de l'ostéoporose et dans certaines affections osseuses comme la maladie de Paget). Les PB intraveineuses les plus associées à l'ONJ sont l'acide zoledronique (Zometa®) et le pamidronate (Aredia®).

2.1.1. Définition :

L'ostéonécrose est une exposition osseuse persistante dans la cavité buccale, de plus de 8 semaines, chez des patients ayant été traités ou en cours de traitement par bisphosphonates, et sans antécédents de radiothérapie cervico-faciale.^[141]



Figure 28: ostéochimionécrose (MRONJ: medication related osteonecrosis of the jaw)

2.1.2. Symptomatologie :

L'ostéonécrose est une affection dont le diagnostic est souvent tardif ; en effet leur début est souvent asymptomatique, ce qui retarde leur prise en charge. L'os exposé est nécrotique, blanchâtre, avascularisé. La blessure ne semble pas évoluer vers une guérison apparente.

L'évolution de l'ostéonécrose est souvent défavorable, s'accompagnant de douleurs importantes et d'une surinfection bactérienne. Cela peut entraîner l'apparition de différentes complications locorégionales, telles que des cellulites maxillaires, des fistulisations cutanées, une communication bucco-sinusienne ou

bucco-nasale. Une évolution agressive peut aboutir à la formation d'un ou plusieurs séquestres osseux. L'extension du processus nécrotique peut se propager massivement jusqu'au bord inférieur de la mandibule, et engendrer une fracture mandibulaire.

L'apparition d'ostéonécroses prédomine à la mandibule : 66% contre 26% au maxillaire, selon une étude menée sur 368 cas. Le plus souvent la nécrose est consécutive à un acte chirurgical, se manifestant par un retard de cicatrisation, après une avulsion dentaire, ou suite à un traumatisme muqueux d'origine prothétique. Cependant, l'ostéonécrose est parfois spontanée (37% des cas), sans aucune cause apparente, ni geste iatrogène, atteignant également des crêtes osseuses édentées.^{[142][143]}

2.1.3. Diagnostic :

- Les critères de diagnostic de l'ONJ sont : patients recevant ou ayant reçu un traitement avec des BPs ; la présence d'une ou de plusieurs lésions muqueuses ulcérées des processus alvéolaires, avec ou sans exposition de l'os maxillaire ou mandibulaire ; l'os exposé présentant un aspect nécrotique ; les lésions se présentant spontanément ou après une chirurgie dentoalvéolaire (en particulier les extractions) ; et l'absence de guérison sur une période d'au moins 6 semaines.
- Examens complémentaires : un orthopantomogramme ainsi que des clichés rétro alvéolaires, avec parfois un examen tomodensitométrique et l'imagerie par résonance magnétique (IRM). Initialement, aucune modification évidente, décelable sur les radiographies conventionnelles (panoramique et rétro alvéolaire), ne laisse croire à une ostéonécrose, on peut parfois remarquer un discret remaniement osseux ou un faible épaissement ligamentaire. Fréquemment, la lésion est visible cliniquement sans qu'il n'y ait pour autant de signe radiologique d'atteinte osseuse. Ce n'est qu'à un stade avancé de la pathologie, que l'on peut retrouver des images ostéolytiques évocatrices d'une ostéonécrose. On peut également observer une zone d'ostéocondensation réactionnelle autour des zones de déminéralisation.
- De même, la scintigraphie au Tc 99, examen fréquemment réalisé lors de recherche de métastases osseuses, a montré des signes précoces d'hyper captation des maxillaires, et ceci bien avant l'exposition osseuse. Elle montre une

augmentation de la captation, soit par la formation d'un nouvel os, soit par le mécanisme d'ostéocondensation autour de la nécrose.

- Une biopsie peut être réalisée pour éliminer une éventuelle pathologie maligne.^{[144][145][146]}

2.1.4. Classification :

Le système de classification ou de stadification actuellement proposé par l'AAOMS et qui est corrélé aux stratégies thérapeutiques propres à chaque étape est le suivant :

→ Patient à risque :

Patients soumis à un traitement antisportif ou anti angiogénique par voie orale ou intraveineuse, sans symptômes ni nécrose osseuse apparente.

→ Stade 0 :

Patients n'ayant aucune preuve clinique de nécrose osseuse, mais présentant des symptômes non spécifiques ou des résultats cliniques et radiographiques :

a. Symptômes :

- Odontalgie non expliquée par une cause odontogène.
- Douleur osseuse sourde et douloureuse dans le corps de la mandibule, qui peut irradier vers la région articulaire temporo-mandibulaire.
- Douleurs aux sinus, qui peuvent être associées à une inflammation et à un épaissement de la paroi sinusale maxillaire.
- Altération de la fonction neurosensorielle.

b. Constatations cliniques :

- Perte des dents non expliqué par une maladie parodontale chronique.
- Fistule péri apicale/parodontale qui n'est pas associée à une nécrose pulpaire causée par une carie.

c. Observations radiographiques :

- Perte ou résorption osseuse alvéolaire non attribuable à une maladie parodontale chronique.

- Changements du schéma trabéculaire – os tissé dense et persistance de l’os non modélisé dans les prises d’extraction.
- Epaissement/obscurcissement du ligament parodontal (épaississement du lamina dura entaille réduite de l’espace du ligament parodontal).
- Rétrécissement du canal alvéolaire inférieur.

Ces résultats non spécifiques, qui caractérisent le stade 0, peuvent se produire chez les patients avec antécédents de stade 1, 2 ou 3 de la maladie qui ont guéri et n’ont aucune preuve clinique de l’exposition osseuse.

→ Stade 1 :

Os exposé et nécrotique chez les patients asymptomatiques qui n’ont aucune preuve d’infection.

→ Stade 2 :

Os exposé et nécrotique chez les patients souffrant de douleur et de signes cliniques d’infection.

→ Stade 3 :

Os exposé et nécrotique chez les patients qui ont de la douleur, une infection et un ou plusieurs des symptômes suivants :

- Os nécrotique exposé s’étendant au-delà de la région de l’os alvéolaire, c’est-à-dire bords inférieure et Ramus de la mandibule, sinus maxillaire et zygoma dans le maxillaire.
- Fracture pathologique.
- Fistule extra-buccale.
- Communication orale antrale/nasale.
- L’ostéolyse s’étendant jusqu’au bord inférieur de la mandibule ou au plancher sinusale.

2.1.5. Traitement :

→ Traitement des Patients à risque :

Les patients qui risquent de développer l’BRONJ en raison du fait qu’ils ont été exposés au bisphosphonates ne nécessitent aucun traitement. Toutefois, ces

patients devraient être informés des risques de développer l'BRONJ, ainsi que des signes et symptômes de cette maladie.

→ Stade 0 :

Fournir un traitement symptomatique et gérer prudemment d'autres facteurs locaux, la carie et les maladies parodontales. La prise en charge systémique peut comprendre : médicament pour la douleur chronique et le contrôle de l'infection avec des antibiotiques, lorsque cela est indiqué.

→ Stade 1 :

Ces patients bénéficient de l'utilisation de rince-bouche antimicrobiens, comme le Chlorhexidine 0,12%. Aucun traitement chirurgical n'est indiqué.

→ Stade 2 :

Ces patients bénéficient de l'utilisation de bain de bouches antimicrobiennes en combinaison avec traitement antibiotique. On suppose que la pathogenèse du BRONJ peut être liée à des facteurs influençant négativement le remodelage osseux. En outre, BRONJ n'est pas due à une étiologie infectieuse primaire. La plupart des bactéries isolées ont été sensibles au groupe pénicilline d'antibiotiques. Quinolones, métronidazole, clindamycine, doxycycline et érythromycine ont été utilisés avec succès chez les patients qui sont allergiques à la pénicilline. Une culture microbienne devrait également être analysée pour la présence d'actinomycoses (espèces de bactéries). Si cette bactérie est isolée, le régime antibiotique doit être ajusté en conséquence. Dans certains cas réfractaires, les patients peuvent avoir besoin d'une antibiothérapie combinée, d'un maintien à long terme des antibiotiques ou d'un traitement antibiotique par voie intraveineuse.

→ Stade 3 :

Ces patients bénéficient d'un débridement, y compris de la résection, en combinaison avec traitement antibiotique, qui peut offrir une palliation à long terme avec la résolution de l'infection aiguë et la douleur. Quel que soit le stade de la maladie, les segments mobiles du séquestre osseux doivent être retirés sans exposer un os non touché. L'extraction des dents symptomatiques dans la région de l'os nécrotique exposé devrait être considérée car il est peu probable que l'extraction exacerbera les processus nécrotiques.^{[147][148]}

3. Pathologies buccales induites par la radiothérapie cervico-faciale :

La radiothérapie, seule ou associée à une chirurgie ou à une chimiothérapie, a produit une augmentation significative des taux de guérison de nombreuses tumeurs malignes de la région de la tête et du cou. Cependant, des doses élevées de rayonnement dans de larges zones, y compris la muqueuse buccale, la peau, le maxillaire supérieur, la mandibule et les glandes salivaires peuvent entraîner plusieurs réactions indésirables qui se manifestent pendant ou après la fin du traitement. Ces dommages sont causés par le rayonnement ionisant dans les tissus normaux situés dans le champ de rayonnement. Les changements induits par les rayonnements peuvent être divisés en deux groupes, selon le moment habituel de leur apparition :^[149]

3.1. Les effets secondaires aigus :

Commencent pendant la RT et durent plusieurs semaines après la fin du traitement. Les effets secondaires aigus comprennent :

3.1.1. Mucite :

- La mucite est l'effet secondaire aigu le plus fréquent chez les patients subissant une radiothérapie de la tête et du cou. Dans presque tous les cas, les patients présentent une mucite confluyente vers la troisième semaine du traitement. Elle apparaît sur les muqueuses non kératinisées, avec extension œsophagienne possible. Une surinfection fongique est généralement associée.
- Les premiers signes et symptômes surviennent généralement après admission d'une dose de 15 Gy, avec une ulcération des membranes après 30 Gy. Ces signes et symptômes cliniques persistent en général 3 à 4 semaines après l'arrêt de la radiothérapie. La sévérité de la mucite buccale augmente généralement à chaque cycle de radiothérapie. Ceci peut s'expliquer par la cicatrisation partielle de la muqueuse buccale entre les cycles.^[150]

3.1.2. Xérostomie :

- La radiothérapie de la tête et du cou endommage généralement les glandes salivaires, ce qui diminue le débit salivaire et modifie la composition salivaire. Par conséquent, la sensation de sécheresse buccale (xérostomie) se produit tôt au cours du traitement d'irradiation.

- La durée du dysfonctionnement des glandes salivaires varie selon les patients. La récupération de la salive adéquate peut-être graduelle sur plusieurs mois, comme ce dysfonctionnement peut être permanente, ce qui entraîne une perte irréversible de la capacité de sécrétion de salivaire.
- L'ampleur du dysfonctionnement salivaire induit par les rayonnements dépend de la dose de rayonnement, du volume de tissu de glandes irradiées et de la nature des glandes salivaires irradiées.
- La radiothérapie modifie également la composition de la salive, en augmentant sa viscosité, en réduisant son pouvoir tampon, en modifiant sa concentration d'électrolytes et en modifiant son système antibactérien non immunitaire et immunitaire.^{[151][152]}

3.1.3. Dysgueusie :

- Pendant la RT, la majorité des patients subissent une perte du goût complète ou partielle. Le trouble du goût touche 66,5% des patients subissant une RT seule et 76% des patients subissant une chimiothérapie combinée.
Le trouble du goût est le résultat de deux facteurs : un effet direct des rayonnements sur les papilles gustatives et changements dans le débit et la composition salivaire. Les papilles gustatives sont très sensibles à l'irradiation et présentent des signes de dégénérescence et d'atrophie à des doses de 10 Gy. La diminution du débit salivaire perturbe le transport des molécules de saveur vers les papilles gustatives ainsi que le changement de la composition ionique de la salive altère davantage la perception du goût.
- Dans la majorité des cas, le goût revient graduellement à des niveaux normaux ou proches de la normale dans l'année qui suit RT. En raison de cet aspect transitoire, il n'y a généralement pas besoin de traitement. Cependant, dans environ 15 % des patients, le trouble du goût peut durer plus longtemps.^[153]

3.2. Les effets secondaires oraux chroniques :

Commencent plusieurs semaines, mois, voire années après la radiothérapie. Les effets secondaires chroniques sont les suivants :

3.2.1. Trismus :

Le trismus peut se produire si les articulations temporo-mandibulaires et muscles masticateurs sont situés dans la zone irradiée pendant la radiothérapie de la tête et du cou. L'irradiation provoque des spasmes et une fibrose des muscles masticateurs, ce qui limite l'ouverture de la bouche.

Le trismus est souvent sous-estimé comme effet secondaire de la radiothérapie, bien qu'il nuise sérieusement à la qualité de vie, entraînant des difficultés dans la vie sociale du patient, influant sur la parole, l'apport alimentaire et le maintien de l'hygiène buccale. Et même menant à la dépression.

Les patients recevant une radiothérapie de la tête et du cou devraient être enseignés les exercices de réadaptation pendant et après la radiothérapie prévenir le développement du trismus.^{[154][155]}

3.2.2. Caries dentaires causées par la radiothérapie :

Les changements dans la composition chimique de la salive et l'augmentation de la quantité de bactéries cariogènes orale entraînent une décalcification rapide de l'émail dentaire. Les caries causées par les rayonnements ne sont pas causées directement par l'irradiation, mais résultent des séquelles de la xérostomie : diminution du pH, réduction du pouvoir tampon et augmentation de la viscosité.

Cliniquement, les caries ont une forme rampante, et ont tendance à se propager à toutes les surfaces dentaires, en changeant leur translucidité et leur couleur. Le processus carieux peut causer une friabilité accrue et la perte des dents.^[156]



Figure 29 : Caries induite par la radiothérapie de la tête et du cou.

- Prévention des caries : la Fluoro-prophylaxie à l'aide de gel fluoré 20 000 ppm (Fluocaril® Bi-Fluoré 2 000) : il est expliqué au patient que l'application Quotidienne de gel fluoré sur les dents à l'aide de gouttières porte-gel permet la conservation des dents car elle réduit les caries post-radiques et donc prévient de l'ORN. Elles doivent être portées tous les jours pendant 5 minutes après le brossage, de préférence le soir ; à vie.



Figure 30 : Gel fluoré en gouttière

3.2.3. L'Ostéoradionécrose :

L'un des effets indésirables les plus graves de la radiothérapie est l'Ostéoradionécrose, une affection inflammatoire résultant du rayonnement ionisant de l'os. Ce rayonnement entraîne des dommages irréversibles aux ostéocytes et au système micro vasculaire, avec une diminution progressive de la micro vascularisation. Le tissu devient hypo vasculaire, hypo cellulaire et hypoxique. Toutes ces caractéristiques entravent la cicatrisation osseuse, et entraînent une nécrose avec ou sans infection.

L'extraction dentaire et les maladies dentaires dans les régions irradiées sont depuis longtemps reconnues comme des facteurs de risque majeurs pour le développement de l'Ostéoradionécrose.

La mandibule est beaucoup plus sensible à l'Ostéoradionécrose que le maxillaire, car sa vascularisation est faible et sa densité osseuse est élevée.

Cet effet indésirable survient habituellement dans l'année suivant le traitement.

Les caractéristiques radiologiques comprennent une destruction corticale mal définie avec ou sans séquestration.^{[157][158]}

Le degré, la progression et l'absence de réversibilité de ces changements sont liés à la dose de rayonnement, au champ d'irradiation, au degré d'hypo vascularité et d'hypocellularité des tissus, à l'âge au moment du diagnostic et à la capacité de guérison des cellules épithéliales exposées.



Figure 31 : Ostéoradionécrose

4. Différence entre L'ostéochimionécrose et l'Ostéoradionécrose :

L'ORN est définie comme « une zone d'os exposée de plus de 1 cm dans un champ d'irradiation qui n'a montré aucune preuve de guérison pendant au moins 6 mois ». L'ORN n'est pas nécessairement associé à la douleur ; toutefois, la douleur peut survenir lorsque les tissus mous environnants sont enflammés. Cellulite, fistulation, formation d'abcès ou fractures pathologiques peuvent compliquer la présentation clinique^[159].

L'ostéochimionécrose induite par Bisphosphonates (BRONJ), a une présentation clinique assez similaire à ORN. Le BRONJ présente également une zone d'os exposé dans la région maxillofaciale qui persiste depuis plus de huit semaines. Pour établir un diagnostic de l'BRONJ, deux facteurs importants doivent être présents : l'exposition actuelle ou récente aux bisphosphonates et aucun antécédent de radiothérapie aux maxillaires.^[160]

Une étude comparative a mis en évidence les différences physiopathologiques entre ces deux formes courantes de nécrose des maxillaires.



Figure 32 : (A) Ostéochemionécrose des maxillaires associés au Bisphosphonate. (B) Ostéoradionécrose infectée

L'ORN est une affection qui est dominée par la fibrose et l'hyper expression du collagène I alors que cela n'a pas été observé dans les spécimens du BRONJ, qui, d'autre part, ont été caractérisés par une déviation de l'architecture osseuse normale. Le fait que ces deux conditions ont une présentation clinique relativement similaire souligne le fait qu'une ressemblance dans la présentation clinique ne dénote pas nécessairement une physiopathologie similaire.

ORN	BRONJ
- Les lésions sont plus homogènes et la nécrose plus étendue.	- Les lésions ont une apparence éparse, où de multiples zones partiellement confluentes de l'os nécrotique sont mêlées à des résidus osseux vitaux.
- Aucune modification de l'architecture osseuse, Le signe pathognomonique de la maladie est la diminution du nombre d'ostéoblastes, manifestée comme des lacunes vides.	- Aspect ressemblant à un Paget, avec augmentation de l'épaisseur trabéculaire et diminution des espaces médullaires. Nécrose avasculaire, où le manque d'approvisionnement en sang est attribué à une compartimentation extrême en raison d'un processus anormal de remodelage osseux. - Réduction de la densité du canal haversien.
- Surreprésentation du collagène de type I et probablement augmentation du collagène de type III.	- Aucune différence dans l'expression du collagène.
- Presque exclusivement développé dans la mandibule.	- Affecte la mandibule et le maxillaire.

Tableau 16 : Différence entre L'ostéochemionécrose et l'Ostéoradionécrose ^[161]

5. Pathologies buccales induites par l'hormonothérapie :

Les thérapies contre le cancer du sein peuvent avoir une incidence sur la masse osseuse du squelette. La chimiothérapie est associée à une insuffisance ovarienne prématurée et entraîne une perte accélérée de la densité minérale osseuse (DMO). En outre, les thérapies anti-œstrogènes sont associées à une stimulation de perte d'os. Une association a été établie entre la carence en œstrogènes, la diminution de la DMO squelettique et la santé buccodentaire.

Les changements dans la DMO dépendent de l'état de ménopause et de la classe de médicaments utilisés :

- Les patientes atteintes d'un cancer du sein en pré ménopause qui prennent l'antagoniste des récepteurs des œstrogènes Tamoxifène court un risque accru de réduction de la DMO squelettique.
- Chez les femmes ménopausées, il a été démontré que le tamoxifène maintient ou augmente légèrement la DMO.
- Contrairement à l'effet préservant les os du Tamoxifène dans les os post-ménopausiques, l'utilisation des inhibiteurs de l'Aromatase est associée à une perte importante de DMO.

Comme l'œstrogène joue un rôle clé dans le maintien des os et des tissus mous de la cavité buccale, les médicaments qui affectent la production et/ou la liaison de l'œstrogène à son récepteur peut également affecter les os et/ou les tissus mous de la cavité buccale. Une carence en œstrogènes chez les femmes ménopausées peut accroître le risque de maladies parodontales, de perte de dents, de diminution du débit salivaire, de dysesthésie buccale, d'altération du goût et de syndrome de la bouche brûlante.

Dans une étude Lorsque'il a été demandé aux répondants de partager des plaintes orales ou autres liées à un traitement anti-œstrogène que les patients avaient signalé ou qu'ils avaient eux-mêmes identifiées, 14 % des hygiénistes dentaires ont signalé des effets secondaires par voie orale du Tamoxifène et 7 % ont signalé des effets secondaires par voie orale liés à l'utilisation d'inhibiteur d'aromatase (IA).

Les plaintes courantes liées à la santé buccodentaire des patients qui utilisaient l'IA ou le Tamoxifène comprenaient des augmentations de l'inflammation gingivale, des

saignements gingivaux, de la xérostomie et des sensations de brûlure dans les tissus buccaux. Un hygiéniste dentaire a signalé un effet secondaire de la bouche propre à l'utilisation du Tamoxifène, soit une augmentation de la carie dentaire.

Les plaintes signalées par les patients concernant l'utilisation de l'IA comprenaient des douleurs articulaires généralisées et des douleurs aux mains et aux poignets.

Ce type de douleur était lié à des difficultés de brossage des dents. Une plainte spécifique d'un patient liée à l'utilisation du Tamoxifène était une douleur à la mâchoire.^{[162][163][164]}

Traitement anti-oestrogénique	Hygiénistes dentaires indiquant qu'ils traitent des patients qui ont des effets secondaires buccodentaires		Effets secondaires signalés particuliers
	N	Pourcentage	
Tamoxifène	17	7%	<ul style="list-style-type: none"> - Inflammation gingivale - Xérostomie - Brûlure des tissus/de la bouche - Douleurs articulaires - Douleur dans les mains - Difficulté à se brosser les mains - Augmentation des poches parodontales
Inhibiteurs d'Aromatase	39	14%	<ul style="list-style-type: none"> - Gingivite - Brûlure des tissus/de la bouche - Saignement au cours de l'exploration - Xérostomie - Augmentation des caries - Douleurs dans les mâchoires - Augmentation des poches parodontales

Tableau 17 : effets secondaires buccodentaire induite par l'hormonothérapie.

6. Pathologies buccales induites par la thérapie ciblée :

De nombreux nouveaux médicaments contre le cancer sont appelés thérapie ciblée parce qu'ils ciblent des voies de signalisation dérégulées propres à un type particulier de cancer pour inhiber la croissance ou la survie des cellules cancéreuses. Comme ces thérapies ne ciblent pas seulement toutes les cellules qui se répliquent, leurs effets promettent d'être plus spécifiques que la chimiothérapie conventionnelle.

Malgré une amélioration de leur profil global d'effets secondaires, les thérapies ciblées continuent de manifester des effets indésirables, y compris des lésions buccales et péri-orales.^[165]

Les pathologies selon le type de traitement :

6.1. Classification :

6.1.1. Anti-EGFR :

Les événements indésirables dans la cavité buccale sont le plus souvent la mucite (peut aller de l'érythème à l'ulcération) et moins souvent la dysgueusie, la dysphagie, la langue géographique, la pharyngite et la xérostomie.^[166]

Le cetuximab produit la plus grande variété d'effets indésirables oraux. Lorsque le cetuximab est utilisé comme traitement autonome, la mucite est souvent bénigne, de sorte que la modification de la dose ou l'arrêt du traitement ne sont pas recommandés.

6.1.2. Inhibiteurs de la tyrosine kinase (ITK) :

L'événement indésirable le plus fréquemment signalé pour l'inhibiteur de la tyrosine kinase est la mucite. La mucite associée aux inhibiteurs de la tyrosine kinase pan-HER a tendance à se présenter sous forme d'érythème de la muqueuse non kératinisée avec ulcération superficielle et peut aussi toucher les lèvres.^[166]

6.1.3. Inhibiteurs de l'angiogenèse et anti-VEGF :

Les événements indésirables oraux sont, par ordre décroissant, une sensibilité ou une douleur muqueuse, une dysgueusie ou un hypogée, une ulcération, une xérostomie et une paresthésie ou une anesthésie.

Les lésions se développent rapidement en général, en quelques jours ou semaines après l'introduction du traitement, pour s'atténuer progressivement ensuite.

La sensibilité de la muqueuse buccale (dysesthésie), changements de la voix, voix rauque, altérations du goût, mucite/stomatite, glossodynie, douleurs à la gorge et douleurs aux dents ont été observé avec la tosylate de sorafenib.

Certains patients ne rapportent qu'une hypersensibilité diffuse de la muqueuse sans lésion objective individualisée.^[83]

La langue géographique : Plusieurs cas ont été rapportés avec des anti angiogénique tels que le Bévacizumab, le sorafenib ou le Sunitinib, même si aucune fréquence n'a encore été déterminée. La plupart des cas ont été découverts plusieurs mois après le début du traitement (entre 3 mois et 2 ans) soit fortuitement, puisque les patients étaient asymptomatiques, soit à la suite de sensations d'inconfort ou d'altérations du goût.



Figure 33 : Langue géographique.

Le traitement anti angiogénique est un facteur de risque d'ostéonécrose des maxillaires liée aux médicaments (MRONJ).^{[167][168]}

6.1.4. Inhibiteurs de la tyrosine kinase multi-cibles :^[166]

Les effets indésirables couramment signalés au niveau oral comprennent les lésions lichénoïdes, la stomatite et les altérations du goût. Les lésions lichénoïdes orale au mésilate d'imatinib peuvent se présenter sous forme de stries réticulaires blanches entourées d'un érythème sur la muqueuse buccale, les lésions peuvent ou non être ulcérées et se résorbent après l'arrêt du traitement au mésilate d'imatinib.

La dyschromie ou coloration anormale de la muqueuse est assez rare dans le cas des thérapies ciblées : seuls quelques cas ont été rapportés dans la littérature. L'imatinib

peut être l'agent responsable de coloration. La dyschromie est le plus souvent découverte fortuitement, sans connaissance exacte du délai d'apparition après le début du traitement. Plusieurs rapports de cas présentent une coloration bleutée, grise ou marron, au niveau du palais dur, sans douleur associée. Les patients présentent des zones sans pigmentation et d'autres pigmentées qui n'évoluent pas dans le temps.

6.1.5. Inhibiteurs de BRAF :

Les effets indésirables observés comprennent les lésions hyperkératosiques de la peau et de la muqueuse buccale ainsi que le carcinome malpighien secondaire (CCS). Les lésions hyperkératosiques buccales ont été décrites comme étant multifocales et peuvent être trouvées sur la muqueuse kératinisée et non kératinisée, y compris la muqueuse buccale, la langue, la gencive attachée et le palais dur.^[169]

6.1.6. Inhibiteurs de mTOR :

Les événements indésirables buccaux les plus courants associés aux inhibiteurs du mTOR sont les ulcères aphteux, souvent appelés stomatites associées aux inhibiteurs du mTOR (mIAS). Le terme mIAS (stomatites associées aux inhibiteurs du mTOR) est préféré à la mucite dans l'établissement des inhibiteurs de mTOR, car ces lésions diffèrent dans la présentation clinique, le cours, et la physiopathologie de la mucite associée à la chimiothérapie conventionnelle.

Les lésions se présentent sous forme d'ulcérations multiples, discrètes, ovoïdes, superficielles et bien délimitées qui mesurent moins de 1,0 cm et ressemblent à une stomatite aphteuse récurrente mineure. Ces lésions se développent de façon aiguë plusieurs jours après le début d'un inhibiteur de la mTOR, sont confinés à la muqueuse non kératinisée et peuvent être excessivement douloureux compte tenu de leur petite taille.

La physiopathologie des mucites associées aux inhibiteurs de mTOR pourrait être liée à un effet direct de l'inhibition des voies impliquées dans la croissance cellulaire et la réparation tissulaire.

Les lésions guérissent spontanément en moins d'une semaine et sans laisser de cicatrice.

Les ulcères buccaux associés aux inhibiteurs du mTOR, peuvent entraîner une modification de la dose ou l'arrêt du traitement.

Les autres effets indésirables buccaux et pharyngés observés comprennent la dysgueusie, la dysphagie, l'inflammation des muqueuses, la douleur buccale et la pharyngite.

6.1.7. Anticorps monoclonal anti-CD20 :

Les effets indésirables oraux sont rares, mais plusieurs rapports de cas ont signalé des lésions lichénoïdes et le syndrome de Stevens Johnson, et la réactivation d'infections virales latentes, comme le virus de l'herpès simplex, avec risque de dissémination.

6.2. Traitement :

Les recommandations publiées jusqu'à maintenant concernent les mucites radio- et/ou chimio- induites ; il n'est fait aucune mention de celles provoquées par les thérapies ciblées. D'autre part, elles reposent le plus souvent sur des avis d'experts car il y a très peu d'essais cliniques de haut niveau de preuve.

Pendant le traitement avec des agents qui peuvent causer le mIAS, ou les lésions lichénoïdes, les patients devraient éviter les agents irritants courants tels que les bains de bouche à base d'alcool ou de peroxyde, les aliments épicés. De plus, une bonne hygiène buccale doit être soulignée, car elle peut aider à prévenir ou à diminuer la gravité de la mucite.

Les lésions localisées peuvent être traitées avec des gels stéroïdes topiques tels que 0,05% de propionate de clobétasol.

Concernant les douleurs buccales légères à modérées : des bains de bouche à base d'anesthésiques locaux peuvent être utilisés, on peut demander au patient de se rincer avec 5 ml de solution de lidocaïne 2 %, ou des formulations de bain de bouche « magique » qui peuvent contenir à la fois un stéroïde topique et un anesthésique local. Les analgésiques systémiques (c.-à-d. les opioïdes) devraient être réservés aux cas plus graves, et ces ordonnances devraient être examinées en consultation avec l'oncologue traitant.^{[169][170]}

Chapitre III :

Prise en Charge des Femmes

Sous Traitement

Antinéoplasique au Cabinet

Dentaire

III. Prise en Charge des Femmes Sous Traitement Antinéoplasique au Cabinet Dentaire :

A. Avant le Début de Tout Traitement Antinéoplasique :

Il convient de procéder à une remise en état de la cavité buccale approfondie avec une motivation à l'hygiène bucco-dentaire.^[171]

Contact avec le médecin traitant est indispensable afin de connaître :

- La séquence de traitements prévue, pour que des soins dentaires sûrs puissent être planifiés.
- Si le patient a un cathéter veineux central.
- Si une éventuelle radiothérapie est prévue, si oui :
 - Quelle partie de la mandibule/maxillaire et si les glandes salivaires seront dans le champ de rayonnement.
 - Quelle dose de rayonnement le patient recevra.
 - Si une éventuelle chimiothérapie d'induction est prévue avec la radiothérapie.

B. Les Procédures Dentaires Invasives et Non Invasives :

Deux procédures sont effectuées au cabinet dentaire, il s'agit d'interventions invasives et non invasives.^[172]

1. Procédures dentaires invasives :

Comprennent celles qui impliquent la manipulation de la gencive (tissu gingival) ou la perforation de la muqueuse buccale, tels que : l'anesthésie locale intra ligamentaire, extraction dentaire unique et multiple, greffes/réimplantation, chirurgie péri apicale, parodontale, osseuse et implantaire ainsi que la biopsie des glandes salivaires sont considérés comme invasives. Ces procédures comportent un risque d'infection chez les sujets sains dans certains cas, et toujours chez les personnes à risque d'infection locale et/ou générale.

2. Procédures dentaires non invasives :

Comprennent les restaurations dentaires, le traitement endodontique, les couronnes, les bridges et les prothèses amovibles, application de fluorure ou scellement des sillons et des fissures, ablation de sutures post-chirurgicales, orthodontie, et anesthésie non intra-ligamentaire ne présentent aucun risque d'infection chez les sujets sains ou chez les personnes à risque (ils ne sont jamais candidats à la prophylaxie antibiotique).

C. Avant traitement anti néoplasique :

1. Avant chimiothérapie :

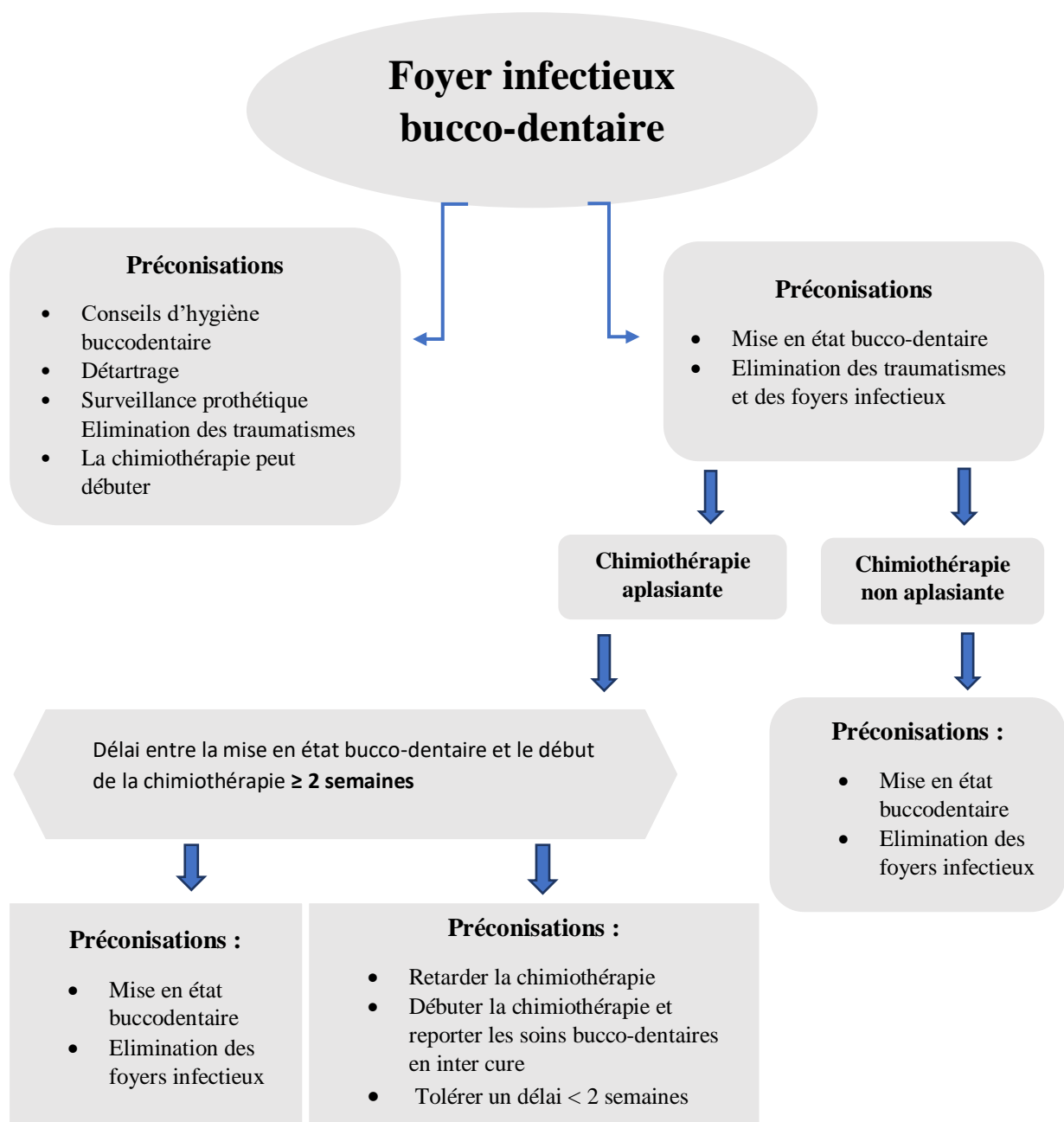


Figure 34: prise en charge d'un patient cancéreux avant la chimiothérapie

Selon les recommandations de la société française de chirurgie orale (SFCO) :

- Demander un bilan d'hémostase, NFS, groupage sanguin avant les soins dentaires.
- Aucun protocole précis ne spécifie quel genre de mesures thérapeutiques doit nécessairement être instauré pour assurer l'élimination des foyers infectieux.
- Les gestes chirurgicaux destinés à assainir la cavité buccale doivent être entrepris au plus tôt, de façon à ce que la cicatrisation muqueuse soit acquise avant le début de la chimiothérapie. L'idéal serait de réaliser toutes les thérapeutiques qu'elles soient chirurgicales ou conservatrices au moins 2 semaines avant le début de la cure de chimiothérapie.^{[201][202][203]}

2. Avant radiothérapie de la tête et du cou :

- Un examen radiographique approfondi est essentiel pour déterminer la présence d'anomalies périapicales inflammatoires, l'état parodontale, d'autres maladies dentaires et l'invasion tumorale des os (Radiographie panoramique et rétro alvéolaire/bitewing ou les deux).^[173]
- Pour l'extraction dentaire :
 - Doit être atraumatique.
 - Doit tenir compte du pronostic de la dent elle-même, de la motivation du patient et de la capacité de suivre les instructions d'hygiène bucco-dentaire.
 - Toutes les dents avec un pronostic douteux doivent être extraites avant RTP : dents non restaurables , pathologie parodontale active (dent symptomatique), les maladies parodontales modérées et graves (poches de 5 mm), en particulier avec une perte osseuse avancée, atteinte de furcation , une mobilité et une atteinte de la furcation, dent enclavée ou éruption incomplète, en particulier des troisièmes molaires, lésions périapicales étendues (si ce n'est pas chronique ou bien localisée), racine résiduels, dents proches de la tumeur.
 - Doit être effectuées au moins 2 semaines avant le début de la radiothérapie (extraction simple = 14 jours, dent incluse = 21 jours).
 - Seules les dents jugées saines ou correctement traitées au préalable peuvent être conservées.^{[174][175][176]}
- L'anesthésie associée ou non aux vasoconstricteurs, peut être utilisée pour des techniques locales ou loco-régionales. L'anesthésie intra-septale doit être évité^[177]

- Traitement endodontique : non contre indiqué.
- Les reprises de traitement endodontique des dents situées dans les futurs champs d'irradiation, sans lésions périapicales, asymptomatiques et silencieuses depuis de nombreuses années, sont déconseillées.^[178]
- Les chirurgies parodontales sont contre-indiquées puisque le délai de guérison disponible avant l'irradiation n'est généralement pas suffisant.^[179]

3. Avant traitement par anti-résorptifs osseux :

- Les patients devraient être informés des symptômes de l'ostéonécrose des maxillaires afin que le patient puisse signaler tôt si les symptômes se développent.
- En cas de dent avec un pronostic médiocre ou une infection dentaire-parodontale : il serait souhaitable de reporter le début du traitement jusqu'à ce que la cicatrisation de la plaie ait été atteinte dans tout traitement dentaire invasif, 4 à 6 semaines sont recommandées chez les patients programmés à recevoir des BPs par voie intra-veineuse).^[180]
- Si le traitement par BPs ne peut être retardé et que des interventions dentaires invasives sont nécessaires ; considérer le patient comme étant déjà en phase de traitement (les protocoles de prophylaxie médicale et chirurgicale doivent être appliqués).^[181]
- L'extraction dentaire :
 - Doit être atraumatique
 - Le soulèvement de lambeau doit être évité, La technique stérile doit être suivie (Le patient doit prendre un bain de bouche à la Chlorhexidine deux fois par jour pendant deux mois et faire un suivi postopératoire de deux mois).
- D'autres interventions invasives tels que la chirurgie implantaire, la chirurgie osseuse pré-implantaire et chirurgie muco-gingivale sont contre-indiquées.^[182]
- Les restaurations simples, détartrage et polissage, l'ajustement des prothèses mal ajustées doivent être effectués avant le début du traitement au Bisphosphonate.
- Un suivi bucco-dentaire est recommandé avec une fréquence de 4 à 6 mois.

Procédures dentaires chez les patients en phase prétraitement	Patients atteints de cancer	Patients non cancéreux
Procédures non chirurgicales		
Dentisterie restauratrice	Indiquée	Indiquée
Traitement endodontique	Indiqué	Indiqué
Traitement orthodontique	Possible	Possible
Traitement parodontale	Indiqué	Indiquée
Prothèse	Possible	Possible
Procédure chirurgicales		
Chirurgie dentoalvéolaire	Indiquée	Indiquée
Chirurgie osseuse pré implantaire	Contre indiqué	Possible
Chirurgie implantaire	Contre indiqué	Possible
Chirurgie parodontale et endodontique	Indiquée	Indiquée

Tableau 18 : Principaux traitements dentaires par rapport aux catégories de patients en phase pré-traitement avec des médicaments liés à l'ONJ.

4. Avant thérapie ciblée :

- Si le patient doit bénéficier d'un traitement anti-angiogénique par Bévacizumab ou Sunitinib, il doit être informé du risque éventuel de survenue d'une OCN.
- L'élimination de foyers infectieux d'origine dentaire est particulièrement recommandée.
- Les gestes qui doivent appliqués sont :
 - Détartrage, Elimination des facteurs traumatisants, Surveillance prothétique et extraction des dents infectées non restaurables ou dont le pronostic est réservé.

Les soins chirurgicaux doivent être réalisés avant le début du traitement, et un délai de 15 jours pour la cicatrisation de la muqueuse doit être respecté avant la mise en place de thérapies anti-angiogéniques. Dans l'idéal, il faudrait attendre la cicatrisation osseuse, correspondant à 3 mois.

D. Pendant traitement anti néoplasique :

1. Pendant la chimiothérapie :

Les précautions à prendre lors des soins bucco-dentaires sont destinées à prévenir tous risques infectieux et hémorragiques. Selon les recommandations de la Société Française de Chirurgie Orale les gestes thérapeutiques invasifs :^[204]

- Un bilan biologique (hémogramme, hémostase) indispensable.
- Seulement si les actes sont urgents
- Une antibioprofylaxie poursuivie jusqu'à la cicatrisation muqueuse de la plaie si le taux de PN est inférieur à 500/mm de sang.
- Pas de consensus pour une antibioprofylaxie pour un taux de PN supérieur à 500/mm
- En dehors des cas d'urgence, les actes invasifs peuvent être pratiqués dans une phase de normalité des PN
- Durant l'aplasie, l'état hématologique du patient rend tout soin dentaire dangereux, car susceptible de provoquer une grave hémorragie ou bactériémie.
- Aucun soin dentaire ne doit donc être réalisé durant la phase d'aplasie.

Les actes anvasifs qui nécessitent une antibioprofylaxie sont :

- Extraction dentaire.
- Traitement endodontique.
- Soins parodontaux.
- Soins prothétique/orthodontique à risque de saignement.

Antibiothérapie de couverture Selon les recommandations de l'AFSSAPS2011 :

- ✓ Amoxicilline 2g/j en 2 prises pendant 8 jours (Adulte).
- ✓ En cas d'allergie clindamycine 1200mg/j (Adulte).

2. Pendant la radiothérapie de la tête et du cou :

- La surveillance de la cavité buccale doit être accrue pendant la radiothérapie (Évaluation et motivation à l'hygiène bucco-dentaire).^[183]
- En général, aucun acte chirurgical n'est acceptable pendant la radiothérapie, si une extraction est imposée, l'acte peut être effectué si la dent se trouve à l'extérieur de

la zone irradiée. Si la dent est dans la zone irradiée, le traitement devrait être limité à un traitement conservateur pour traiter l'urgence, et l'extraction sera reportée jusqu'à la fin de la radiothérapie.^{[184][185]}

→ Traitement endodontique : ne doit jamais être effectué pendant la période de radiothérapie. Cependant, si le patient a de la douleur associée à un processus endodontique aigu, une séance de traitement doit être effectuée, avec le consentement du médecin traitant, pour soulager la symptomatologie du patient (Les séances doivent être courtes).^{[186][187]}

→ Patients qui développent une Ostéoradionécrose :

- Éliminer tout traumatisme, éviter le port de prothèse dentaire amovible si la prothèse se trouve dans la région atteinte, arrêt de la consommation de tabac et d'alcool.
- Les antibiotiques topiques (p. ex., tétracycline) ou les antiseptiques (p. ex., Chlorhexidine) peuvent contribuer à la résolution de la plaie.
- L'oxygénothérapie hyperbare (HBO) est également recommandée, bien qu'elle n'ait pas été universellement acceptée. Dans les cas se présentant tôt, 30 plongées HBO à 2,4 atmosphères pendant 90 minutes. Ceux qui y répondent bien devraient continuer à un total de 40 plongées. Ceux prévus pour la chirurgie radicale devraient avoir 20 plongées préopératoires suivies de 10 plongées post-opératoires.
- Une chirurgie radicale peut être nécessaire dans les cas graves d'Ostéoradionécrose.^{[188][189]}

3. Pendant traitement aux anti-résorptifs osseux :

3.1. Bisphosphonate en IV :

→ Les patients qui suivent un traitement aux bisphosphonates ne doivent pas être soumis à des procédures qui ont un impact sur les os, tels que les extractions dentaires, les implants, les restaurations complexes, le débridement parodontal et le surfaçage radiculaire.

→ Il est important que l'équipe dentaire informe le patient sur la possibilité et la rareté de MRONJ verbalement et par écrit.

→ L'extraction dentaire doit être évitée dans la mesure du possible.

- Si l'extraction s'avère nécessaire, selon la Société Italienne de Chirurgie Buccale et Maxillo-faciale (SICMF) et la Société Italienne de Pathologie Buccale et de Médecine (SIPMO) une prophylaxie médicale avec des procédures strictement chirurgicales doivent être suivies. Prophylaxie médicale comprends un bain de bouche antiseptique à 0,12 % de Chlorhexidine soit utilisée 3 fois par jour, à partir de 7 jours avant l'intervention dentaire prévue, associée à une antibiothérapie (p. ex., Ampicilline/Sulbactamim et Métronidazole per os) qui doit être administré à partir de la veille de l'intervention et au moins 6 jours après l'intervention. Utiliser une anesthésie locale sans adrénaline, effectuer un lambeau de pleine épaisseur, faire une alvéoloplastie du site d'extraction (si nécessaire), suture sans tension afin de promouvoir la guérison de première intention. Les sutures peuvent être enlevées entre le septième et le dixième jour après l'intervention. Suivis au 3, 6 et 12 mois au cours de la première année de suivi.^{[190][191]}
- Lorsque plusieurs extractions dentaires sont nécessaires, procéder une dent à la fois.
- Les prothèses amovibles ne sont pas contre-indiquées (éviter le développement d'ulcères de friction, Si de tels ulcères apparaissent, ils doivent être traités et le dentier doit être retiré, suivi d'un contrôle du patient après 7 à 10 jours).
- La prothèse fixe : Fournir une marge prothétique supra gingivale, afin de faciliter les contrôles et l'hygiène buccale à la maison.^[192]
- Traitement orthodontique n'est pas recommandé.^[193]
- Arrêt du traitement par bisphosphonates chez les patients nécessitant des soins dentaires :
- Des recommandations sur la nécessité d'arrêter le traitement par bisphosphonates chez ces patients n'ont pas encore été formulées. Étant donné la très longue demi-vie des bisphosphonates.
 - D'autre part, l'arrêt temporaire des bisphosphonates peut éliminer leur effet toxique aigu sur les tissus mous et faciliter le processus de guérison.
 - L'AAOMS (American Association of Oral and Maxillo-facial-Surgeons) recommande de retenir les bisphosphonates oraux jusqu'à trois mois avant une intervention chirurgicale et jusqu'à trois mois après.^[194]

3.2. Bisphosphonate oral :

- Le patient doit être informé du risque bien que faible de développer une ONJ.
- Dentisterie conservatrice et prothèse : Toutes les procédures de restauration de routine peuvent être effectuées.
- Traitement endodontique : est préférable à la manipulation chirurgicale si une dent est restaurable. Manipulation au-delà de l'apex n'est pas recommandée.
- Implants dentaires : n'est pas contre-indiqué chez les patients prenant des bisphosphonates oraux depuis moins de trois ans avant la chirurgie à condition qu'ils ne présentent pas d'autres facteurs de risque (ex : les médications avec des stéroïdes ou l'âge avancé) .Si le patient prend des médicaments depuis plus de 3 ans, il est recommandé d'arrêter le médicament pendant au moins 3 mois avant d'effectuer une intervention chirurgicale et une fois la guérison terminée, le médicament peut être pris.
- Si des extractions ou une chirurgie osseuse sont nécessaires : suivre la technique chirurgicale conservatrice avec suture. De plus, immédiatement avant et après procédures chirurgicales impliquant l'os, le patient doit se rincer doucement avec un bain de bouche à base de Chlorhexidine (la Chlorhexidine est utilisée deux fois par jour pendant deux mois après la chirurgie).^[195]

Procédures dentaires chez les patients en phase prétraitement	Patients atteints de cancer
Procédures non chirurgicales	
Dentisterie restauratrice	Indiquée
Traitement endodontique	Indiqué
Traitement orthodontique	Possible
Traitement parodontale	Indiquée (chaque 4 mois)
Prothèse	Possible
Procédures chirurgicales	
Chirurgie dentoalvéolaire	Indiquée
Chirurgie osseuse pré implantaire	Contre indiquée
Chirurgie implantaire	Contre indiquée
Chirurgie parodontale et endodontique	Indiquée

Tableau 19 : Principaux traitements dentaires chez les patients en phase de traitement avec des médicaments liés à l'ONJ.

4. Pendant la thérapie ciblée :

Les patients sous thérapie ciblée peuvent être des patients avec risque infectieux (immunodéprimés) et risque hémorragique (thrombopénie).

- Soins dentaires non chirurgicaux : Tels que les soins conservateurs, les soins endodontiques, les anesthésies locales, les soins parodontaux non chirurgicaux (détartrage supra-gingivale), les soins prothétiques, pas de précautions particulières à prendre et aucune retardation ou stoppage d'administration de thérapie ciblée.
- Soins dentaires chirurgicaux :
 - Bilan sanguin avec un dosage des plaquettes avant tout acte chirurgical.
 - Si le taux de plaquettes est supérieur à 50.000/mm³ : La prise en charge des actes à risque hémorragique léger à modéré se fait au cabinet dentaire, et des gestes à risque hémorragique sévère en milieu hospitalier.
 - Après la détermination du rapport bénéfices/risques du patient avec son médecin traitant, L'arrêt temporaire est de 2 à 3 semaines pour les anticorps monoclonaux, et de 5 à 7 jours pour les inhibiteurs de la tyrosine kinase est nécessaire. Le traitement reprend une fois la cicatrisation muqueuse obtenue.
 - Anesthésie locale avec vasoconstricteurs au plus près du site chirurgical, éviter l'anesthésie loco-régionale et intra-ligamentaire.
 - Intervention la plus atraumatique possible.
 - Curetage soigneux de tout le tissu de granulation (dans le cas d'une extraction).
 - Mise en place d'un matériau hémostatique résorbable au niveau de l'alvéole.
 - Sutures étanches.
 - Compressions avec une compresse imbibée d'acide tranexamique à 5% (Exacyl®) pendant 10 à 15 minutes.
 - Conseils post-opératoires.
 - Contrôle de cicatrisation.
 - Si taux de plaquettes inférieure à 50.000/mm³ : La prise en charge en milieu hospitalier de tous les actes chirurgicaux, pour assurer une transfusion plaquettaire (Avec le même protocole opératoire précédent).
 - Les greffes osseuses autologue et gingivales sont déconseillés sauf en cas d'urgence, et sont effectuées généralement au milieu hospitalier.

- Certaines thérapies ciblées peuvent induire une immunodépression (neutropénie) plus ou moins sévère, spécialement les agents anti-angiogéniques (sorafenib, sunitinib, pazopanib, aflibercept, bévacizumab) et les inhibiteurs du CD-20 (obinutuzumab, ofatumumab, rituximab).
- Si la neutropénie est supérieure à 500 PNN/mm³ et la lymphopénie est supérieure à 200 lymphocytes/mm³ : Une antibiothérapie prophylactique (une prise de 2gr d'amoxicilline ou 600mg clindamycine, 1 heure avant l'acte) est nécessaire en cas de soins endodontiques, de chirurgies apicales, de soins parodontaux (le sondage, le détartrage et le surfaçage), de chirurgies parodontales (élongation coronaire, lambeaux, greffes gingivales et régénération osseuse), d'avulsions dentaires (simples ou compliquées), d'actes chirurgicaux en implantologie .
L'antibiothérapie prophylactique peut être poursuivie après l'intervention jusqu'à cicatrisation.
 - Si la neutropénie est inférieure à 500 PNN/mm³ et la lymphopénie inférieure à 200 lymphocytes/mm³ : La réalisation de soins invasifs est déconseillée, seuls les actes urgents et indispensables sont réalisés en milieu hospitalier.
 - L'extraction dentaire, la chirurgie parodontale et implantaire sont évités.
 - Si une intervention chirurgicale s'avère nécessaire, les précautions à prendre sont :
 - Un assainissement bucco-dentaire préalable à la chirurgie, par un détartrage et la prescription de bains de bouche à base de chlorhexidine.
 - Antibiothérapie prophylactique est nécessaire et doit débuter la veille de l'intervention, jusqu'à cicatrisation de la muqueuse.
 - L'acte doit être le moins traumatisant possible pour l'os.
 - Si plusieurs chirurgies sont nécessaires, il est préférable d'intervenir sur un secteur puis, d'attendre 2 mois pour réaliser une autre intervention.
 - Les recommandations post-opératoires classiques sont données avec des Mesures d'hygiène renforcées : bains de bouche à base de chlorhexidine pendant 15 jours et éviter le port de prothèse amovible.
- Les patients traités par dénosumab, bévacizumab et sunitinib sont exposés à un risque d'une ostéonécrose des maxillaires.

E. Après traitement anti néoplasique :

1. Après chimiothérapie :

- Intensifier les mesures d'hygiène bucco-dentaire Demandé un bilan biologique FNS avant tout acte.
- Une fois que les valeurs hématologiques ont retrouvé un niveau normal, il n'y a pas de contre-indications aux soins dentaires ; ni précautions particulières à prendre hormis les précautions générales.
- Un suivi bucco-dentaire régulier et périodique chez le médecin dentiste.

2. Après radiothérapie de la tête et du cou :

- Après l'achèvement de la radiothérapie, les complications buccodentaires aiguës commencent habituellement à se résoudre.
- Les suivis à long terme des patients sont obligatoires (Des suivis rapprochés faciliteront la gestion de toute complication chronique pouvant survenir).^{[196][197]}
- L'extraction dentaire :
 - Si la dent se situe au niveau de la zone non irradiée, l'acte peut être fait sans aucun risque (Aucune précaution particulière n'est nécessaire. Le praticien extrait la dent sous anesthésie locale ou loco-régionale, avec ou sans vasoconstricteur).
 - Si la dent se situe au niveau de la zone irradiée, le dentiste doit essayer de conserver la dent au maximum, car le risque de développer l'ORN est toujours présent, même si l'irradiation a été effectuée des dizaines d'années auparavant. Une antibioprofylaxie à large spectre est de règle pour couvrir le risque infectieux et doit débuter au minimum une heure avant le geste et se poursuivre jusqu'à la guérison complète de la muqueuse (15 jours minimum sont généralement nécessaires). Une surveillance post-opératoire stricte est établie jusqu'à l'obtention d'une guérison complète.^[198]
 - Les dents extrêmement mobiles avec atteintes parodontales peuvent être extraites en toute sécurité avec un risque minimal de développer une ORN.^[199]
- Prothèse dentaire amovible : Les patients traités par radiothérapie subissent des modifications substantielles de la muqueuse buccale et nécessitent souvent de nouvelles prothèses complètes ou partielles (Les vieux dentiers ne devraient

jamais être portés après la radiothérapie car ils peuvent être mal ajustés et peuvent traumatiser la muqueuse). Une période latente d'au moins six mois à un an est nécessaire pour la guérison des tissus mous buccaux.^[200]

3. Après traitement par anti résorptifs osseux :

- Chez les patients qui ont reçu un traitement par BPs intraveineux, les considérations pour les soins dentaires sont les mêmes que chez les patients qui reçoivent un traitement par BPs intraveineux, puisque la demi-vie de ces médicaments varie de 1 à 10 ans.
- Lors de la pose d'implants dentaires, Si l'os environnant contient des concentrations moyennes à élevées de BPs, le renouvellement et le remodelage de l'os sont entravés, avec une forte probabilité de nécrose dans l'os environnant.

4. Après thérapie ciblée :

Prendre en considération les risques hémorragiques, infectieux et le risque d'ostéochimionécrose après l'arrêt du traitement, en raison de la persistance des effets secondaires de chaque type de molécule et de leurs effets retardés (demi-vie de 28 jours pour le dénosumab). Il est recommandé dans les semaines et les mois qui suivent l'arrêt d'une thérapie ciblée de réaliser un examen sanguin avant tout acte invasif afin de vérifier les valeurs hématologiques, et de suivre les instructions précédemment citées surtout les premiers 6 mois après la fin de traitement.

Chapitre IV :

L'Etude Pratique, Les

Résultats et La Discussion

IV. L'Etude Pratique, Les Résultats et La Discussion :

A. L'Etude Pratique :

1. Introduction :

Le traitement antinéoplasique des tumeurs malignes solides comprend la chimiothérapie, la radiothérapie, la thérapie ciblée, les antispontifs osseux et l'hormonothérapie.

Malheureusement, ces différents traitements peuvent avoir des effets secondaires assez graves sur la cavité buccale et sur la qualité de vie des patients. Devant cette situation déplorable, il semble intéressant de déterminer l'incidence des pathologies buccales chez les femmes sous antinéoplasique au niveau du service d'oncologie médicale du CAC Blida.

L'objectif de notre travail était d'étudier l'évolution des manifestations orales des traitements anticancéreux. Dans un deuxième temps, nous avons cherché à identifier les manifestations buccales des différentes thérapies antinéoplasiques ; ainsi à déterminer les différents facteurs influençant l'apparition ou l'aggravation de ces manifestations et leurs délais d'apparition et de guérison.

2. Patientes et Méthodes :

2.1. Cadre d'étude :

Dans le cadre de projet de fin d'étude (mémoire fin d'étude) pour l'obtention du diplôme de docteur en médecine dentaire.

2.2. Type d'étude :

Il s'agit d'une cohorte observationnelle et descriptive.

2.3. Périodes d'étude :

L'étude s'est déroulée de janvier au mars 2021 (3mois).

2.4. Lieux d'étude :

Cette étude a été réalisée au niveau de l'hôpital du jour « femmes » du service d'oncologie médicale CAC Blida

2.5. Populations d'étude et échantillonnage :

Les patientes sous traitement antinéoplasique.

2.6. Critères d'inclusions :

- L'âge supérieur à 18 ans
- Le sexe féminin
- Patientes qui acceptent de se faire consulter et de faire partie de l'étude.

2.7. Critère d'exclusions :

- Toute patiente présente une maladie mentale.
- Toute patiente qui présente une tumeur au niveau de la cavité buccale.
- Toute patiente qui ne peut pas être examinée (trismus, ...etc.)

2.8. Variables :

- L'âge : l'âge de la patiente au moment de la première consultation.
- Les antécédents médicaux : diabète, HTA, pathologie cardiaque, asthme, insuffisance rénale...etc.
- L'état initial de la cavité buccal : c'est l'état buccodentaire noté pendant la première séance de consultation.
- L'équilibre alimentaire :
 - Alimentation saine : qui permet de maintenir ou d'améliorer sa santé.
 - Mauvaise alimentation : une alimentation riche en sel, en gras, en sucre ; l'abus de fastfood...etc.
- La pathologie cancéreuse primitive : est la tumeur principale à partir de laquelle peuvent s'échapper des cellules cancéreuses qui vont former des métastases dans d'autres parties du corps.
- Le type traitement antinéoplasique : chimiothérapie, radiothérapie, thérapie ciblée, anti-résorptifs osseux et l'hormonothérapie.
- La modalité de traitement anti néoplasique : néo adjuvant, adjuvant, 1^{ère} ligne, 2^{ème} ligne et 3^{ème} ligne.

- Pathologies buccodentaires : la pathologie constatée pendant la première consultation ou/et durant les séances de contrôles
- La mucite : est une inflammation de la muqueuse qui recouvre l'intérieur des cavités et des viscères.
 - Candidose : est une infection opportuniste causée par un champignon appelé le *Candida albicans*.
 - Langue géographique : se caractérise par des lésions de la surface linguale présentant plus ou moins un aspect de la carte géographique, avec des dépaillées rose entourées d'une bordure blanchâtre légèrement surélevée.
 - Xérostomie : définit un état de sécheresse de la cavité buccale et des lèvres ressenti de façon subjective par le patient, traduisant une atteinte directe ou indirecte des glandes salivaires.
 - Gingivorragies : saignement des gencives, causées par des multiples facteurs.
 - Infection bactérienne : comme la gingivite ulcéro nécrotique.
 - Infection virale : comme le virus de l'herpès simplex (HSV), virus varicelle-zona (VZV) et virus d'Epstein-Barr (EBV).

2.9. L'analyse statistique :

Les résultats ont été exprimés par la valeur moyenne accompagnée par son écart-type pour les variables quantitatives ; les variables qualitatives ont été exprimées en pourcentages.

L'analyse a été effectuée avec le logiciel Excel 2016.

2.10. Déroulement de l'étude :

L'étude a été faite par 6 internes en médecine dentaire ; Après avoir vérifié l'inclusion et obtenu le consentement verbal de la patiente ; un examen clinique minutieux a été effectuée à l'aide de matériel suivant :

- Plateau jetable d'examen en stomatologie (miroir, précelle, sonde, cotons) à usage unique.
- Abaisse langue à usage unique.
- Sur blouse.

- Gants d'examen à usage unique.
- Appareils photos.
- Gels hydro alcooliques.
- Compresse stériles et champs opératoires.
- Les fiches cliniques préparées par les 06 internes.
- L'examen clinique comporte trois (03) volets, un volet d'identification (anamnèse), un volet d'examen buccodentaire, un volet de diagnostic de pathologie.
- Examen exo buccal : il s'agit d'un examen facial + examens des chaînes ganglionnaires.
- Examen endo buccal : examen minutieux de la cavité buccale avec les différents instruments.
- Prise en charge de certaine pathologie et / ou orientations vers les services spécialisés de médecine dentaire.
- Des séances de contrôle régulières pour les patientes déjà consultées, dans le but de vérifier les effets du traitement sur chaque malade.
- Consultation des dossiers oncologiques : Après chaque consultation / contrôle :
une étude de dossier oncologique du malade est entamée pour noter les différentes molécules administrées avec leurs dosages, les changements biologiques (bilans biologiques), l'examen du jour.

2.11. Recueil des données :

Les données ont été collectées par l'anamnèse ; l'examen physique et les documents source des patientes (dossier médical) ; Ces données ont été rapportées sur des fiches cliniques (voir annexe 1) pour chaque patiente ; puis transcrite dans un tableau Excel.

L'analyse a été effectuée avec le logiciel Excel 2016.

2.12. Considérations déontologiques, et éthiques :

L'anonymat et la confidentialité des données recueillies ont été respectés, et les prises des photos ont été faites en accord avec les patientes.

B. Les résultats :

Nous avons inclus 150 patientes ; de 07 janvier au 17 mars 2021.

Ces patientes étaient sous traitement anticancéreux au niveau de service d'oncologie médicale CAC Blida.

1. Description de la population générale :

1.1.L'âge :

La moyenne d'âge était de 55,05 ans avec un minimum de 27ans et maximum de 87ans

Tranche d'âge (an)	Effectif(n)	Fréquence (%)
[20 – 30[04	02,66%
[30 – 40[17	11,33%
[40 – 50[38	25,33%
[50 – 60[40	26,66%
[60 – 70[28	18,66%
[70 – 80[12	08,00%
[80 – 90[11	07,33%

Tableau 20 :Répartition des patients selon la tranche d'âge.

La tranche d'âge [50 – 60[était la plus prédominante avec une fréquence de 26,66%, suivie par la tranche d'âge [40 – 50[avec une fréquence de 25,33%, suivie par la tranche d'âge [60 – 70[avec une fréquence de 18,66%, suivie par la tranche d'âge [30 – 40[avec une fréquence de 11,33%. Les autres caractéristiques ont été consignées dans le tableau 20.

1.2.Pathologies générales associées :

Parmi les patientes incluses dans l'étude, 46,66% n'avaient pas de pathologie générale associée.

L'hypertension artérielle était la pathologie dominante (21,33%) suivie du diabète (18%).

Les autres caractéristiques ont été consignées dans la figure 35.

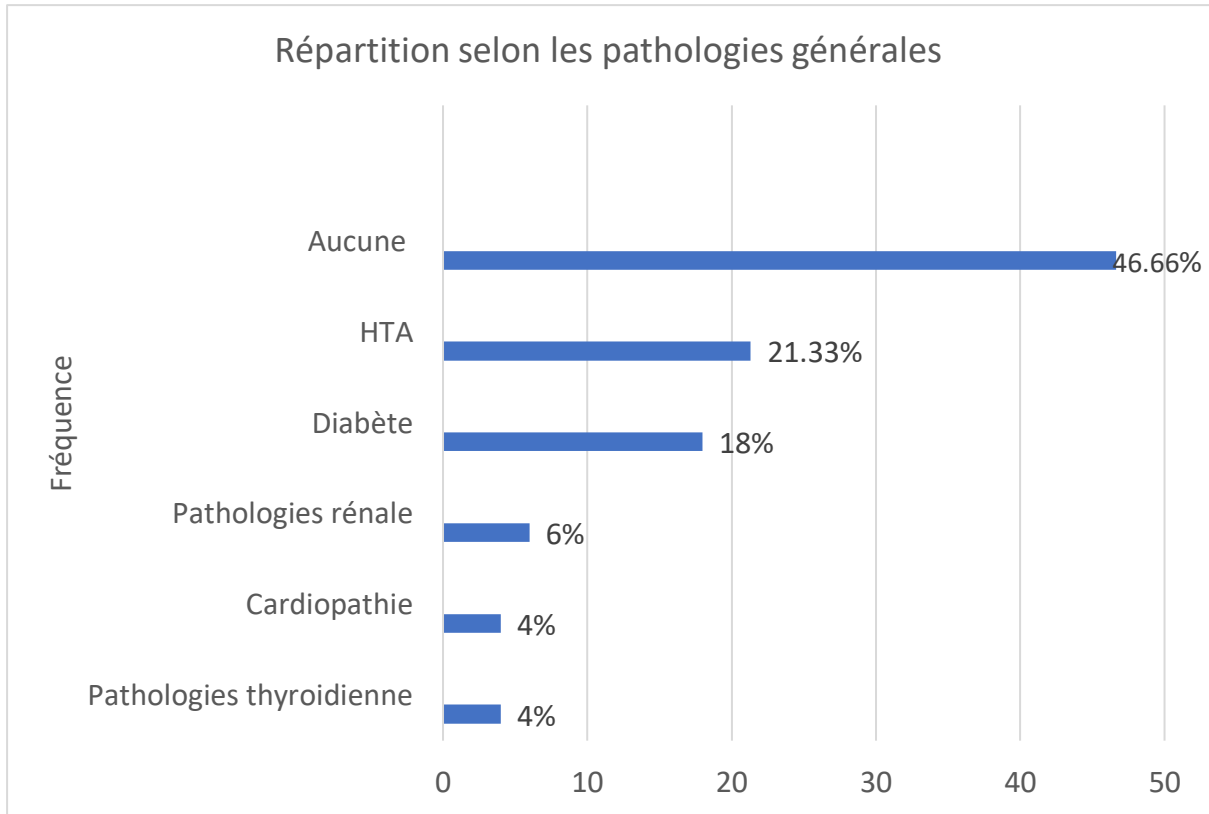


Figure 35 : Répartition des patients selon la pathologie d'ordre générale.

1.3.L'état initial de la cavité buccale :

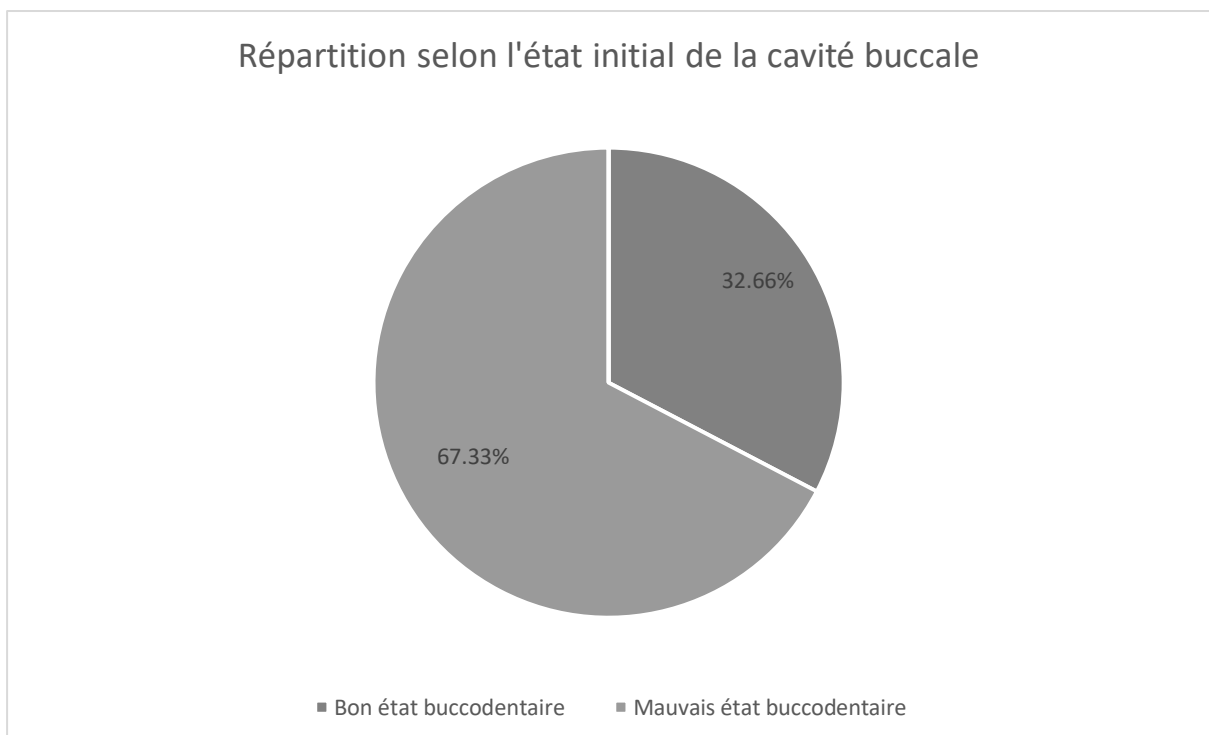


Figure 36 : Répartition des patientes selon l'état initial de la cavité buccale.

Lors de la première consultation, une évaluation de l'état bucco-dentaire "initial" a été réalisée. 32,66% des cas ont été qualifiés de bon état bucco-dentaire initial, il s'agissait de toutes les femmes dont la bouche était saine, sans lésions buccales et avec une bonne hygiène bucco-dentaire.

67,33% des cas ont été qualifiés de mauvais état bucco-dentaire initial, il s'agissait de toutes les femmes qui avaient une ou plusieurs lésions ou pathologies buccales avec une hygiène bucco-dentaire bonne ou mauvaise.

1.4. L'équilibre alimentaire :

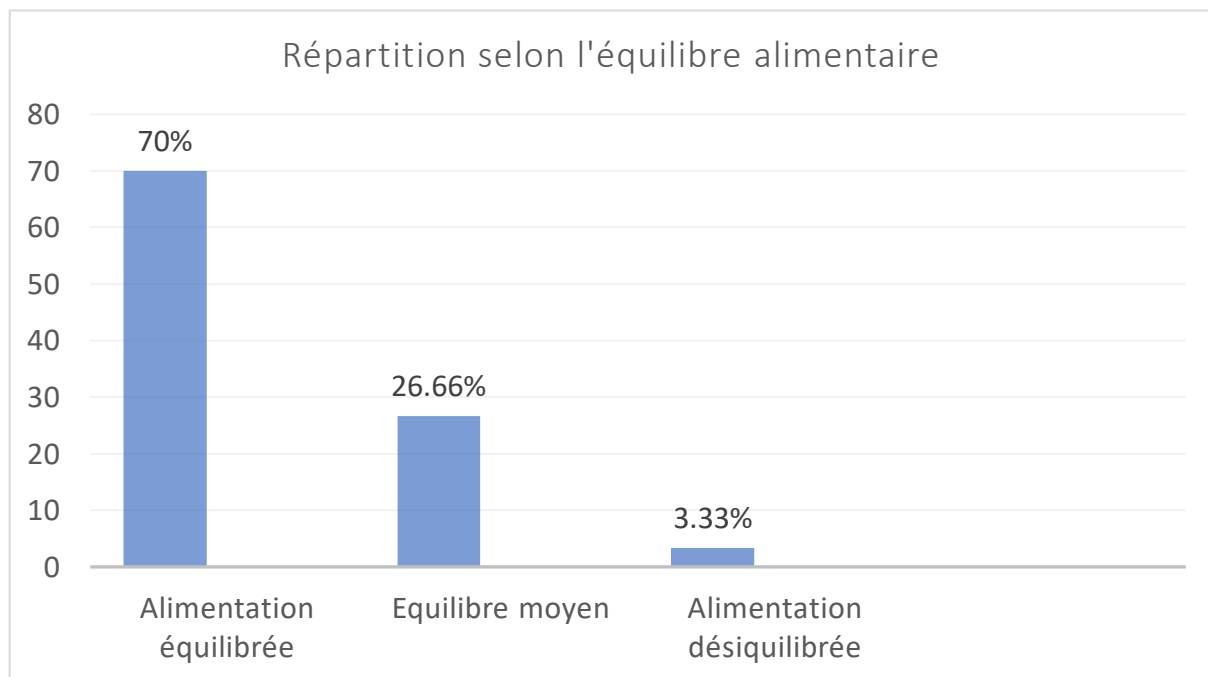


Figure 37 : Répartition des patients selon l'équilibre alimentaire

70% des patientes avaient une alimentation équilibrée. 26,66% des patients avaient un régime alimentaire moyennement équilibré. Cependant, 03,33% des patients avaient une alimentation déséquilibrée.

2. Descriptions oncologiques :

2.1. La pathologie cancéreuse primitive :

Pathologies cancéreuses	Effectifs(n)	Fréquences (%)
Seins	74	49,33%
Cancers digestifs	38	25,33%
Ovaire	15	10,00%
Col utérin	09	06,00%
Cancers urinaires	06	04,00%
Cancers respiratoire	04	02,66%
Cancers ORL	04	02,66%

Tableau 21 : Répartition des patients selon la pathologie cancéreuse primitive

Le cancer dominant dans la population de l'étude était le cancer du sein (49,33%) suivi des cancers digestifs (25,33%) du cancer de l'ovaire (10 %), du col de l'utérus (6 %), des cancers urinaires (4 %), des cancers respiratoires et ORL (2,66 %).

2.2. Le type de traitement antinéoplasique :

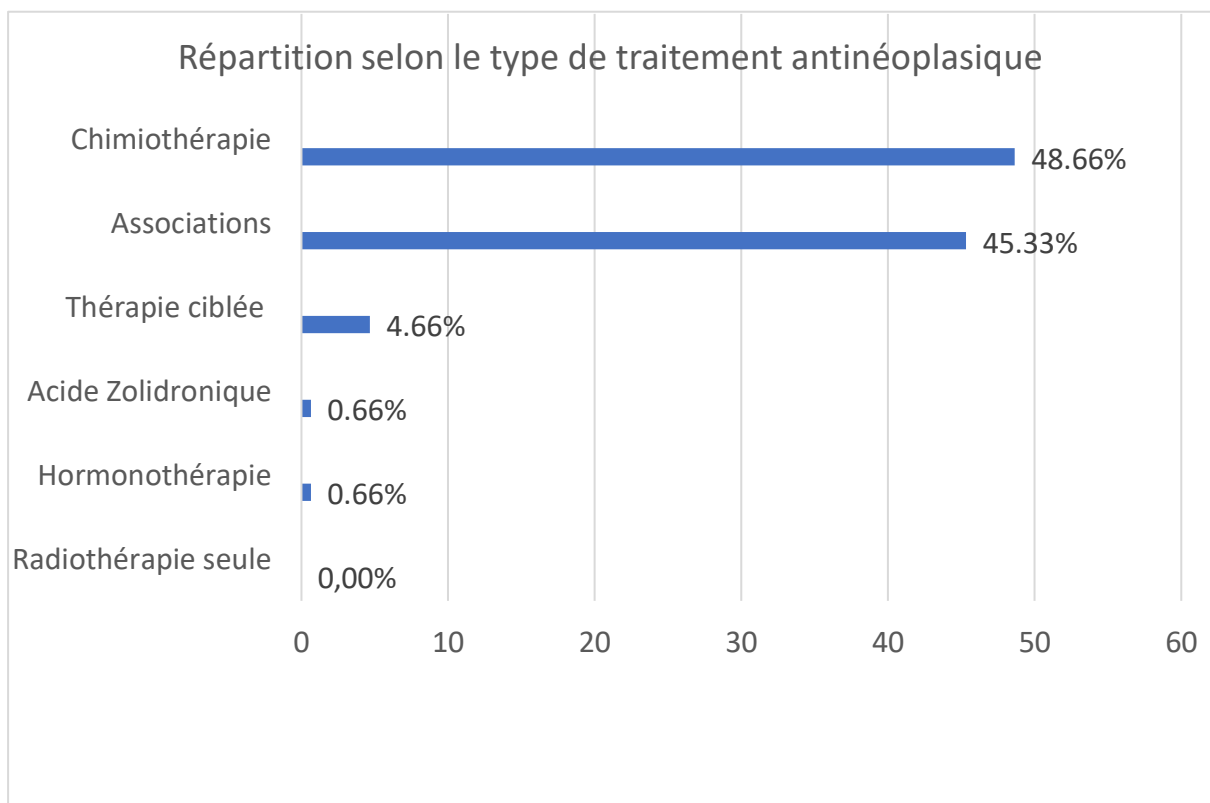


Figure 38 : Répartition des patients selon le type de traitement anti néoplasique.

La majorité des femmes étaient sous chimiothérapie (48.66%) .45.33% étaient sous plusieurs thérapies à la fois, par exemple associations chimio-hormono-acide zoledronique.4,66% sont sous thérapie ciblée et 0,66% sont sous hormonothérapie et 0.66% sous Bisphosphonate. Parmi les patientes incluses dans l'étude, aucune patiente n'était sous radiothérapie.

2.3.La modalité du traitement :

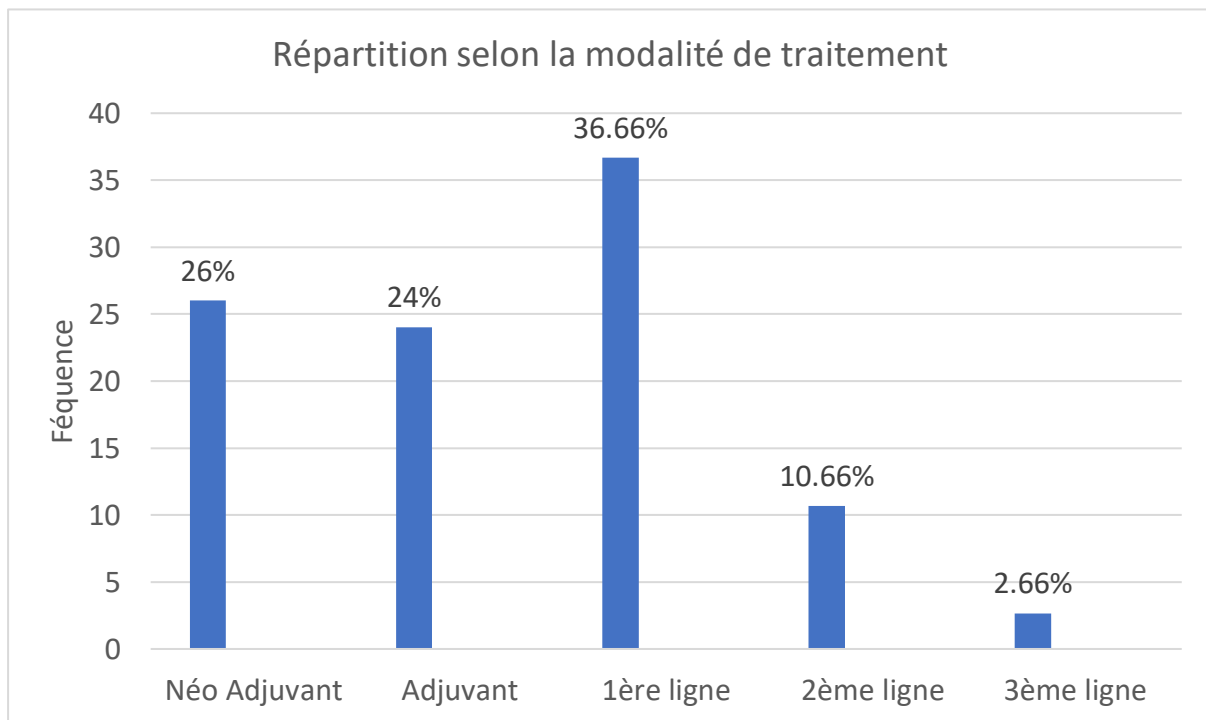


Figure 39 : Répartition des patients selon la modalité du thérapeutique anti néoplasique.

La modalité 1^{ère} ligne était la plus dominante avec un pourcentage de 36,66%, suivie de la modalité du traitement néoadjuvant avec 26% et le traitement adjuvant avec 24%.

la modalité 2^{ème} ligne était beaucoup moins dominante avec un pourcentage de 10.66%.

suivie de la thérapeutique 3^{ème} ligne avec un pourcentage de 2.66%.

3. Pathologie bucco-dentaire induite par la thérapeutique anti néoplasique :

3.1.Les manifestations bucco-dentaires :

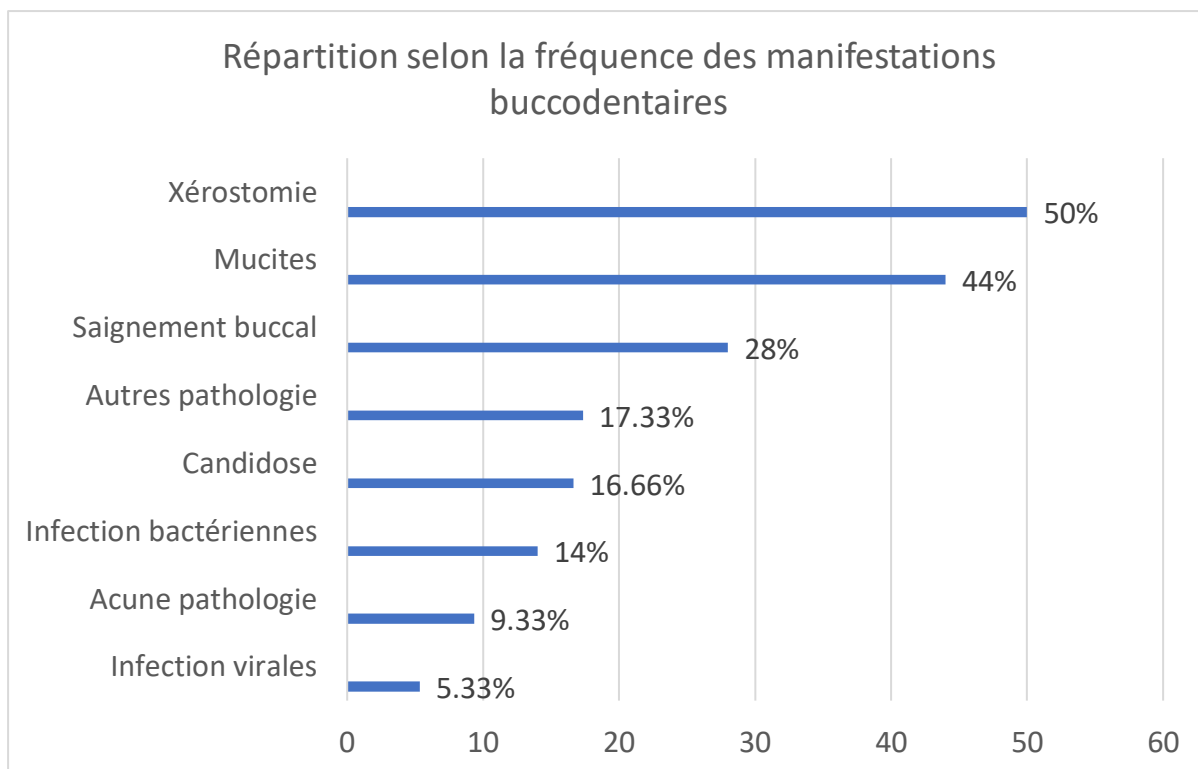


Figure 40 : Répartition des patients selon la fréquence des manifestations buccodentaires

Parmi les 150 patientes, la xérostomie était fortement dominante, elle a été retrouvée chez la majorité des patientes 50%, suivie par 44% pour la mucite, et 16,66% pour la candidose.

28% des patients ont souffert de saignements buccaux, notamment lors du brossage. 14% des patients ont souffert d'accidents infectieux (abcès péri apical+++) et 5.33% d'infections virales (herpès +++).

17.33% des patientes souffraient d'autres pathologies telles que le trismus, la dysphagie, la dysgueusie, la sensibilité dentaire. 9.33% des patients n'avaient aucune manifestation orale.

3.2. Les Mucites :

3.2.1. Répartition selon la fréquence des mucites :

La mucite a été observée chez 44% des patientes et absente chez 48%. 08% des cas ont été qualifiés comme ayant une présence indéterminée de mucite en raison de l'association de plusieurs lésions.

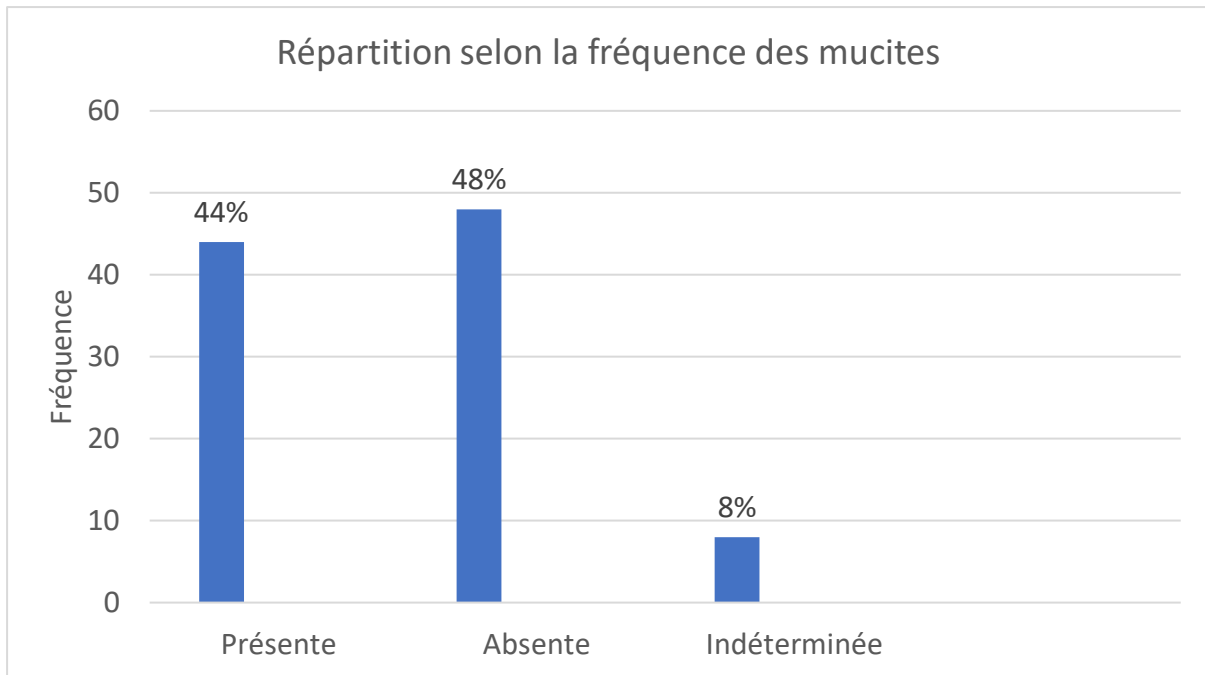


Figure 41 : Répartition des patients selon la fréquence d'apparition des mucites.

3.2.2. Répartition selon le grade des mucites :

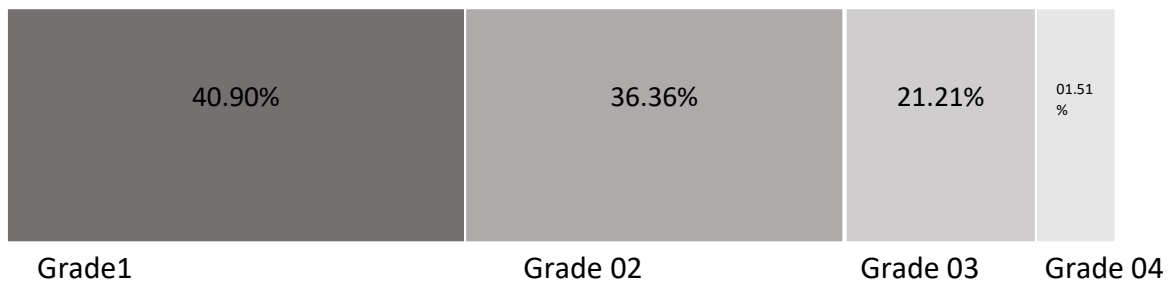


Figure 42 : Répartition des patients selon les grades de mucites

3.2.3. Délais d'apparition des mucites :

Chez la plupart des patientes (92,42 %), la mucite apparaît dès le 5e jour après le traitement cytotoxique.

3.2.4. Délai de cicatrisation :

La durée de la cicatrisation complète des mucites chez la plupart des patientes (87,87%) était de 16 jours en moyenne.

3.2.5. Répartition selon le type de traitement :

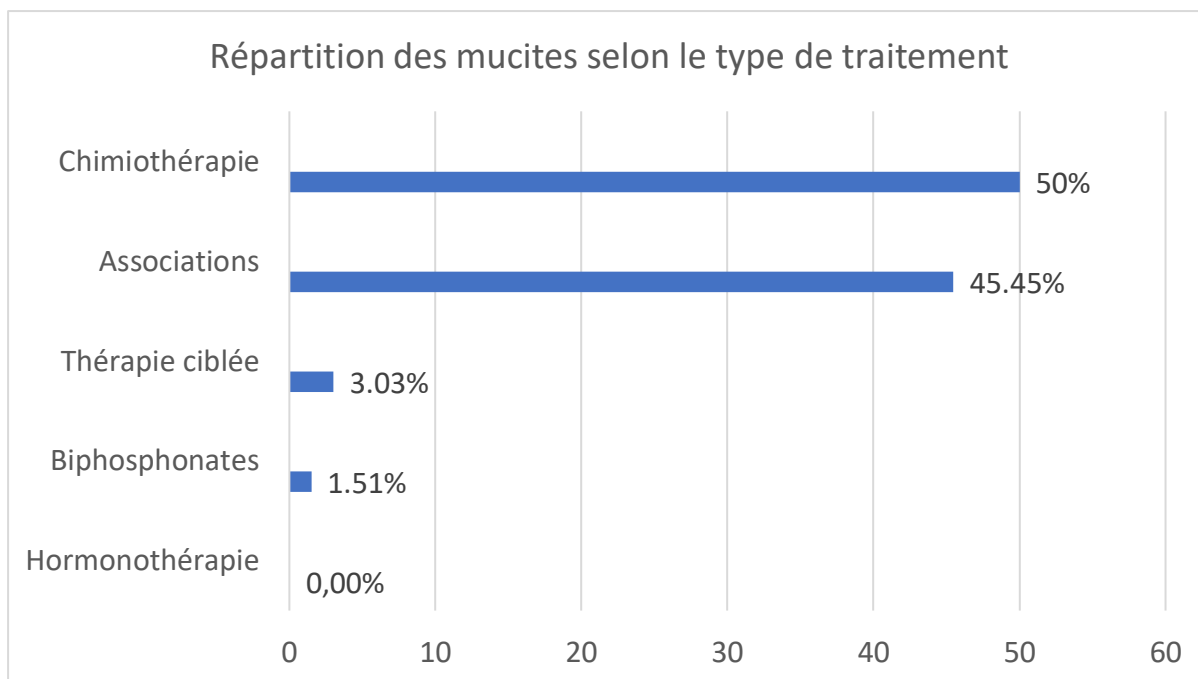


Figure 43 : Répartition selon la survenue des mucites.

Plus de 50 % des patients ayant développé une mucite étaient sous chimiothérapie seule, 3,03 % étaient sous thérapie ciblée et 1,51 % étaient sous bisphosphates.

Parmi les patientes incluses dans l'étude qui étaient sous hormonothérapie, aucune n'a développée de mucite.

45,45% des cas de mucite concernaient les différentes associations thérapeutiques, l'association la plus dominante était " chimiothérapie + thérapie ciblée " avec un pourcentage de 63,33%, suivie par l'association " chimiothérapie - bisphosphonates " avec 13,33%, puis " chimiothérapie - hormonothérapie avec 13,33% et " chimiothérapie - bisphosphonates " avec 10%.

3.2.6. Répartition des mucites en fonction de l'âge :

La tranche d'âge la plus touchée par la mucite était [50-60] avec un pourcentage de 33,33 %, suivie de [40-50] avec un pourcentage de 24,24 %, suivie par les deux classes [30-40] et [60-70].

Aucun cas de mucite n'a été enregistré chez les jeunes patientes de moins de 30 ans.

L'âge moyen était de 54,23 avec un minimum de 32ans ; et maximum de 85ans

Tranche d'âge (an)	Pourcentage de mucite (%)
[20 – 30[00,00%
[30 – 40[15,15%
[40 – 50[24,24%
[50 – 60[33,33%
[60– 70[15,15%
[70 – 80[04,54%
[80 – 90[07,57%

Tableau 22 : Répartition des mucites selon les tranches d'âge.

3.2.7. Répartition des mucites selon l'état bucco-dentaire :

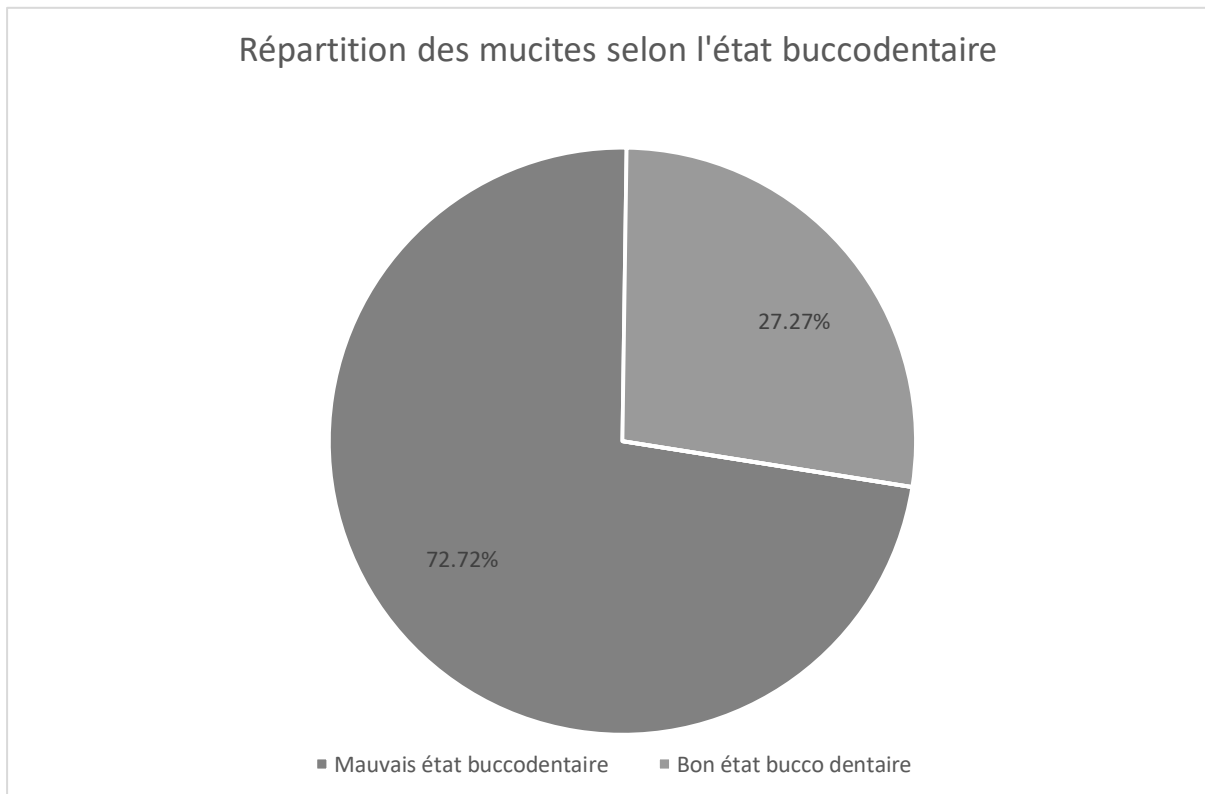


Figure 44 : Répartition des survenus de mucites en fonction de l'état bucco-dentaire

Parmi nos 150 patientes, 44% ont développées des mucites, parmi ces patientes 27,27% seulement ont un bon état bucco-dentaire (mise en état +++) et 72,72% ont un mauvais état buccodentaire.

3.2.8. Répartition des mucites selon la xérostomie :

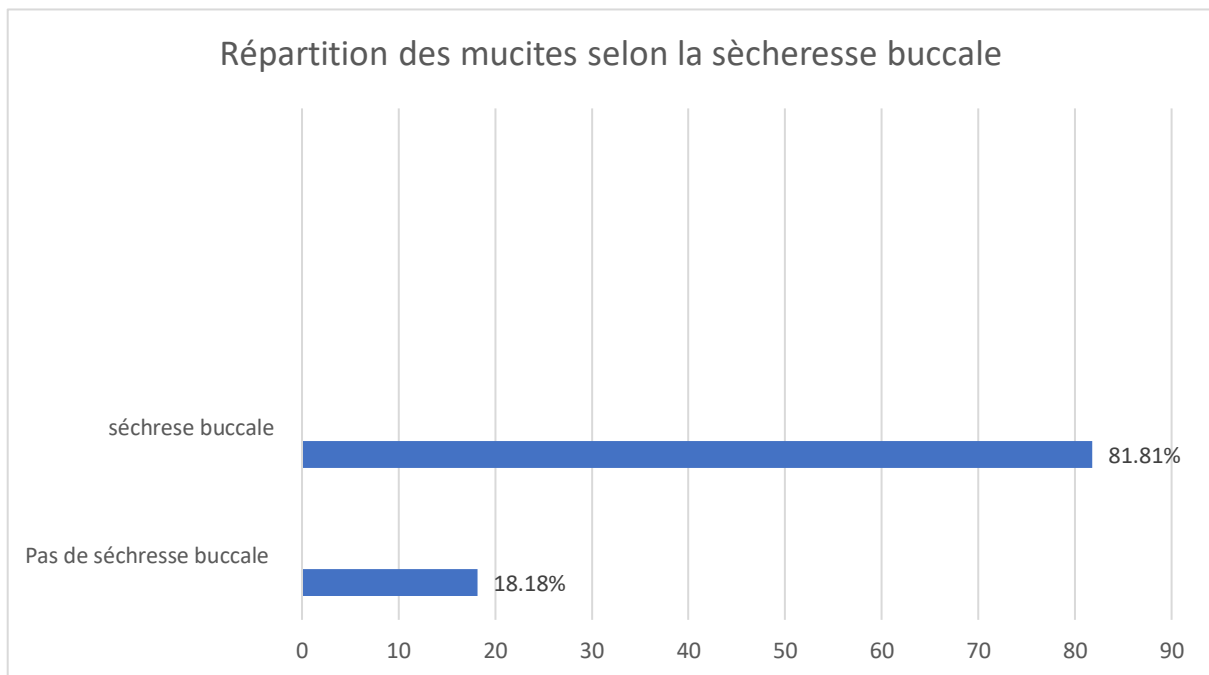


Figure 45 : Répartition des mucites selon la sécheresse buccale

Parmi nos 150 patientes, 44% ont développées des mucites, parmi ces patientes 81,81% présente une sécheresse buccale

3.3.Candidose :

3.3.1. Répartition selon la fréquence :

La survenue d'une candidose a été observée chez 16,66 % des patients, tandis qu'elle est restée indéterminée chez 6,66 % des patientes en raison de l'association de plusieurs manifestations.

76,66% n'ont pas développé de candidose.

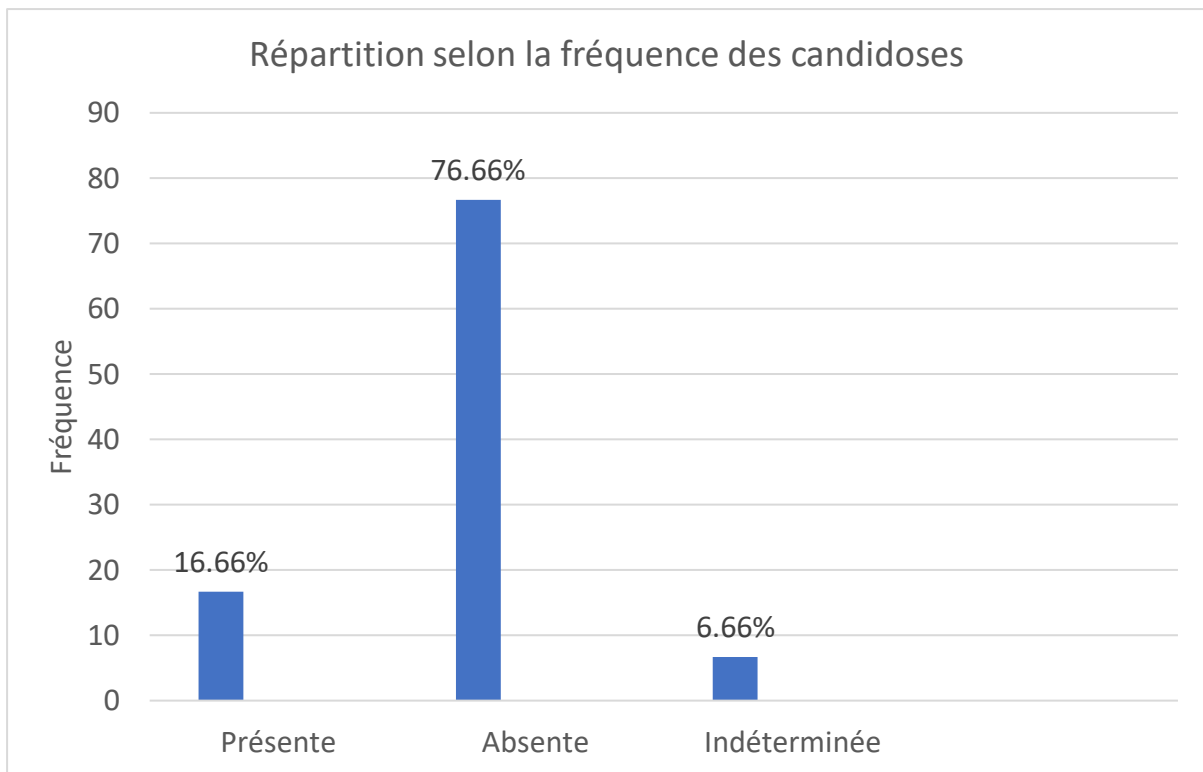


Figure 46 :Répartition des en fonction des survenus de candidose.

3.3.2. Répartition de survenu de candidose selon le type de traitement :

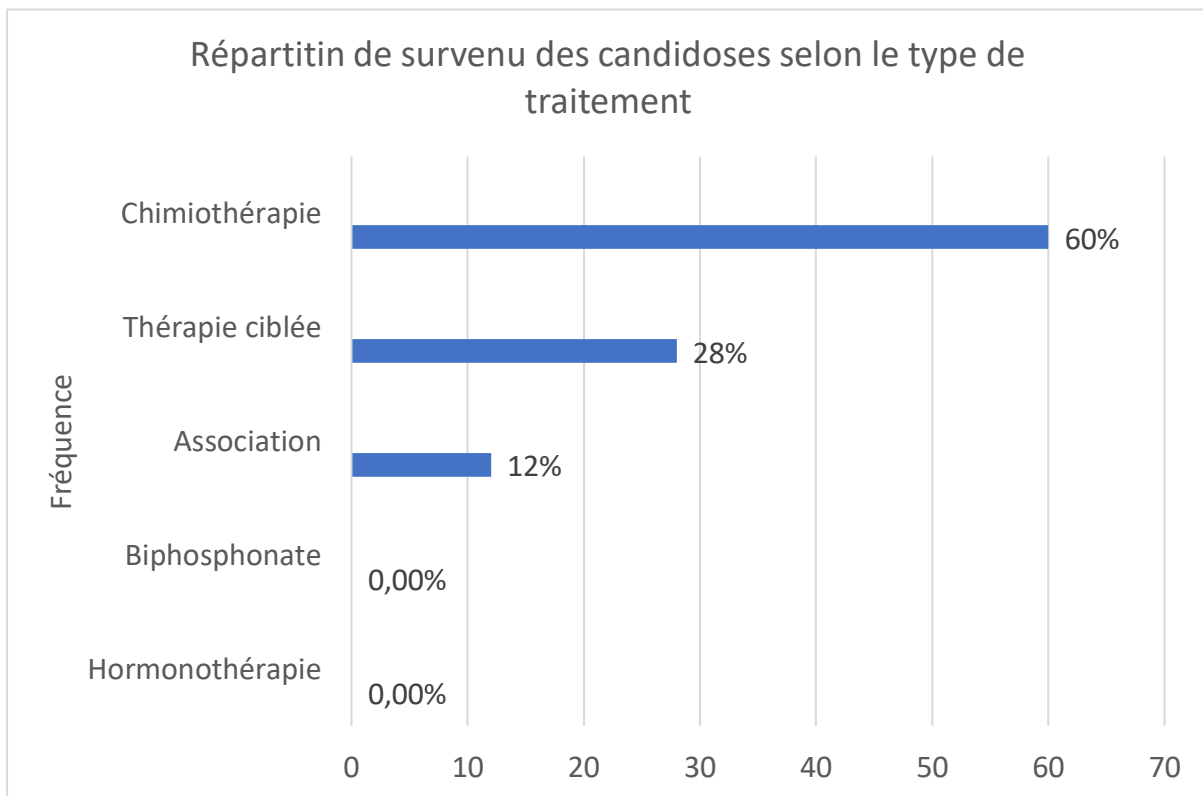


Figure 47 : Répartition de survenu des candidoses en fonction de type de traitement.

60% des cas de candidose ont été observés chez des femmes sous chimiothérapie, 28% des cas ont été observés chez des femmes sous thérapie ciblée et aucun cas n'a été observé chez des femmes sous bisphosphonates et hormonothérapie.

12% des cas ont été observés chez les femmes sous thérapie combinée. L'association la plus dominante était " chimiothérapie + thérapie ciblée " avec un pourcentage de 66,6%, suivie par l'association " chimiothérapie - bisphosphonates " avec 33,33%.

3.3.3. Répartition des candidoses en fonction de l'âge :

Tranche d'âge (an)	Pourcentage des candidoses (%)
[20 – 30[00,00%
[30 – 40[00,00%
[40 – 50[48.00%
[50 – 60[04,00%
[60 – 70[40,00%
[70 – 80[04,00%
[80 – 90[04,00%

Tableau 23 : Répartition des survenus des candidoses en fonction de l'âge

La tranche d'âge la plus touchée par les candidoses était la tranche 45ans avec un pourcentage de 48%, suivie par la tranche de 65ans avec un pourcentage de 40,00%

la moyenne d'âge est de 56,2 ans avec un écart-type de [41 ; 85ans]

Les autres caractéristiques ont été consignées dans le tableau 23.

3.3.4. Répartition des candidoses selon l'état bucco-dentaire :

Parmi nos 150 patientes, seulement 16,66% ont développé des candidoses

parmi ces patientes, 92% ont été qualifiées d'avoir un mauvais état

bucco-dentaire (mauvaise hygiène, pas de mise en état avant le traitement, présence de tartre et de parodontopathies).

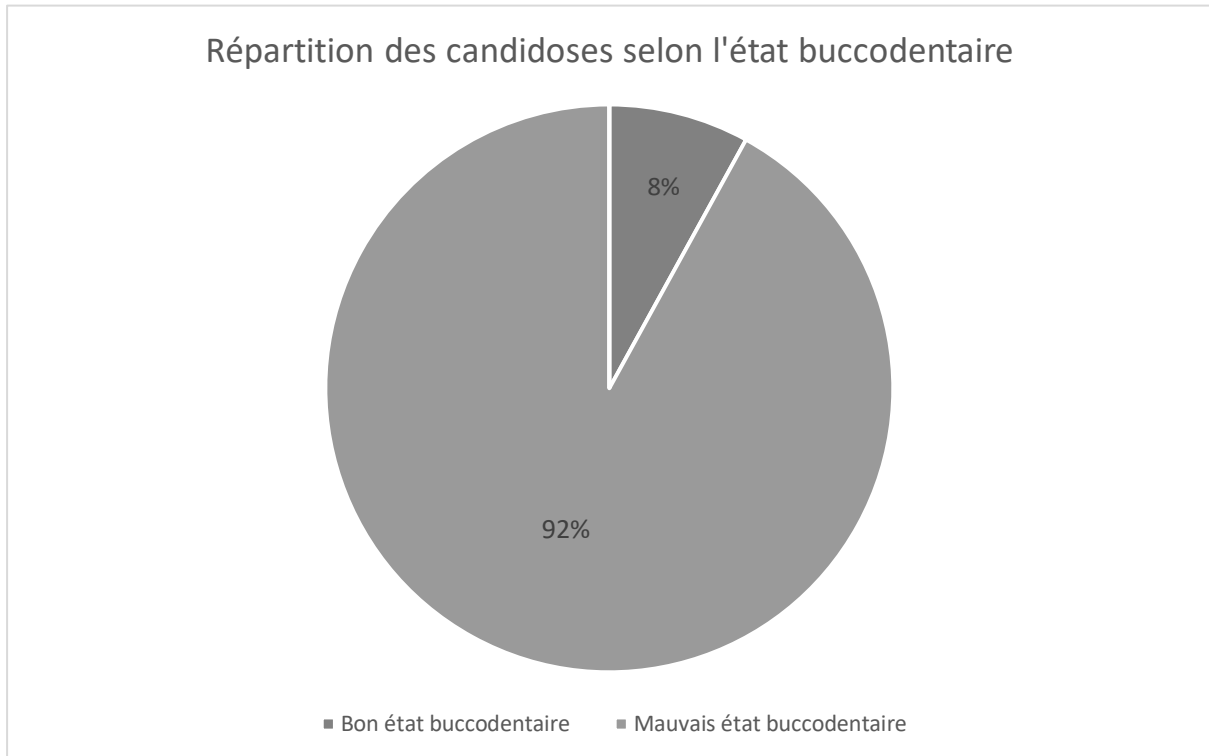


Figure 48 : Répartition des survenus des candidoses en fonction de l'état bucco-dentaire

3.3.5. Répartition des survenus des candidoses en fonction de la sécheresse buccale :

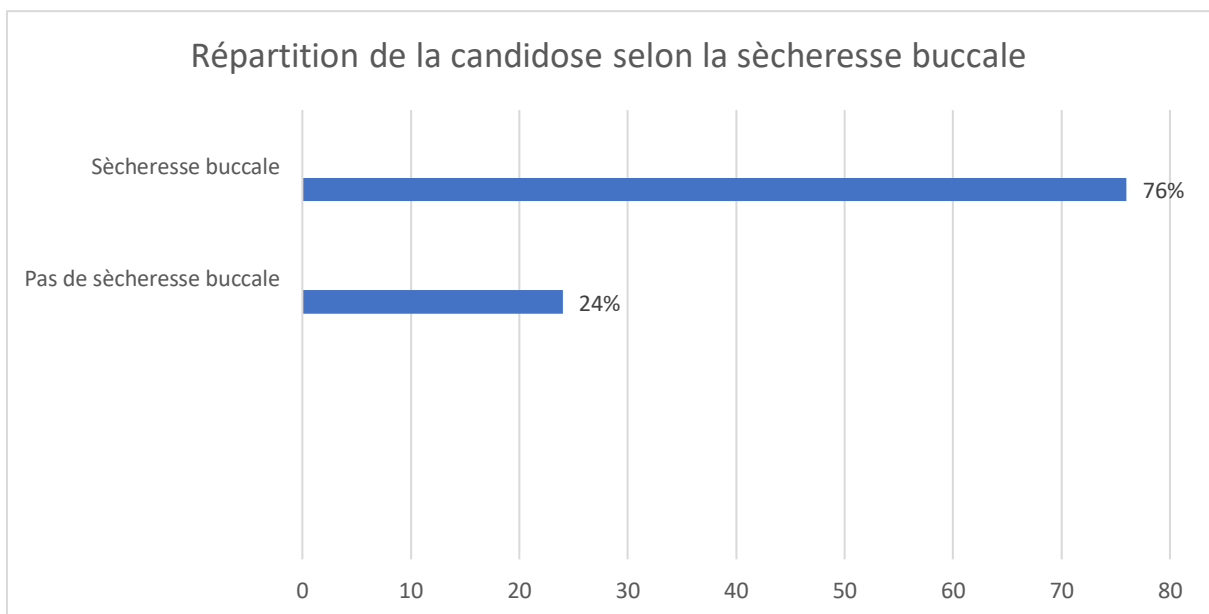


Figure 49 : Répartition des survenus des candidoses en fonction de la sécheresse buccale

Parmi nos 150 patientes, seulement 16,66% ont développé des candidoses.

parmi ces patientes, 76% présente une sècheresse buccale.

3.4. La langue géographique :

3.4.1. Répartition selon la fréquence d'appariation de la langue géographique :

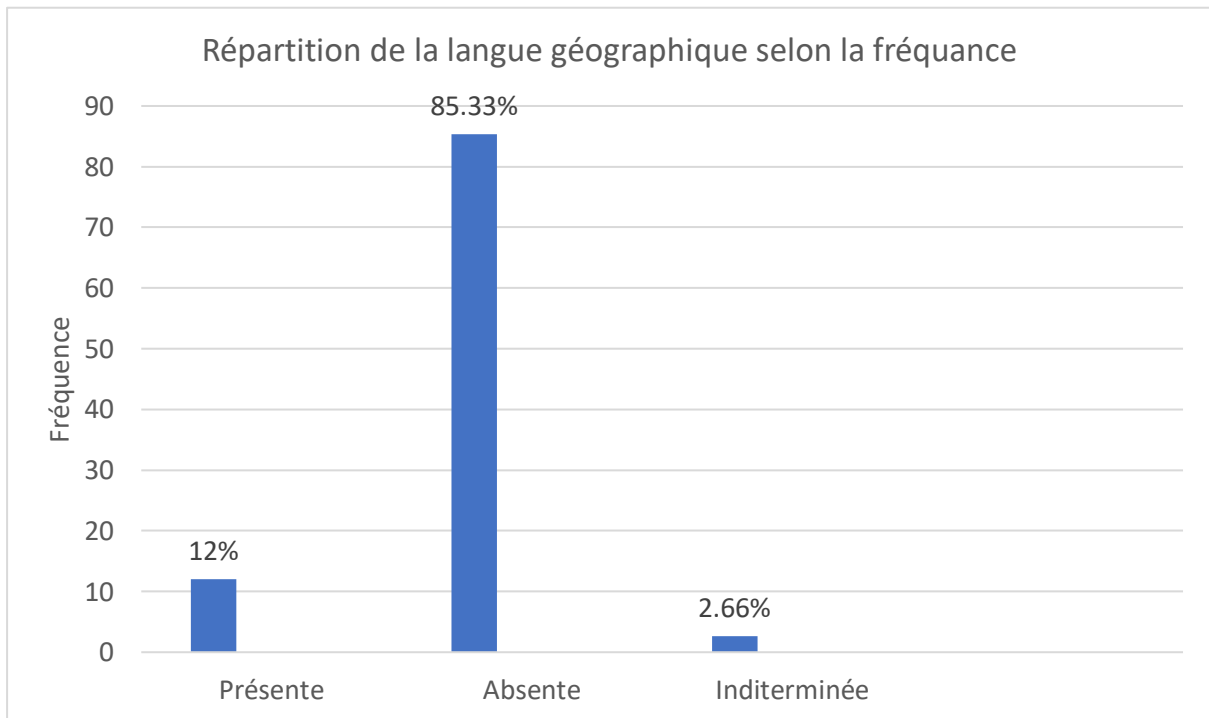


Figure 50 : Répartition des patientes selon le survenu d'une langue géographique

12% des cas ont été enregistrée, avec 2.66% des cas indéterminée en raison de multiplication et d'association des pathologies bucco-dentaire.

85,33% des patientes n'ont pas développé une langue géographique.

3.4.2. Répartition selon le type du traitement :

Les femmes sous thérapie ciblée ont été les plus atteintes (38.88%), 27,77% des cas sous chimiothérapie, 33.33% des cas en associations thérapeutiques et aucun cas sous hormonothérapie ou bisphosphonates.

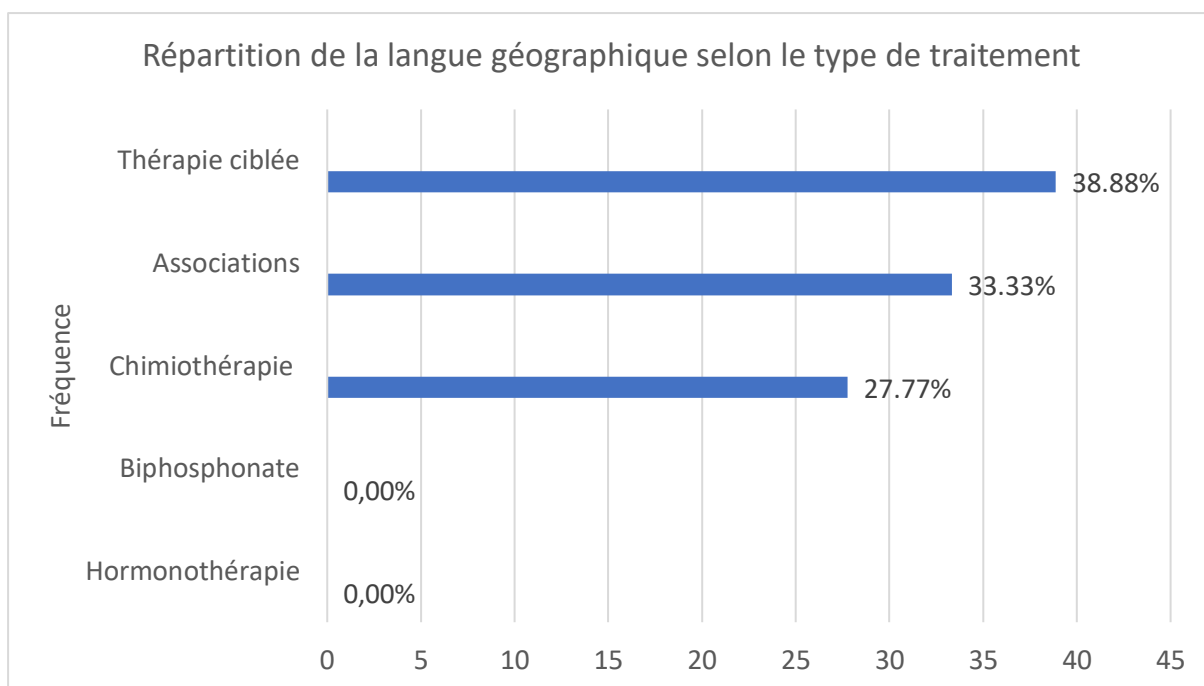


Figure 51 : Répartition de la langue géographique selon le type de traitement.

3.4.3. Répartition des langues géographiques en fonction de l'âge :

Tranche d'âge (an)	Pourcentage des langues Géographiques (%)
[20 – 30[00,00%
[30 – 40[22,22%
[40 – 50[61.11%
[50 – 60[16.66%
[60 – 70[00,00%
[70 – 80[00,00%
[80 – 90[00,00%

Tableau 24 : Répartition des candidoses selon l'âge.

La langue géographique a été observée en majeure partie chez les patientes dont l'âge fait partie de la tranche d'âge [40-50] avec un pourcentage de 61.11%, suivie de la tranche d'âge [30-40] avec un pourcentage de 22.22% et finalement la tranche d'âge [50-60] avec un taux de 16.66%, aucun cas n'a été enregistré dans les autres tranches d'âge.

L'âge moyen était de 44.44 ans avec un minimum de 32ans ; et maximum de 52ans.

3.4.4. Répartition des langues géographiques selon l'état bucco-dentaire :

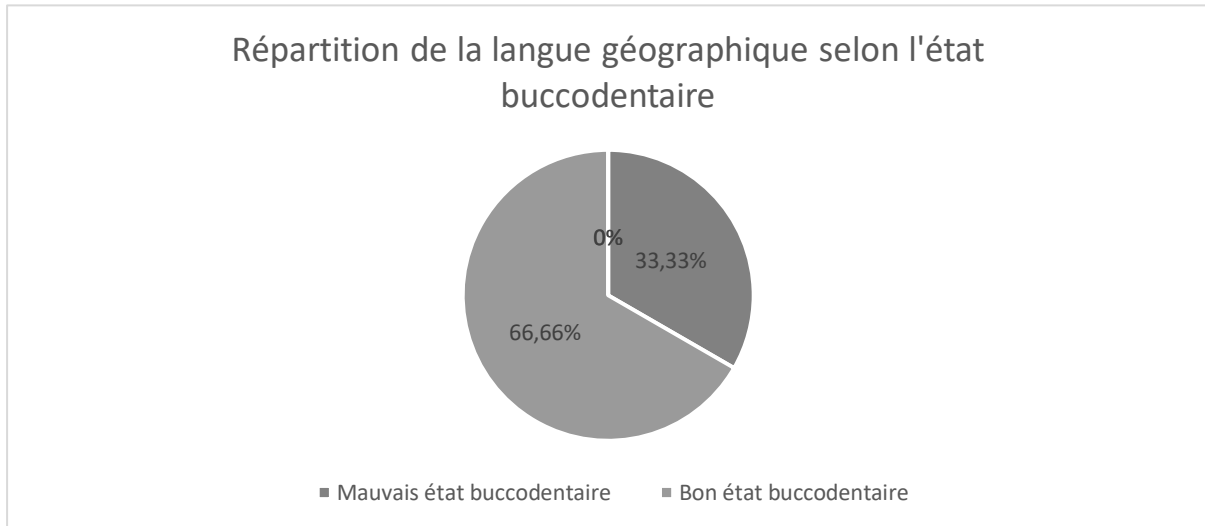


Figure 52: Répartition des survenus de langue géographique en fonction de l'état bucco-dentaire.

Parmi nos 150 patientes, la langue géographique a été observée chez 12% des malades.

seulement 33,33% présentent un mauvais état bucco-dentaire et 66,66% ont une bouche saine.

3.5. Les manifestations salivaires :

3.5.1. Répartition selon la survenue de sécheresse buccale (xérostomie) :

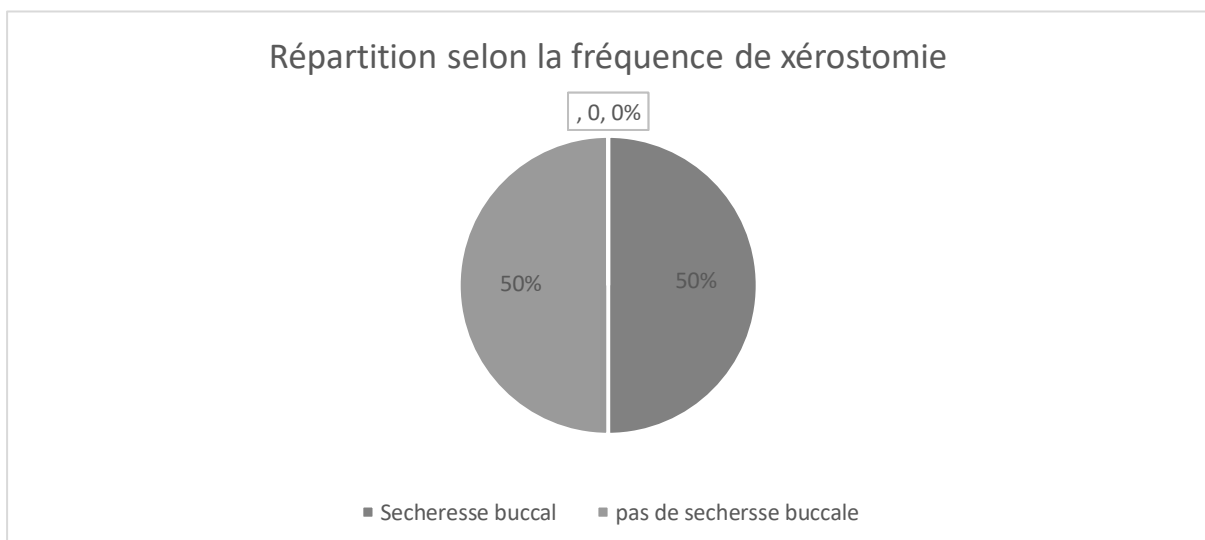


Figure 53 : Répartition en fonction de la survenue de xérostomie

3.5.2. Répartition de la survenue de xérostomie selon la cause

(Hyposialie / asialie) :

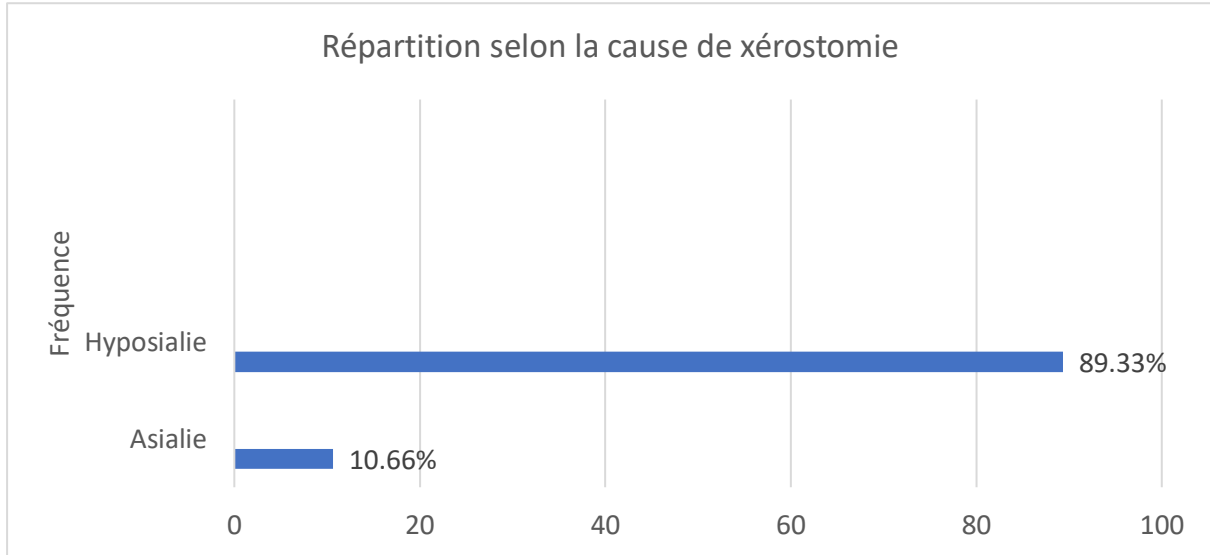


Figure 54 : Répartition de xérostomie selon la cause.

89.33% des cas de xérostomie sont due à une diminution de production salivaire par les glandes salivaires (hyposialie) et 10.66% des cas sont due à une absence totale de production salivaire (asialie).

3.5.3. Répartition des fréquences de xérostomie en fonction du type de traitement :

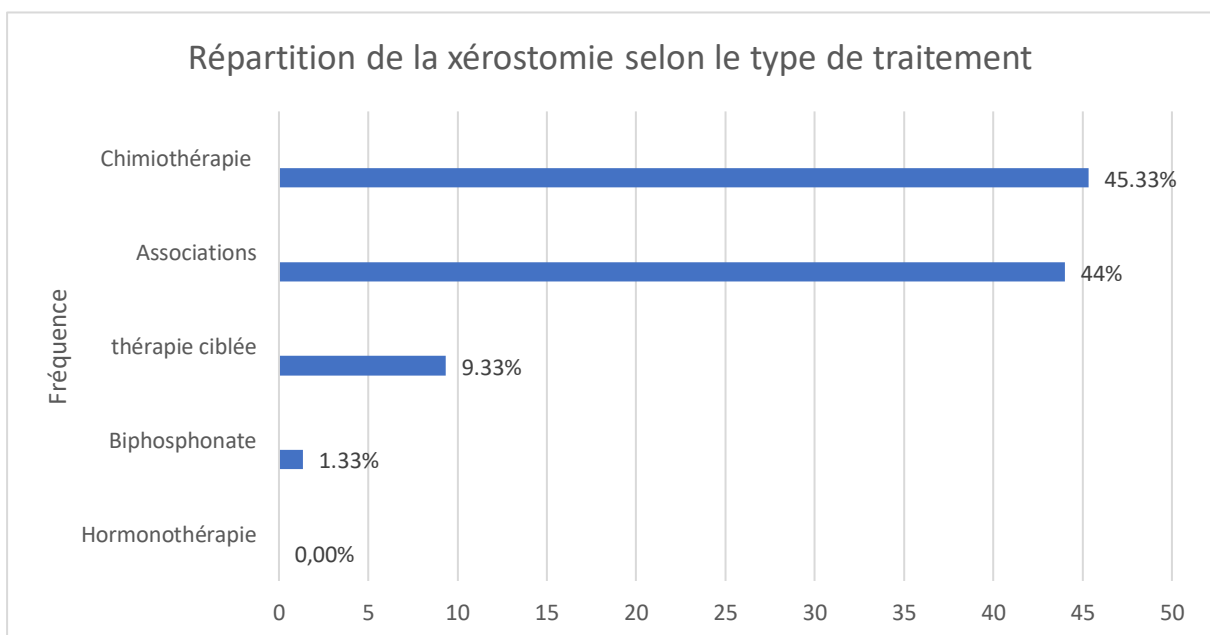


Figure 55 : Répartition de xérostomie selon le type de traitements.

Le taux de survenue de la xérostomie était dominant chez les patients sous chimiothérapie seule (45,33%), 9.33% des patients étaient sous thérapie ciblée, et 1.33% des patients étaient sous bisphosphonates. 44% des cas sont sous associations thérapeutiques.

3.5.4. Répartition des survenues de xérostomie en fonction de l'âge des patientes :

Tranche d'âge (an)	Pourcentage de xérostomie (%)
[20 – 30[5.33%
[30 – 40[18.66 %
[40 – 50[17.33%
[50 – 60[14,66%
[60 – 70[20,00%
[70 – 80[14,66%
[80 – 90[9.33%

Tableau 25 : Répartition de la xérostomie en fonction de l'âge.

Tous les groupes d'âge sont touchés par la xérostomie, la classe dominante étant celle des 65ans avec un pourcentage de 20%, suivie par la classe 35ans avec 18.66%, suivi par les classes 55ans et 75ans avec 14.66%.

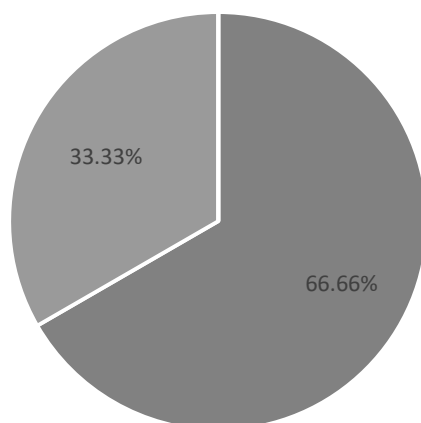
L'âge moyen est 55.65 ans avec un minimum de 25ans, et maximum de 85ans

3.5.5. Répartition des manifestations salivaires selon l'état bucco-dentaire :

80% de nos malades ont développé une diminution du flux salivaire (voir la disparition totale de la salive).

33,33% seulement ont présenté un bon état bucco-dentaire et 66,66% ont présenté un mauvais état bucco-dentaire.

Répartition de la sécheresse buccale selon l'état buccodentaire



■ Mauvais état buccodentaire ■ Bon état buccodentaire

Figure 56 : Répartition des manifestations salivaires en fonction de l'état bucco-dentaire.

C. Discussion :

Les manifestations bucco-dentaires de différentes thérapeutiques néoplasiques sont quasiment inévitables en raison de la dynamique cellulaire des muqueuses buccale et la vascularisation riche de la sphère ORL

notre étude s'intéresse à l'incidence de ces pathologies bucco-dentaires chez les femmes sous différentes thérapeutique antinéoplasique et la distribution de ces manifestations, selon chaque type de ces thérapeutique, les facteurs aggravants, la durée d'apparition et la durée de cicatrisation

Notre étude a intéressée 150 femmes, atteintes des différents types de cancer sous différentes thérapies anti néoplasique, au niveau de l'HDJ 2 femme du CAC Blida.

Sur le plan épidémiologique de la population étudiée nos résultats indiquent que la tranche d'âge dominante est de 55 ans, avec un minimum de 27 ans ;et maximum de 87ans, en effet il ressort de ces résultats une moyenne d'âge de 55.05 ans ; peut s'expliquer que c'est l'âge médian de survenue de la plupart des cancers chez la femme (51 ans selon le registre des cancers de Blida en 2018).

46,66% ne sont pas porteuses d'autres maladies en dehors de la maladie cancéreuse, l'HTA et le diabète sont les affections générales les plus dominantes dans notre étude ; concorde avec les chiffres dans de la population algérienne ; hypertension artérielle au premier rang et le diabète vient en deuxième position selon le plan stratégique national multisectoriel de lutte Intégrée contre les Facteurs de Risque des Maladies Non Transmissibles 2015-2019 .

Seulement 32,66% des patientes présentes une bouche saine (pas de pathologie bucco-dentaire, mise en état avant le début de la thérapie), alors que les populations restantes ont des atteintes carieuses, des parodontopathies, du tartre ou d'autres maladies bucco-dentaires ; cela est peut-être dû à l'absence de collaboration entre l'oncologue et le médecin dentiste, la négligence des soins dentaires par les patientes.

Le cancer du sein est le cancer le plus dominant dans notre étude (49,33%), ceci explique qu'aucun changement du profil épidémiologique chez la femme, et que le cancer du sein est le premier cancer féminin à l'échelle national selon les statistiques de Globocan 2020.

Dans la population étudiée, on a observé des patientes atteintes de tout type de cancer sauf le cancer de la prostate et le cancer testiculaire car notre étude intéresse les femmes seulement.

Les patientes de notre série étaient dans 48,66 % des cas sous chimiothérapie, 45,33% recevaient des associations thérapeutiques, 4.66% sous thérapie ciblée, 0.66% sous Bisphosphonate et 0.66% sous hormonothérapie.

La modalité 1^{ère} ligne (traitement antinéoplasique proposé pour les formes de cancer métastatique en première intention) est la plus dominante avec un pourcentage de 36,66%, ceci est expliqué par le fait que la plupart des patientes incluses durant la période de l'étude avaient des néoplasies à un stade métastatique. Suivie de la modalité du traitement néoadjuvant (traitement antinéoplasique indiqué avant chirurgie pour réduire la taille tumorale) avec 26% et de traitement adjuvant (traitement d'entretien indiqué après chirurgie carcinologique curative) avec 24%.

Il faut noter que pendant l'étude, aucune patiente n'est traitée par radiothérapie de la sphère ORL.

La mucite est survenue dans 44% des cas (La mucite signifie l'inflammation de la muqueuse buccale). Notre étude indique que la chimiothérapie seule ou associées à d'autres thérapie (thérapie ciblée ++++) est plus risquée de développer ce genre de pathologie, cette atteinte est observée à partir du 5^{ème} jour après la cure chez 92,42% des patientes avec un minimum de 4 jours et un maximum de 9 jours, nos résultats correspondent aux résultats de l'étude d'E. Vigarios 2014.

Cette affection a mis 16 jours pour régresser chez 87,87 % des patientes, alors que 13% ont mis entre 7 et 21 jours.

La moitié des mucites observées étaient liées à la chimiothérapie 50%, beaucoup moins avec les autres thérapies à savoir thérapie ciblée 3,03 % et aucun cas avec l'hormonothérapie. 45,45% des mucites sont liées aux thérapies combinées (chimiothérapie-thérapie ciblée 63,33% et chimiothérapie-Bisphosphonate 13,33%) et ceci est expliqué par le fait que la mucite soit l'effet secondaire habituel avec la chimiothérapie.

Les mucites ont été observées dans différentes tranches d'âge, mais beaucoup plus chez les sujets âgés (60,34%) et moins chez les sujets jeunes (39,66%), même la sévérité des mucites est beaucoup plus importante chez les sujets âgés ce qui nous fait penser que l'âge avancé favorise le développement des mucites. L'état buccal de ces patientes est également un élément important, 72. 72% des mucites sont observées chez des sujets dont l'état bucco-dentaire initial est mauvais, en raison de l'absence de remise en état de la cavité buccale avant

le début du traitement antinéoplasique. Ces mucites peuvent entraîner des difficultés à s'alimenter et dégrader l'état nutritionnel du patient (mucite de grade 4 observée chez l'une des patientes de notre série).

Les patientes qui développent une mucite buccale au cours du premier cycle de traitement auraient un risque plus élevé de récurrence au cours du second cycle selon les observations qu'on a établies au cours du suivi de nos patientes. La mucite observée chez les patients sous thérapies ciblées est différente de la mucite observée chez les patients sous chimiothérapie. Les lésions érythémateuses de la muqueuse sont beaucoup plus nombreuses, parfois ulcérées ou hémorragiques alors que les lésions ulcérées sont beaucoup plus fréquentes pendant la chimiothérapie.

Quel que soit le traitement anticancéreux mis en place, l'apparition de la mucite peut être atténuée par des mesures générales de prévention : au cours de notre étude ont assuré aux patientes une éducation sur les mesures d'hygiène bucco-dentaires et on insistait sur les moyens préventifs tels que : une bonne hygiène bucco-dentaire et une alimentation adaptée, un bon nettoyage des appareils orthodontiques et des prothèses, prescription de bains de bouche à base d'antiseptique

En fait, la plupart des mucites sont survenues chez des patientes ayant la bouche sèche 81,81%, on peut donc conclure qu'il existe une relation étroite entre la xérostomie induite par le traitement et la survenue de mucites, d'où l'importance de rester bien hydraté (au moins 2 litres par jour), en concluant que la sécheresse favorise et aggrave les mucites.

La prise en charge thérapeutique de la mucite reposait sur l'enseignement de bonnes méthodes d'hygiène buccale suivies d'un rinçage avec un bain de bouche à la chlorhexidine sans alcool à 0,2% et au sérum bicarbonate à 1,4% et parfois d'antifongiques en cas de suspicion de surinfection fongique.

La candidose est une infection opportuniste courante causée par le *Candida albicans*, Il a toujours été présent sur les muqueuses, la peau et dans l'intestin. Lorsqu'il y a un déséquilibre immunitaire (en cas de traitement antinéoplasique), il prolifère et devient pathogène en libérant des toxines. On parle alors de "candidose". Celle-ci se manifeste par des taches molles, blanc crème, associées ou non à une atteinte érythémateuse. Ces atteintes peuvent être asymptomatiques, mais chez certains patients, des modifications sensorielles buccales non spécifiques ont été observées, telles que des brûlures, des picotements, un goût métallique ou

désagréable dans la bouche, La candidose est révélée chez 16,66% des cas dans notre étude, alors que dans l'étude d'EYIMI ABESSOLO F, 2014, elle est de 5,25% seulement. Cette différence peut être interprétée par une mauvaise hygiène buccale retrouvée chez 67,33% de la population étudiée.

Les candidoses étaient plus observées chez les patientes sous chimiothérapie (60%) et touchaient beaucoup plus les patients âgés avec un âge moyen de près de 56,20 ans, avec un minimum de 41ans ; et maximum de 85ans. 92% des candidoses ont été observées chez des sujets dont l'état buccal avant le début du traitement était mauvais.

8% des cas de candidose ont été observés chez des sujets ayant un bon état buccal, ceci peut être due à la sévérité du traitement, aux faites que certaines patientes ne retiraient jamais leur prothèse dentaire et aussi à l'état général altéré pour certaines.

Comme pour les mucites, la plupart des candidoses sont survenues chez des femmes présentant une xérostomie 76%, ce qui nous amène à penser que la réduction du flux salivaire augmente le risque de développer une candidose, et que l'hydratation fait partie de la prévention de cette complication.

Le traitement de la candidose consiste à améliorer l'hygiène buccale, éviter le port permanent de prothèses dentaires et à utiliser des antifongiques, et parfois des solutions bicarbonatées.

Parmi nos 150 malades, 12% ont développé une langue géographique, c'est-à-dire des zones de la langue dépaillées, ce qui conduit à un aspect caractéristique de rougeurs cerclées de bordures blanchâtres, faisant évoquer une « carte de géographie ». Les rougeurs sont dites migratrices c'est-à-dire elles peuvent disparaître, puis apparaître à d'autres endroits de la langue. La langue géographique peut être indolore ou sensible, en fonction des patients. Dans notre étude 38.88% des langues géographiques sont observées chez les patientes sous thérapie ciblée plus particulièrement sous Trastuzumab qui est un anticorps monoclonal humanisé recombinant de classe IgG1 dirigé contre le récepteur du facteur de croissance épidermique humain (HER2). 27.77% des cas concerne la chimiothérapie et aucun cas ne concerne l'hormonothérapie et les bisphosphonates. Selon l'étude, la langue géographique a été observé chez les patientes âgées entre 32 ans et 52 ans (avec une moyenne de 44.44ans) ; au contraire des pathologies précédentes, la langue géographiques était observée beaucoup plus chez les patientes dont l'état bucco-dentaire est bon (66,66%) mais notre échantillon est

tellement petit qu'on ne peut établir la liaison entre l'état buccal et la survenue de la langue géographique ; cette dernière n'a pas de traitement particulier, et dans la grande majorité des cas l'abstention thérapeutique est de règle.

Dans la population étudiée 50% ont développé des troubles de la salivation, définis comme un état de sécheresse de la cavité buccale et des lèvres subjectivement ressenti par le patient et une pâleur clinique des muqueuses, traduisant une atteinte directe ou indirecte des glandes salivaires et se manifestant soit par une diminution du flux salivaire soit par une asialie. La salive joue un rôle déterminant dans la physiologie de la cavité buccale, elle est le résultat d'un processus sécrétoire complexe, issu d'un ensemble de glandes exocrines. L'homme possède trois paires de glandes salivaires principales ; ainsi que de nombreuses glandes salivaires accessoires (ou mineures), qui sécrètent presque toutes du mucus et sont disséminées dans les muqueuses de la cavité buccale (lèvres, langue, palais postérieur, intérieur des joues) et de l'oropharynx.

La salive est composée principalement d'eau et de matières organiques et inorganiques. Les éléments organiques jouent un rôle important dans la digestion. Ils ont également un rôle protecteur antibactérien pour les tissus mous, le parodonte et les muqueuses, ainsi que pour les dents, ce qui explique que l'on ait observé que la plupart des mucites et des candidoses surviennent chez des patients qui salivent peu ou pas, et que la xérostomie ait été classée comme un facteur aggravant. Les composés inorganiques jouent un rôle considérable dans le maintien de l'intégrité de l'émail des dents. Ils constituent une barrière essentielle contre l'attaque des caries, en complément des composants organiques, ce qui explique la fréquence des caries chez les patients xérostomiques.

La cause majeure de la xérostomie chez nos patientes était l'hyposialie (89.33%) et seulement 10.66% de cas sont due aux asialies, cette xérostomie était observé chez les patientes bénéficiaires de tout type de traitement à l'exception de l'hormonothérapie seule, 45.33% des cas concerne la chimiothérapie, 9.33% la thérapie ciblée et 1.33% des bisphosphonates, les associations des différentes thérapies représentent 44% des cas.

Cette atteinte est observée chez toutes les catégories d'âges, la moyenne d'âge est de 55,65 ans, avec un minimum de 25ans, et maximum de 85ans et donc l'âge n'est pas un facteur favorisant mais on a remarqué que les formes sévères de xérostomie sont plus importantes

chez les femmes âgées. Théoriquement les personnes âgées de plus de 65 ans sont plus touchées par la xérostomie

66,66% des cas de xérostomie sont observées sur une bouche en mauvais état bucco-dentaire et 33,33% chez les patientes en bon état bucco-dentaire.

Cette pathologie était beaucoup plus retrouvée chez les patientes diabétiques en raison que la xérostomie est majorée par les antécédents médicaux (diabète...) selon la littérature, le meilleur traitement est de bien s'hydrater et de stimuler la production salivaire par des sialagogues.

En effets, pendant l'étude on a observée d'autre pathologies et manifestations, une grande partie des patientes qui n'ont pas bénéficiées d'une mise en état bucco-dentaire ont développé des infections buccodentaires (sous forme d'abcès et même cellulites) et des infections virales (herpes ++) ce qui nous a obligés de les orienter vers le servie de pathologie et chirurgie buccale pour une éventuelle prise en charge.

Aucun cas d'ostéonécrose sous Bisphosphonate n'a été observé dans notre échantillon, ceci est due à la bonne collaboration entre oncologues et dentistes, et la remise en état bucco-dentaire de ces patientes avant l'instauration du traitement par Bisphosphonate.

Points Fort de l'étude :

- Taille échantillonnage 150 patientes.
- La première étude faite au niveau régional.
- L'étude inclue tous les traitements antinéoplasiques, chimiothérapie, thérapie ciblée, anti-résorptifs osseux et hormonothérapie

Points faibles de l'étude :

- Echantillon hétérogène (nouvelles patientes et anciennes patientes).
- La prise en charge des patientes n'a pas été effectuée (situation sanitaire actuelle liée à la pandémie Covid19)
- Période d'étude limitée.

Conclusion

Au terme de cette étude, il ressort qu'actuellement, dans la lutte contre le cancer, l'arsenal thérapeutique est de plus en plus large et varié. Malgré une meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques en cancérologie et donc le développement de traitements anticancéreux plus ciblés et efficaces, certains de leurs effets secondaires, notamment au niveau de la cavité buccale, restent inévitables. Mais le contrôle de leur sévérité est possible.

A travers ce travail, nous avons pu constater que les traitements antinéoplasiques induisent de nombreuses affections buccales. Les principales complications rencontrées sont les mucites, les xérostomies et les candidoses. Les facteurs favorisant de ces derniers sont : l'âge, un mauvais état buccodentaire avant le début du traitement anti néoplasique ainsi que la xérostomie, quant à l'évolution de ces pathologies bucco-dentaires, ces dernières peuvent être réversibles avec une rémission complète à l'arrêt de la thérapie anti néoplasique ou irréversible, persistent même après arrêt du traitement anti cancer.

Celles-ci peuvent être graves et entravaient le déroulement du traitement antinéoplasique, qui nécessite une prise en charge avant, pendant et après le traitement, afin de préserver le bien-être et la qualité de vie du patient. Notre rôle de médecin-dentiste ne s'arrête pas au diagnostic, au traitement ou à l'orientation du patient, mais aussi à la prévention de ces pathologies par des conseils et l'éducation à l'hygiène de vie.

Le traitement et la prévention des pathologies bucco-dentaires d'un patient sous traitement antinéoplasique nécessitent une approche multidisciplinaire avec tous les acteurs de santé (oncologue, radiothérapeute, chirurgien, etc.).

Le dentiste fait partie intégrante de l'équipe en charge des patients atteints de cancer, et son rôle est de prévenir et de détecter ces maladies à un stade précoce, de préparer les patients au traitement antinéoplasique, et de gérer les séquelles et les complications au niveau de la cavité buccale.

Annexe -1-

Les Cas Cliniques

→ Cas Clinique 01 :

Il s'agit de la patiente M, L, atteinte du cancer d'ovaire gauche sous chimiothérapie en 1^{ère} ligne.

les molécules : TXL + CRBP.

Pathologie constatée : langue géographique.



Figure 57 : photolors de la première consultation.



Figure 58 : photo lors de la deuxième consultation.

→ Cas clinique 02 :

Il s'agit de la patiente E, L âgée de 55 ans, atteinte d'un cancer de sein côté droit depuis 2 ans et pour lequel elle a reçu une chimiothérapie et une thérapie ciblée.

La patiente suit une thérapie ciblée adjuvante au Trastuzumab ; elle a des antécédents d'épilepsie depuis l'âge de 26 ans, traitée par phénobarbital (Gardenenal 500 mg/j).

L'examen exo oral était sans particularité.

L'examen endobuccal a révélé une hygiène insuffisante, une mauvaise haleine, une mucite linguale de grade 2 et une parodontite chronique généralisée avec récession gingivale.

L'examen dentaire a révélé une mobilité de la 44, un indice CAO : 5 ; avec des colorations dentaires (taches noires).



Figure 59 : Etat buccodentaire initiale de la patiente.

✚ Conduit à tenir :

- La première séance :
 - Motivation à l'hygiène buccodentaire enseignement de la technique de brossage avec prescription d'un BDB bicarbonaté.
 - Fiche de renseignement à remplir par le médecin traitant
 - Une exploration biologique FNS
 - Orientation vers notre service de parodontologie pour une prise en charge
 - Un panoramique dentaire a été demandé
- La deuxième séance :

Notre encadreur en service d'oncologie a nous a informées par le biais de la fiche de renseignement (la figure en de sous) que la patiente présente un risque syncopal. L'indication de détartrage et surfaçage radiculaire a été posée.

MINISTERE DE LA SANTE DE LA POPULATION ET DE LA REFORME HOSPITALIERE
CENTRE HOSPITALO-UNIVERSITAIRE DE BLIDA
Service de Médecine et Chirurgie Dentaire
Chef de service : Meddah / S

Dr A. SADAOU
Méd. Bucco-Dentaire
et Parodontologie

FICHE DE RENSEIGNEMENTS MEDICAUX

Nom : EL Prénom : Age : 53 ans Sex : F

Maladies générales : Épilepsie sous Gardenal depuis l'âge de 16 ans

Opérées : oui / non

Type d'intervention chirurgicale : Mastectomie

Traitements médicaux en cours (produit et posologie) : Gardenal 50 mg +
Tegretol 400 mg pour l'épilepsie
Trastuzumab en adjuvant pour le néoplasme mammaire.

Etat général actuel : Stable Instable

Les risques :

1. Infectieux	oui <input type="checkbox"/>	non <input checked="" type="checkbox"/>
2. Hémostatique	oui <input type="checkbox"/>	non <input checked="" type="checkbox"/>
3. Syncopal et vaso-vagal	oui <input checked="" type="checkbox"/>	non <input type="checkbox"/>
4. Allergique	oui <input type="checkbox"/>	non <input checked="" type="checkbox"/>

Bilan biologique récent :

Remarques

Dr [Signature] Le 26/01/21

Figure 60 : Fiche de renseignement.

Après avoir préparé la patiente psychologiquement ; On a entamé notre acte de détartrage avec des précautions qu'on a suivi pour la gestion de stress :

- Eviter le curetage traumatisant.
- La gestion de la douleur et de la lumière (scialytique) et des bruits (turbines ; contre angle) pour éviter tout stimulus épiléptogène.
- Laisser un temps de récupération pour la patiente pendant la séance
- Programmer des séances matinales ; courte et espacé.

✚ En fin de la séance on a obtenu le résultat suivant :



Figures 61 : état buccodentaire de la patiente après la première séance de détartrage.

✚ En fin de la 3ème séance (détartrage et surfaçage radiculaire) on a obtenu le résultat suivant :

- Une rémission de la mucite linguale
- Diminution de l'inflammation gingivale
- Persistance des débris de tartre



Figure62 : vue vestibulaire et linguale de l'État buccodentaire après la 2ème séance de détartrage et surfaçage radiculaire.

✚ En fin de la 3ème séance on a obtenu le résultat suivant :

- Rémission des mucites
- Arrêt des saignements gingivaux
- Réductions des profondeurs des poches

- Cicatrisation gingivale et osseuse
- Amélioration de l'état des gencives
- Satisfactions de la patiente par le résultat obtenu



Figure63 : photos prise après la séance de polissage.

Annexe -2-

Université Blida 1 Saad Dahleb EHS en LCC Blida Franzt Fanon
 Faculté de médecine Service : - Oncologie médicale
 Département de médecine dentaire - Pathologie/ chirurgie buccale

Fiche d'observation clinique

Interne : Fiche N° : N° du dossier Onco :

Nom : **Prénom :**
Age : **Profession :** Niveau d'instruction : Illétrée primaire moyenne secondaire universitaire
 Alimentation équilibrée non équilibrée
 Antécédents médicaux :
 Antécédents médicamenteux :
 Consommation du tabac oui non paquet/année ;
 Sevré oui non Depuis :
 Consommation du tabac à chiquée oui non (duré :) Sevré oui non depuis :
 Consommation d'alcool oui non (duré :)
 sevré oui non depuis :
 Prise de contraception orale oui non (duré :)
 Date du diagnostic du cancer :
 Cancer primitif : classification T N M Stade :
 Radiothérapie ORL : oui non si oui volume cible :
 date : du au Dose en Grey :
 Modalité du TRT antinéoplasique : néo-adj adj 1^{ère} ligne 2^{ème} ligne Type du TRT : CHT thérapie ciblée hormono Acide zolétronique
 Molécule1 : Dose : mg/j

Molécule2 : Dose : mg/j
 Molécule 3 : Dose : mg/j
 Molécule 4 : Dose : mg/j
 Nombre de cures reçu avant l'inclusion :
 protocole1 : modalité : nombre de cycle :
 protocole2 : Modalité : nombre de cycle :
 protocole2 : Modalité : nombre de cycle :

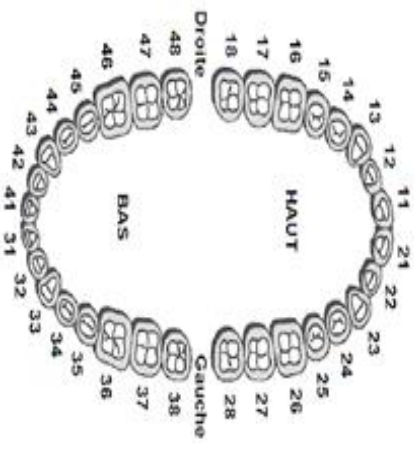
Mise en état bucco-dentaire avant la 1ere séance Oui non
Examen du screening

Examen de l'état général :
 Poids : Kg Taille : m
 L'état général : PS 0 1 2 3 4

Examen exo buccal
 Symétrie du visage symétrique asymétrique
 Chaines ganglionnaires (ADP) présentes absentes
 Ouverture buccale douloureuse non douloureuse déviée Douleur articulaire oui non douleur musculaire oui non

Examen endo buccal
 Hygiène bucco-dentaire :
 Bonne moyenne mauvaise
 Halitose oui non
 Brossage oui non
 Fréquence :

Examen Dentaire



Indice CAO = ... C (...) A (...) O (...)

Migration dentaire oui non

Coloration dentaire : oui non {.....}

Occlusion dentaire perturbée non perturbée

Examen parodontal

Gencive saine pathologique Type de pathologie :
.....

Présence du tartre oui non

Mobilité dentaire oui non

Saignement oui non

Os alvéolaire résorbé non résorbé Degré de résorption importante

non importante

localisée généralisée

Secteur :

Exposition osseuse oui non {.....}

Plaie gingivale / muqueuse oui non {.....}

Examen de muqueuse

Palais : sain pathologique {.....}

Langue sain pathologique {.....}

Muqueuse jugale saine pathologique {.....}

Plancher buccal sain pathologique douloureux {.....}

Les lèvres sain pathologiques {.....}

Les ongles sains pathologiques {.....}

Examen des fonctions

Mastication saine pathologique {.....}

Déglutition saine pathologique {.....}

Respiration buccale nasale {.....}

Pharynx sain Pathologique {.....}

Examen des glandes salivaires

Glande parotide douloureuse non douloureuse

Glande sub mandibulaire douloureuse non douloureuse

Type de salive

Lithase salivaire oui non {.....}

Canaux salivaire :

Examen de contrôle sous TRT antinéoplasique

Date : Interne : N° Fiche :

<p>Nom : Prénom : Modalité du TRT antinéoplasique : néo-adj <input type="checkbox"/> adj <input type="checkbox"/> 1^{ère} ligne <input type="checkbox"/> 2^{ème} ligne <input type="checkbox"/> Type du TRT : C-FT <input type="checkbox"/> thérapie ciblée <input type="checkbox"/> hormonal <input type="checkbox"/> Acide zolédronique <input type="checkbox"/></p> <p>Molécule 1 : Dose : mg/j</p> <p>Molécule 2 : Dose : mg/j</p> <p>Molécule 3 : Dose : mg/j</p> <p>Molécule 4 : Dose : mg/j</p> <p>Molécule 5 : Dose : mg/j</p> <p>Cycle N° :</p> <p>Etat général : PS 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> poids :</p> <p>Signes fonctionnels :</p> <p>Pathologie constatée :</p>	<p>Bilan biologique : Hb : plaquettes :</p> <p>FNS : GB :</p> <p>Albuminémie :</p> <p>Examen radiologique : oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> si oui lequel :</p> <p>CAT : extraction <input type="checkbox"/> soins <input type="checkbox"/> TRT médical <input type="checkbox"/> autre préciser :</p> <p>Prescription : oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> si oui préciser :</p> <p>Durée d'évolution (jours) :</p> <p>Evolution : rémission <input type="checkbox"/> réponse partielle <input type="checkbox"/> stable <input type="checkbox"/> compliqué <input type="checkbox"/></p> <p>Retentissement sur la cure (antineoplasique) : cure reportée oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/></p>
--	---

Figure 64 : Les fiches Cliniques et de Contrôles utilisés pour examiner les patients et enregistrer les informations.

Référence

1. Goldberg M. Histologie de la muqueuse buccale. EMC - Med Buccale. 2016;(28-090-E-10
2. Histology.medicine.umich.edu. Oral Cavity | histology [Internet]. 2017 [cited 2017 Jan 7].
3. Sobotta J, Welsch U. Précis d'histologie : cytologie, histologie, anatomie microscopique. Paris: Lavoisier; 2004. 592 p.
4. <https://cancer.ooreka.fr/astuce/voir/531791/neoplasie>
5. *Dictionnaire de Médecine Flammarion.*
6. <https://www.cancer.be/le-cancer/comment-se-forme-une-tumeur#:~:text=Les%20cellules%20canc%C3%A9reuses%20s'insinuent,les%20utilisent%20%C3%A0%20leur%20avantage.>
7. <https://sante.journaldesfemmes.fr/fiches-maladies/2691711-metastase-cancer-metastatique-definition-symptomes-diagnostic-traitement-pronostic-survie/>
8. Le site : <https://sante.journaldesfemmes.fr/>
9. Charles Janeway, Kenneth Murphy, Paul Travers et MarkWalport (en), *Immunobiologie*, 3^e édition, traduction de Pierre L. Masson, éditions De Boeck, 2009.
10. Le site : <https://www.roche.fr/fr/pharma/cancer/immunotherapie/systeme-immunitaire-cancer.html>
11. ray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*, in press. The online GLOBOCAN 2018 database is accessible at <http://gco.iarc.fr/>, as part of IARC's Global Cancer Observatory.
12. Le Service d'Epidémiologie et de Médecine Préventive (CHU Blida, Algérie)
https://mail.google.com/mail/u/0?ui=2&ik=6be76464d3&attid=0.1&permmsgid=msg-f:1697650474331790555&th=178f441ca351dcdb&view=att&disp=safe&realattid=fc3f21652d9dbbac_0.1
13. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/12-algeria-fact-sheets.pdf>
14. Le site : <https://www.fondation-arc.org/cancer/facteurs-risque-cancer>
15. Le site : <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Facteurs-de-risque/Predispositions-genetiques>
16. Mon parcours de chirurgien oncologue (pp. 17-30) André Robidoux
17. Cancers et environnement : impact de l'environnement sur le développement des cancers digestifs EnamSobkengGoufack
18. <https://www.fondation-arc.org/cancer/facteurs-risque-cancer>
19. Le site : <https://training.seer.cancer.gov/disease/categories/classification.html>
20. Carcinoma (pp. 249-260) Alan C Paterson, Leandra Cronjé From: *Molecular Medicine for Clinicians*, Wits University Press (2009)
21. SARCOMAS UTERINOS (pp. 917-926) Mauricio Cuello F. From: *Ginecología general y salud de la mujer*, Ediciones UC (2017)
22. <https://fqc.qc.ca/fr/information/le-cancer/classification-cancer>
23. - cancérologie fondamentale. Roger la cave ; christian- jacques larsen ; jacques Robert. Editions JohnlibryEurotext-paris- 2005

24. Denoix, PF - « Enquête permanent dans les centres anticancéreux » BULL INST NAT HYG 1946. 1:70
25. Novara G.Ficarra V.Antonelli A.et al. Validation of the 2009 TNM version in a large multi-institutional cohort of patients treated for renal cell carcinoma: are further improvements needed?.*EurUrol.* 2010; 58: 588-595
26. Le site de la fondation québécoise du cancer : <https://fqc.qc.ca/fr/information/le-cancer/classification-cancer>
27. 47^e congrès de l'*American Society of Clinical Oncology* (ASCO), Chicago, 3-7 juin 2011
28. Manuel Merck, 4^e édition
29. Le site : <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Chirurgie/Types-et-objectif>
30. La cure du cancer du sein à travers les siècles (pp. 83-114) André Robidoux From: Les raisons d'espérer: Ce que la recherche nous apprend sur le cancer du sein, Presses de l'Université de Montréal (2013)
31. <https://www.e-cancer.fr/Dictionnaire/C/chimiotherapie>
32. (Chauvergne J;Herni B la chimiothérapie anticancéreuse 1979)
33. <https://www.em-consulte.com/article/965445/les-antimetabolites>
34. <https://www.sllcanada.org/traitement/types-de-traitement/chimiotherapie-et-autres-pharmacotherapies/types-de-pharmacotherapies>
35. https://fr.wikipedia.org/wiki/Agent_alkylant_antin%C3%A9oplasique
36. <https://www.cancer.be/le-cancer/jeunes-et-cancer/les-traitements/la-chimioth-rapie>
37. <https://www.roche.fr/fr/patients/info-patients-cancer/traitement-cancer/traitement-chimiotherapie/chimiotherapie-orale.html#:~:text=Le%20plus%20souvent%2C%20un%20traitement,le%20biais%20d'un%20cath%C3%A9ter.>
38. <https://www.roche.fr/fr/patients/info-patients-cancer/traitement-cancer/traitement-chimiotherapie/chimiotherapie-orale.html#:~:text=Le%20plus%20souvent%2C%20un%20traitement,le%20biais%20d'un%20cath%C3%A9ter.>
39. <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Chimiotherapie/Administration-de-la-chimiotherapie>
40. <https://lecancer.fr/dossiers/le-traitement-du-cancer/comment-traite-ton-un-cancer/les-voies-dadministration-de-la-chimiotherapie/>
41. <https://www.cancer.be/le-cancer/jeunes-et-cancer/les-traitements/la-chimioth-rapie#:~:text=La%20chimioth%C3%A9rapie%20curative%20peut%20gu%C3%A9rir,peut%20aussi%20induire%20une%20r%C3%A9mission.>
42. <https://www.arcagy.org/infocancer/traitement-du-cancer/traitements-systemiques/chimiotherapie/les-bases-theoriques.html/>

43. L.Vedrine ,S.Lemoulec ,C.Chargari, T.Fagot, O.Bauduceau La chimiothérapie des cancers de la cavité orale [EMC] ;2007.elsevier masson SAS 22-065-F-10 p4
44. Oncologie médicale (prise en charge du cancer).2003 p289
45. <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-pancreas/Chimiotherapie/Comment-se-deroule-la-chimiotherapie-en-pratique>
46. <https://www.roche.fr/fr/patients/info-patients-cancer/traitement-cancer/traitement-chimiotherapie/chimiotherapie-definition.html>
47. <https://www.cancer.be/les-cancers/traitements/chimioth-rapie>
48. <https://www.arcagy.org/infocancer/traitement-du-cancer/traitements-systemiques/chimiotherapie/la-mise-en-oeuvre.html/>
49. <http://www.cac-mougins.com/la-seance-de-chimiotherapie/#:~:text=Combien%20de%20s%C3%A9ances%2C%20combien%20de,jour%20tout%20les%20%20semaines.>
50. <https://www.e-cancer.fr/Dictionnaire/H/hormonotherapie#:~:text=Traitement%20du%20cancer%20qui%20vise,est%20activ%C3%A9e%20par%20une%20hormone>
51. <https://mon-cancer.com/mon-hormonotherapie/>
52. <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Hormonotherapie>
53. <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/hormonotherapies-anticancereuses-les-points-essentiels>
54. Section sur l'hormonothérapie dans le cancer du sein, <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Hormonotherapie>, consulté le 19/07/2019 +
55. <https://mon-cancer.com/mon-hormonotherapie/>
56. <https://www.fondation-arc.org/traitements-soins-cancer/therapies-ciblees/quest-ce-quune-therapie-ciblee>
Dossier réalisé avec le concours du Docteur Thomas Bachelot, médecin et chercheur au Centre Léon Bérard (Lyon).
57. https://www.chuliege.be/jcms/c2_17434342/fr/institut-de-cancerologie-arsene-burny/quelques-mots-sur-les-therapies-ciblees
58. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL, Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER2/neu oncogene [archive], Science, 1987;235:177-82
59. en) Hudis CA, Trastuzumab — Mechanism of Action and Use in Clinical Practice [archive], N Eng J Med, 2007;357:39-51

60. https://www.chuliege.be/jcms/c2_17434342/fr/institut-de-cancerologie-arsene-burny/quelques-mots-sur-les-therapies-ciblees
61. <https://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/diagnosis-and-treatment/chemotherapy-and-other-drug-therapies/targeted-therapy/?region=qc>
62. https://www.e-cancer.fr/content/download/161178/2059222/file/Les-therapies-ciblees-dans-le-traitement-du-cancer-en-2015_2016.pdf P18
63. https://www.rochepro.be/content/dam/hcp-portals/belgium/documents/products/oncology-herceptin/VIVIO_HER2-positieve_borstkanker_FR.pdf p34
64. <https://www.em-consulte.com/article/286751/article/linteret-des-therapies-ciblees-chez-le-patient-att>
65. Galon *et al.*, *Science*, vol. 313, pages 1960-1964, 2006
66. <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Melanome-de-la-peau/Traitements-medicamenteux/L-immunotherapie>
67. <https://www.arcagy.org/infocancer/traitement-du-cancer/traitements-systemiques/immunotherapie/peu-ou-pas-specifique.html/>
68. Gong J, Chehrazi-Raffle A, Reddi S, Salgia R (January 2018). "Development of PD-1 and PD-L1 inhibitors as a form of cancer immunotherapy: a comprehensive review of registration trials and future considerations". *Journal for Immunotherapy of Cancer*. 6 (1): 8. doi:10.1186/s40425-018-0316-z. PMC 5778665. PMID 29357948
69. *Rapport de l'INCa « Les immunothérapies spécifiques dans le traitement des cancers » – juin 2018*
70. Syn NL, Teng MW, Mok TS, Soo RA (December 2017). "De-novo and acquired resistance to immune checkpoint targeting". *The Lancet. Oncology*. 18 (12): e731–e741. doi:10.1016/s1470-2045(17)30607-1. PMID 29208439.
71. <https://www.rose-up.fr/magazine/immunotherapie-pd1-pdl1-cancer/>
72. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma [archive], *N Engl J Med*, 2010;363:711-723
73. Étude menée par l'Institut Curie, en collaboration avec l'INSERM et Gustave Roussy, et publiée dans *JCO PrecisionOncology* en 2019
74. <https://www.roche.fr/fr/pharma/cancer/immunotherapie/systeme-immunitaire-cancer.html>
75. Source EMA/ANSM. Traitement INCa 2015
76. Bulletin du Cancer Volume 97, Numéro 8, 937-49, août 2010, Synthèse.
77. <https://palli-science.com/content/les-biphosphonates-et-mecanisme-daction>

78. [https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12136223/#:~:text=Bisphosphonates%20\(BPs\)%20are%20pote nt%20inhibitors,which%20will%20further%20stimulate%20cancer](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12136223/#:~:text=Bisphosphonates%20(BPs)%20are%20pote nt%20inhibitors,which%20will%20further%20stimulate%20cancer)
79. <http://lenouveaucancerologue.com/wp-content/uploads/2018/07/Os-et-cancer-progr%C3%A8s-r%C3%A9cents-.pdf>
80. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19239825/>
81. . Lipton A, Fizazi K, Alison T, Stopeck et al. Superiority of denosumab to zoledronic acid for prevention of skeletal-related events: A combined analysis of 3 pivotal, randomised, phase 3 trials. *Eur J Cancer*. 2012.
82. (Association francophone des soins oncologiques 11 décembre 2015 Référentiels interrégionaux en soins oncologiques de support)
83. (Sibaud V et al. Toxicité endobuccale des thérapies ciblées anticancéreuses. *Annales de dermatologie et de vénéréologie*. 2014;141:354-63.)
84. Khouri S, Kotliroff A, Lishner M, Amital H. Imatinib-induced agranulocytosis in a patient with chronic myelogenous leukemia in remission. *Isr Med Assoc J* 2008;10:320-1.
85. Grunberg SM, Deuson RR, Mavros P, Geling O, Hansen M, Cruciani G, et al. Incidence of chemotherapy-induced nausea and emesis after modern antiemetics. *Cancer*. 2004;100:2261-8.
86. Hueso L, Sanmartín O, Nagore E, Botella-Estrada R, Requena C, Llombart B, et al. Chemotherapy-induced acral erythema: a clinical and histopathologic study of 44 cases. *Actas Dermosifiliogr*. 2008;99:281-90.
87. Chen ZI, Ai DI. Cardiotoxicity associated with targeted cancer therapies. *Mol Clin Oncol* 2016;4:675-81.
88. Bui N, Wong-Sefidan I. Reactivation of hepatitis B virus after withdrawal of erlotinib. *CurrOncol*2015;22:430-2.
89. Sioka C, Kyritsis AP. Central and peripheral nervous system toxicity of common chemotherapeutic agents. *Cancer Chemother Pharmacol*2009;63:761-7.
90. *Cancer Treatment Reviews* Volume 40, Issue 7, August 2014, Pages 883-891.
91. Published in 2017 – *Ann Oncol* (2017) 28 (suppl 4): iv119–iv142. Authors: *J. Haanen, F. Carbone, C. Robert, K. Kerr, S. Peters, J. Larkin and K. Jordan*.
92. *The Cancer Chemotherapy Handbook* (6th edition) DS Fischer and others Mosby, 2003.
93. *Principles and practice of oncology* (8th edition) VT De Vita, S Hellman and SA Rosenberg Lippincott, Williams and Wilkins, 2008.
94. Management of Aromatase Inhibitor-Associated Bone Loss (AIBL) in postmenopausal women with hormone sensitive breast cancer: Joint position statement of the IOF, CABS, ECTS, IEG, ESCEO IMS, and SIOG P P and others, *Journal of Bone Oncology*, 2017. Volume 7 .
95. Cancer treatment-related bone loss: a review and synthesis of the literature. *Khan MN, Khan AACurrOncol*. 2008 Jan; 15(Suppl 1):S30-40.)
96. Side effects of drugs for osteoporosis and metastatic bone disease ; Michael KriegbaumSkjødt Morten Frost Bo Abrahamsen .First published: 07 September 2018
97. Reports of esophageal cancer with oral bisphosphonate use. *Wysowski DKN Engl J Med*. 2009 Jan 1; 360(1):89-90.

98. Odvina CV, Zerwekh JE, Rao DS, Maalouf N, Gottschalk FA, Pak CY. Severely suppressed bone turnover: a potential complication of alendronate therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 ;90(3):1294-1301 Epub 2004 Dec 14
99. oral mucositis Stephen t Sonis 2012 .
100. Raber-Durlacher JE, Elad S, Barasch A. Oral mucositis. *Oral On-col.* 2010;46:452-6 .
101. Keefe DM, Schubert MM, Elting LS, Sonis ST, Epstein JB, Raber-Durlacher JE, et al. Updated clinical practice guidelines for the prevention and treatment of mucositis. *Cancer.* 2007;109(5):820–31.
102. Sonis ST. A biological approach to mucositis. *J Support Oncol.* 2004;2(1):21–32. discussion 5–6. Sonis ST. *Oral Mucositis.* Springer Healthcare; 2012.)
103. A biological approach to mucositis. *Sonis ST J Support Oncol.* 2004 Jan-Feb; 2(1):21-32; discussion 35-6
104. Jose-Louis P, Andres A, Philippe N. Mucositis: its occurrence, consequences, and treatment in the oncology setting. *Oncologist* 1998;3(6):446–451.
105. Lustberg M. Management of neutropenia in cancer patients. *Clin Adv Hematol Oncol* 2012;10(12):825–826. 18.
106. Argilés JM. Cancer-associated malnutrition. *Eur J Oncol Nurs* 2005;9(Suppl 2):S39–S50. DOI: 10.1016/j.ejon.2005.09.006.
107. Jensen S, Pedersen A, Reibel J, et al. Xerostomia and hypofunction of the salivary glands in cancer therapy. *Support Care Cancer* 2003;11(4):207–225. DOI: 10.1007/s00520-002-0407-7.
108. - Prevention and treatment of oral mucositis following cancer chemotherapy.
109. *Wilkes JDSemin Oncol.* 1998 Oct; 25(5):538-51.
110. - A randomized clinical trial of two different durations of oral cryotherapy for prevention of 5-fluorouracil-related stomatitis. *Rocke LK, Loprinzi CL, Lee JK, Kunselman SJ, Iverson RK, Finck G, Lifsey D, Glaw KC, Stevens BA, Hatfield AK Cancer.* 1993 Oct 1; 72(7):2234-8.
111. Interventions for treating oral mucositis for patients with cancer receiving treatment. *Worthington HV, Clarkson JE, Eden OBCochrane Database Syst Rev.* 2002; (1):CD001973.
112. Randomized trial of a chlorhexidine mouthwash for alleviation of radiation-induced mucositis. *Foote RL, Loprinzi CL, Frank AR, O'Fallon JR, Gulavita S, Tewfik HH, Ryan MA, Earle JM, Novotny P J Clin Oncol.* 1994 Dec; 12(12):2630-3.
113. - Prevention and treatment of oral mucositis following cancer chemotherapy. *Wilkes JDSemin Oncol.* 1998 Oct; 25(5):538-51
114. Jensen SB, Mouridsen HT, Bergmann OJ, Reibel J, Brüner N, Nauntofte B. Oral mucosal lesions, microbial changes, and taste disturbances induced by adjuvant chemotherapy in breast cancer patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2008;106:217-26
115. Martori, E., Ayuso-Montero, R., Martinez-Gomis, J., Vinas, M., and Peraire, M. (2014). Risk factors for denture-related oral mucosal lesions in a geriatric population. *J. Prosthet. Dent.* 111, 273–279. doi: 10.1016/j.prosdent.2013.07.015
116. Jainkittivong, A., Kuvatanasuchati, J., Pipattanagovit, P., and Sinheng, W. (2007). *Candida* in oral lichen planus patients undergoing topical steroid therapy. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.* 104, 61–66. doi: 10.1016/j.tripleo.2006.10.024
117. Barnett, J. A. (2008). A history of research on yeasts 12: medical yeasts part 1, *Candida albicans.* *Yeast* 25, 385–417. doi: 10.1002/yea.1595
118. Martins, N., Ferreira, I. C., Barros, L., Silva, S., and Henriques, M. (2014). Candidiasis: predisposing factors, prevention, diagnosis and alternative treatment. *Mycopathologia* 177, 223–240. doi: 10.1007/s11046-014-9749-1

119. Sashikumar, R., and Kannan, R. (2010). Salivary glucose levels and oral candidal carriage in type II diabetics. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.* 109, 706–711. doi: 10.1016/j.tripleo.2009.12.042
120. Lalla, R. V., Patton, L. L., and Dongari-Bagtzoglou, A. (2013). Oral candidiasis: pathogenesis, clinical presentation, diagnosis and treatment strategies. *J. Calif. Dent. Assoc.* 41, 263–268
121. Ashman, R. B., and Farah, C. S. (2005). “Oral candidiasis: clinical manifestations and cellular adaptive host responses,” in *Fungal Immunology*, eds P. L. Fidel and G. B. Huffnagle (New York, NY: Springer), 59–83.
122. Holmstrup, P., and Bessermann, M. (1983). Clinical, therapeutic, and pathogenic aspects of chronic oral multifocal candidiasis. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.* 56, 388–395. doi: 10.1016/0030-4220(83)90349-3
123. Lund, R. G., Da Silva Nascente, P., Etges, A., Ribeiro, G. A., Rosalen, P. L., and Del Pino, F. A. (2010). Occurrence, isolation and differentiation of *Candida* spp. and prevalence of variables associated to chronic atrophic candidiasis. *Mycoses* 53, 232–238. doi: 10.1111/j.1439-0507.2009.01697
124. Sharon, V., and Fazel, N. (2010). Oral candidiasis and angular cheilitis. *Dermatol. Ther.* 23, 230–242. doi: 10.1111/j.1529-8019.2010.01320
125. Park, K. K., Brodell, R. T., and Helms, S. E. (2011). Angular cheilitis, part 2: nutritional, systemic, and drug-related causes and treatment. *Cutis* 88, 27–32
126. Lago-Mendez, L., Blanco-Carrion, A., Diniz-Freitas, M., Gandara-Vila, P., Garcia-Garcia, A., and Gandara-Rey, J. M. (2005). Rhomboid glossitis in atypical location: case report and differential diagnosis. *Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal* 10, 123–127
127. Farah, C. S., Lynch, N., and Mccullough, M. J. (2010). Oral fungal infections: an update for the general practitioner. *Aust. Dent. J.* 55(Suppl. 1), 48–54. doi: 10.1111/j.1834-7819.2010.01198.x
128. Raber-Durlacher JE, Epstein JB, Raber J, van Dissel JT, van Winkelhoff AJ, Guiot HF, et al. Periodontal infection in cancer patients treated with high-dose chemotherapy. *Support Care Cancer.* 2002;10:466-73.
129. Lopez BC, Esteve CG, Perez MGS. Dental treatment considerations in the chemotherapy patient. *J Clin Exp Dent* 2010;3:31-42.
130. SaralR , Burns WH , Prentice HG . Herpes virus infections. Clinical manifestations and therapeutic strategies in immunocompromised patients. *Clin Haematol.* 1984;13:645
131. Lerman MA, Laudenbach J, Marty FM, Baden LR, Treister NS. Management of oral infections in cancer patients. *Dent Clin North Am* 2008;52:129-53.
132. Johnson RW. Herpes zoster in the immunocompetent patient: management of postherpetic neuralgia. *Herpes J Ihmf*2003;10:38-45.
133. Dubinsky RM, Kabbani H, El-Chami Z, Boutwell C, Ali H. Practice parameter: treatment of postherpetic neuralgia: an evidence-based report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2004;63:959-65.
134. Jesus LG, Cicchelli M, Martins GB, Pereira MCC, Lima HS, Medrado ARAP. Repercussõesorais de drogasantineoplásicas:umarevisão de literatura. *Rev Fac Odontol.* 2016;21(1):130-135
135. Hespanhol FL, Tinoco BEM, Teixeira HGC, Falabella MEV, Assis NMSP. Manifestaçõesbucaisempacientes submetidos à quimioterapia. *CiêncSaúdeColetiva.* 2010;15(1):1085-1094. <https://doi.org/10.1590/S1413-81232010000700016>
136. Masulo LJ, Muñoz ISS, COSTA DR, Maciel TSM, Nicolau RA. Xerostomia:etiologia, diagnóstico e tratamento: revisão de literatura. XVII Encontro Latino Americano de Iniciação Científica – UNIVAP; 2013

137. Saleh J, Figueiredo MAZ, Cherubini K, Braga-Filho A, Salum FG. Effect of low-level laser therapy on radiotherapy-induced hyposalivation and xerostomia: a pilot study. *Photomedicine Laser Surg.* 2014;32(10):546-552.
138. Imai H, Soeda H, Komine K, Otsuka K, Shibata H. Preliminary estimation of the prevalence of chemotherapy-induced dysgeusia in Japanese patients with cancer. *BMC Palliat Care* 2013;12:38. in Japanese
139. Jensen SB, Mouridsen HT, Bergmann OJ, Reibel J, Br nner N, Nauntofte B. Oral mucosal lesions, microbial changes, and taste disturbances induced by adjuvant chemotherapy in breast cancer patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral RadiolEndod.* 2008;106:217-26.
140. Rahnema M, Madej-Czerwonka B, Jastrz bska-Jamrogiewicz I, Jamrogiewicz R. Analysis of the influence of parenteral cancer chemotherapy on the health condition of oral mucosa. *ContempOncol (Pozn)* 2015;19:77-82
141. - RUGGIERO SL et DREW SJ. Osteonecrosis of the jaws and bisphosphonate therapy. *J Dent Res*2007;86(11):1013-1021
142. - MAGREMANNE M, VERVAET C, DUFRASNE L et coll. Bisposphonates et ost o(chimio)nécrose maxillo-mandibulaire. *RevStomatol Chir Maxillofac*2006;107:423-428.
143. - RUGGIERO SL, DODSON TB, ASSAEL LA et coll. American association of oral and maxillofacial surgeons position paper on bisphosphonate- related osteonecrosis of the jaws-2009 update. *J Oral Maxillofac Surg* 2009;67(suppl 1):2-12.
144. - PHAL PM, MYALL RW, ASSAEL LA et WEISSMAN JL. Imaging findings of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. *Am J Neuradiol*2007;28:1139-1145.
145. - CHAPPARD D et GUILLAUME B. Ostéonécrose de la m choire et chirurgie implantaire. Rapport et prévention thérapeutique. *Chir Dent Fr* 2008;1337/1338:45-51.
146. - DANNEMANN C, GRATZ KW et ZWAHLEN RA. Ostéonécrose maxillaire associée aux bisphosphonates (ONB) Schweiz MonartsschrZahn Med 2008;118:119-123.
147. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw--2014 update.
148. *Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B, O'Ryan F, American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons.*
149. Stubblefield MD. Clinical evaluation and management of radiation fibrosis syndrome. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2017;28:89–100.
150. Hancock PJ, Epstein JB, Sadler GR. Oral and dental management related to radiation therapy for head and neck cancer. *J Can Dent Assoc.* 2003;69(9):585-90
151. Muller VJ, Belibasakis GN, Bosshard PP, et al. Change of saliva composition with radiotherapy.
152. Konings AW, Coppes RP, Vissink A. On the mechanism of salivary gland radiosensitivity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;62(4):1187-94.
153. Hovan AJ, Williams PM, Stevenson-Moore P, Wahlin YB, Ohrn KE, Elting LS, et al. A systematic review of dysgeusia induced by cancer therapies. *Support Care Cancer.* 2010;18(8):1081-1087 .
154. - Louise Kent M, Brennan M, Noll J, Fox P, Burri S, Hunter J, et al. Radiation-induced trismus in head and neck cancer patients. *Support Care Cancer.* 2008;16(3):305-309
155. - Teguh D, LevendagP, Voet P, van der Est H, Noever I, de Kruijf W, et al. Trismus in patients with oropharyngeal cancer: Relationship with dose in structures of mastication apparatus. *Head Neck.* 2008;30(5):622-630
156. - KielbassaA, Hinkelbein W, Hellwig E, Meyer-L ckel H. Radiation-related damage to dentition. *Lancet Oncology.* 2006;7:326-335.

157. - Silvestre-Rangil J, Silvestre F. Clinico-therapeutic management of osteoradionecrosis: A literature review and update. *Medicina Oral, Patologia Oral Y Cirugia Bucal.* 2011;16(7):e900-e904
158. -Nabil S, Samman N. Risk factors for osteoradionecrosis after head and neck radiation: A systematic review. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology.* 2012;113:54-69
159. Osteoradionecrosis of the jaws--a current overview--part 1: Physiopathology and risk and predisposing factors. *Chrcanovic BR, Reher P, Sousa AA, Harris M Oral Maxillofac Surg.* 2010 Mar; 14(1):3-16.
160. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: an overview. *Ruggiero SL Ann N Y Acad Sci.* 2011 Feb; 1218():38-46.
161. Osteo-radio-necrosis (ORN) and bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws (BRONJ): the histopathological differences under the clinical similarities Konstantinos T Mitsimponas,¹ Patrick Moebius,¹ Kerstin Amann,² Philipp Stockmann,¹ Karl-Andreas Schlegel,¹ Friedrich-Wilhelm Neukam,¹ Falk Wehrhan¹ *Int J Clin Exp Pathol.* 2014; 7(2): 496–508. Published online 2014 Jan 15.
162. - Potential implications of adjuvant endocrine therapy for the oral health of postmenopausal women with breast cancer. *Taichman LS, Havens AM, Van Poznak CH Breast Cancer Res Treat.* 2013 Jan; 137(1):23-32.
163. - Efficacy of hormone replacement therapy in postmenopausal women with oral discomfort. *Forabosco A, Criscuolo M, Coukos G, Uccelli E, Weinstein R, Spinato S, Botticelli A, Volpe A Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1992 May; 73(5):570-4.
164. - Risk of cancer treatment-associated bone loss and fractures among women with breast cancer receiving aromatase inhibitors.
165. Logan RM. Advances in understanding of toxicities of treatment for head and neck cancer. *Oral Oncol.* 2009;45(10):844-848.
166. Watters AL, Epstein JB, Agulnik M. Oral complications of targeted cancer therapies: a narrative literature review. *Oral Oncol.* 2011;47(6):441-448
167. - Hubiche T., Valenza B., Chevreau C., Fricain JC., Del Giudice P., Sibaud V. Geographic Tongue induced by angiogenesis inhibitors. *The oncologist.* 2013 ; 18 :16–17.
168. - Gavrilovic IT., Balagula Y., Rosen AC., Ramaswamy V., Dickler MN., Dunkel IJ., Lacouture ME. Characteristics of oral mucosal events related to bevacizumab treatment. *The Oncologist* 2012 ; 17 : 274–278.
169. - Vigarios E, Epstein JB, Sibaud V. Oral mucosal changes induced by anticancer targeted therapies and immune checkpoint inhibitors. *Support Care Cancer.* 2017;25(5):1713-1739
170. - Peterson DE, Boers-Doets CB, Bensadoun RJ, Herrstedt J; ESMO Guidelines Committee. Management of oral and gastrointestinal mucosal injury: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up. *Ann Oncol.* 2015;26(Suppl 5):v139-v151.
171. - Dental Provider's Oncology Pocket Guide- Prevention and management of oral complications Head and Neck Radiation Therapy Chemotherapy Hematopoietic Stem Cell Transplantation-U.S. Department of Health and Human Services National Institutes of Health National Institute of Dental and Craniofacial Research
172. <http://emiadental.co.uk/non-invasive-dentistry-cosmetic-dentistry-and-non-surgical-procedures/>
173. - Oral and Dental Management Related to Radiation Therapy for Head and Neck Cancer • Pamela J. Hancock, BSc, DMD • • Joel B. Epstein, DMD, MSD, FRCD(C) • • Georgia Robins Sadler, BSN, MBA, PhD - *Journal of the Canadian Dental Association*- October 2003
174. National Comprehensive Cancer Network. Principles of Dental Evaluation and Management (DENT-A). NCCN Guidelines Version 3. 2019 Head and Neck Cancers. Available

from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf. [Accessed 13 January 2020] .

175. Epstein J, Stevenson-Moore P. Periodontal disease and periodontal management in patients with cancer. *Oral Oncol* 2001;37:613-9
176. Jansma J, Vissink A, Spijkervet FK, Roodenburg JL, Panders AK, Vermey A, et al. Protocol for the prevention and treatment of oral sequelae resulting from head and neck radiation therapy. *Cancer* 1992;70:2171-80.
177. Jung RM, Rybak MA, Milner PT, et al. Local anesthetics and advances in their administration—an overview. *Journal of Pre-Clinical and Clinical Research* 11 (2017): 94-101.
178. Hancock PJ, Epstein JB, Sadler GR. Oral and dental management related to radiation therapy for head and neck cancer. *J Can Dent Assoc.* 2003 Oct;69(9):585-90.
179. Coluzzi DJ, Aoki A, Chininforush N. Laser Treatment of Periodontal and Peri-implant Disease. *In Lasers in Dentistry-Current Concepts* (2017): 293-316.
180. Bedogni A., Campisi G., Fusco V., Agrillo A. Raccomandazioni clinico-terapeutiche sull'osteonecrosi delle ossa mascellari associata a bisfosfonati e sua prevenzione. *SICMF - SIPMO*. 2013
181. - Ministero della Salute. Dipartimento della sanità pubblica e dell'innovazione. Raccomandazioni per la promozione della salute orale, la prevenzione delle patologie orali e la terapia odontostomatologica nei pazienti adulti con malattie neoplastiche. http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2139_allegato.pdf.
182. - PROMaF protocol: Prevention and research on Medication-related Osteonecrosis of the Jaws", 2014. <http://www.policlinico.pa.it/portal/pdf/news/2014/PROMaF/PROMaFOperatoriSanitari-dic2014.pdf>.
183. Oral hygiene in patients with oral cancer undergoing chemotherapy and/or radiotherapy after prosthesis rehabilitation: protocol proposal -B. RAPONE,¹ G.M. NARDI,² D. DI VENERE,¹ F. PETTINI,¹ F.R. GRASSI,³ and M. CORSALINI¹ *Oral Implantol (Rome)*. 2016 Oct-Dec; 9(Suppl 1/2016 to N 4/2016): 90–97. Published online 2017 Feb 14
184. Caries WI. Dental Caries: Etiology, Clinical Characteristics, Risk Assessment, and Management. *Sturdevant's Art & Science of Operative Dentistry-E-Book* (2017): 40.
185. Coleman R. Prevention and Treatment of Skeletal Complications. *In Management of Breast Cancer in Older Women* (2019): 193-218.
186. - Shafer WG, Hine MK, Levy BM. *Tratado de patologia bucal*. 4ª ed. São Paulo: Guanabara Koogan; 1987.
187. - Montgomery S. Endodontic complications in an irradiated patient. *J Endod.* 1977 Jul;3(7):277-9.
188. Clinico-therapeutic management of osteoradionecrosis: a literature review and update. *Silvestre-Rangil J, Silvestre FJ Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2011 Nov1; 16(7):e900-4.
189. Rice N, Polyzois I, Ekanayake K, Omer O, Stassen LF. The management of osteoradionecrosis of the jaws - A review. *Surgeon.* 2014 Jul 30
190. - Tooth extractions in high-risk patients under bisphosphonate therapy and previously affected with osteonecrosis of the jaws: surgical protocol supported by low-level laser therapy. *Vescovi P, Giovannacci I, Merigo E, Meleti M, Manfredi M, Fornaini C, Nammour SJ Craniofac Surg.* 2015 May; 26(3):696-9.

191. - PROMaF protocol: Prevention and research on Medication-related Osteonecrosis of the Jaws", 2014, <http://www.policlinico.pa.it/portal/pdf/news/2014/PROMaF/PROMaFOperatoriSanitari-dic2014.pdf>. [
192. - Prosthodontic treatment of a patient taking nitrogen-containing bisphosphonates to preserve the integrity of the epithelial attachment: a clinical report. *Stewart DLJ Prosthet Dent. 2011 Dec; 106(6):350-4.*
193. - Bisphosphonate treatment: an orthodontic concern calling for a proactive approach. *Zahrowski J Am J Orthod Dentofacial Orthop. 2007 Mar; 131(3):311-20.*
194. - A review of the clinical implications of bisphosphonates in dentistry. *Borromeo GL, Tsao CE, Darby IB, Ebeling PR Aust Dent J. 2011 Mar; 56(1):2-9.*
195. American Dental Association Council on Scientific Affairs . Dental management of patients receiving oral bisphosphonate therapy Expert panel recommendations . <http://jada.ada.org> August 2006.
196. Gorsky M, Epstein JB, Parry J, Epstein MS, Le ND, Silverman S, Jr. The efficacy of pilocarpine and bethanechol upon saliva production in cancer patients with hyposalivation following radiation therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2004;97:190-5.
197. Gerngross PJ, Martin CD, Ball JD, et al. Period between completion of radiation therapy and prosthetic rehabilitation in edentulous patients: a retrospective study. *J Prosthodont* 2005;14:110-21.
198. Dental extractions in relation to radiation therapy of 224 patients. *Makkonen TA, Kiminki A, Makkonen TK, Nordman E, Int J Oral Maxillofac Surg. 1987 Feb; 16(1):56-64.*
199. Kadam AS, Eisbruch A. Sequelae of Therapy of Head and Neck Cancer: Their Prevention and Therapy. In *Intensity-Modulated Radiation Therapy* Springer, Tokyo (2015): 215-248.
200. Devlin H, Barker GR. Prosthetic and surgical care of the elderly radiotherapy patient: the GDP's role. *Dent Update* 1988;15:166-9
201. <https://www.lecourrierdudentiste.com/dossiers-du-mois/prise-en-charge-du-patient-cancereux-en-parodontologie.html>.
202. <https://dr-ananou-antibes-dentiste.fr/les-effets-secondaires-des-traitements-anti-cancereux-sur-les-dents/>. [auteur du livre] <https://dr-ananou-antibes-dentiste.fr/les-effets-secondaires-des-traitements-anti-cancereux-sur-les-dents/>.
203. BUPHA_TD_2015_TAMBURINI_PAULINE. p. 173.
204. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé, Juillet 2011 .