

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université Saad Dahleb Blida
Faculté de médecine dentaire

Etude de profil bactériologique de la flore buccale chez les patients sous traitement anti néoplasique

Présenté par :

- AOURAGH ABDERRAHMANE
- BOUCHANANE WALID
- BOUTEBAL MOHAMED AMINE
- ELACHAOUI WASSIM
- MATARI ABDERRAOUF
- ZOUAHI KARIM

En vue de l'obtention du

Diplôme de Docteur
En Médecine Dentaire

Soutenu le 15/07/2021, devant le jury composé de :

Président : Dr K. NASRI

Encadreurs : Dr M.A. MELZI / Dr H. AMMAR BOUJELLAL

Examineur : Dr Z. DERBOUZ

Année universitaire : 2020/2021

Résumé

Introduction : la cavité buccale renferme de nombreuses variétés de bactéries et de levures. Tous ces germes, rassemblés sous le nom de flore buccale, vivent dans le cadre d'un écosystème buccal. Le traitement antinéoplasique regroupe les médicaments employés dans la thérapeutique anticancéreuse, tel que la chimiothérapie ; la thérapie ciblée et l'hormonothérapie. L'objectif de ce travail est de décrire le profil bactériologique chez les sujets sous traitement anti néoplasique.

Méthode : C'est une étude longitudinale descriptive, des prélèvements buccaux ont été fait sur deux groupes : un groupe de sujets recevant le traitement antinéoplasique et un groupe de volontaires qui n'ont pas reçu ce dernier. Suivis d'une identification ainsi qu'une analyse de données.

Résultats et Discussion: Chez les 252 sujets ; 10 espèces ont été identifiés dont 1 à 3 microorganismes pour chaque sujet d'où une prédominance du staphylocoque (40%) ; 7% des sujets présentent une culture négative. Une hygiène mauvaise (47%), des pathologies buccodentaires (46%) et des troubles de la sécrétion salivaire (29%) ont été notés chez les sujets sous traitement antinéoplasique.

Mots clés :

Etude bactériologique, Flore buccale, Cancer, Traitement anti néoplasique, Cavité buccale.

Abstract

Introduction: The oral cavity contains many varieties of bacteria and yeasts. All of these germs, known as oral flora, live in an oral ecosystem. The antineoplastic treatment includes drugs used in cancer therapy, such as chemotherapy, targeted therapy and hormone therapy. The objective of this work is to describe the bacteriological profile in subjects undergoing anti-neoplastic treatment.

Method: This is a longitudinal descriptive study, oral swabs were taken from two groups: a group of subjects receiving antineoplastic treatment and a group of volunteers who did not receive the same treatment This was followed by identification and data analysis.

Results and Discussion: Among the 252 subjects, 10 species were identified, with 1 to 3 microorganisms for each subject, resulting in a predominance of staphylococcus (40%); 7% of the subjects had negative cultures. Poor hygiene (47%), oral diseases (46%) and salivary secretion disorders (29%) were noted in subjects undergoing antineoplastic treatment.

Key words:

Bacteriological study, Oral flora, Cancer, Anti-neoplastic treatment, Oral cavity.

المخلص

مقدمة: يحتويفم الإنسان على العديد من أنواع البكتيريا والخمائر. تشكل هذه الكائنات ما يدعىالنبيتالجرثومي الفموي، الذييعيش كجزء من نظام بيئي متوازن. يستعمل في علاج مرضى السرطان عدة أنواع من مضادات الأورام مثل العلاج الكيميائي،العلاج الموجه والعلاج الهرموني.الهدف من هذه الدراسة هو وصف التكوين البكتريولوجي عند الأشخاص الخاضعين للعلاج المضاد للأورام.

الطريقة:تشمل هذه الدراسة الطولية الوصفية مجموعتين منالأشخاص: المجموعة الأولى يتلقون العلاج بمضادات الأورام أما المجموعة الثانية فتتكون من متطوعين لا يتلقون هذا النوع من العلاج. تم أخذ عينات فموية من كلا المجموعتين أجريت عليها مختلف الاختبارات المخبرية والتحليلات.

النتائج والمناقشة: شملت الدراسة 252شخصا. تم تحديد 10أنواع مختلفة من الكائنات بحيث تم تصنيف من نوع إلى3أنواع عند كل شخص مع تسجيل غلبة المكورات العنقودية (Staphylococcus Sp) عند 40% من الحالاتكانت نتيجة الزرع الحيوي سلبية عند 7% من الأشخاص.كما لاحظنا تدني في النظافة الفموية (48%)، كثرة أمراض اللثةوالتهوسات (46%) و اختلالاتإفراز اللعاب (29%)عند الأشخاصالذين تلقوا مضادات الأورام .

الكلمات المفتاحية:

دراسة بكتريولوجية،النبيتالجرثومي الفموي،السرطان،مضادات الأورام، فم الإنسان.

On dédie ce travail

A nos très chers parents,

Pour nous avoir toujours soutenu et encouragé, pour leur présence dans tous les instants, et pour nous avoir toujours entouré de leur amour, qu'ils trouvent à travers ce travail le fruit et la récompense de leurs efforts. Qu'Allah les protège.

A nos très chers frères, sœurs, neveux et nièces.

A tous ceux qui, par un mot, nous ont donné la force de continuer.

A toutes celles et tous ceux qui nous ont aidé dans nos études.

A tous ceux qu'on aime et qui nous aiment de près ou de loin.

Remerciements

Au Pr A.Bounedjar pour nous avoir permis de travailler dans les meilleures conditions au niveau du service d'oncologie du CAC Blida.

Au Dr M.A. Melzi et Dr H. Ammar Boudjellal pour nous avoir guidé et encadré pour la réalisation de ce travail.

Au Dr M. Mahfoud pour nous avoir procuré le matériel nécessaire et aider à poursuivre notre étude.

A tout le personnel du laboratoire de microbiologie du CHU Frantz Fanon et du service d'oncologie qui n'ont ménagé aucun effort pour nous mettre dans les meilleures conditions de travail.

Au Dr Z. DERBOUZ qui nous fait l'honneur de participer à ce jury et d'examiner ce travail.

Au Dr K. NASRI qui a honoré ce travail en acceptant de présider le jury.

Nous vous remercions d'avoir accepté de nous diriger de nous orienter Tout au long de nos études, vos compétences et vos conseils nous ont poussés à toujours nous perfectionner, Permettez-nous de vous exprimer toute notre gratitude et notre admiration.

Sommaire

Liste des tableaux	14
Liste des figures	15
Liste des abréviations	17
Introduction	1
1. La cavité et le milieu buccal	2
1.1. La cavité Buccale :	2
1.2. Le milieu buccal :	4
1.2.1 Terminologie :	4
1.2.2. Écologie buccale :	4
1.2.2.1. Ecosystème buccal abiotique :	5
1.2.2.1.1. La salive :	5
1.2.2.1.1.1. Définition de la salive :	5
1.2.2.1.1.2. Origine de la salive :	5
1.2.2.1.1.3. Propriétés physiques :	6
1.2.2.1.1.4. Composition biochimique	7
1.2.2.1.1.5. Sénescence et salivation	9
1.2.2.1.1.6. Fonctions de la salive sur le milieu buccal	9
1.2.2.1.2. Le Fluide gingival :	10
1.2.2.1.2.1. Origine du fluide gingival :	10
1.2.2.1.2.2. Rôles du fluide gingival :	11
1.2.2.1.3. Les dents:	11
1.2.2.1.4. Les muqueuses buccales :	11
1.2.2.1.4.1. Types de la muqueuse buccale:	11
1.2.2.1.4.2. Rôles de la muqueuse buccale:	11
1.2.2.2. Ecosystème buccal biotique	12
1.2.2.2.1. Composition	12
1.2.2.2.1.1. Les cocci :	12
1.2.2.2.1.2. Les bacilles :	14
1.2.2.2.2. Croissance de la flore orale :	17
1.2.2.2.3. Distribution de la flore orale :	18
1.2.2.2.4. Facteurs Physico-chimique :	18
1.2.2.2.4.1. La température :	18

1.2.2.2.4.2. Le pH :	18
1.2.2.2.4.4. La pression partielle de l'oxygène :	19
1.2.2.2.5. Les Interrelations :	20
1.2.2.2.5.1. Bactéries/Bactéries :	20
1.2.2.2.5.2. Bactérie/Hôte:	21
2. La maladie néoplasique et ses traitements :	23
2.1. La maladie néoplasique :	23
2.1.1. Généralités :	23
2.1.2. Définition d'une tumeur :	23
2.1.3. La différenciation tumorale :	23
2.1.4. Les tumeurs bénignes et malignes :	24
2.1.4.1. Tumeurs bénignes : non cancéreuses :	24
2.1.4.2. Tumeurs malignes : cancéreuses :	24
2.1.4.2.1. Définition :	24
2.1.4.2.2. Histologie :	24
2.1.4.2.3. Typologie Par tissu :	25
2.1.4.2.4. Les critères de malignité d'un cancer :	26
2.1.4.2.4.1. Sur la base du taux de croissance :	26
2.1.4.2.4.2. Sur la base de la capacité d'envahir localement :	26
2.1.4.2.4.3. Sur la base de la capacité à se propager à distance :	26
2.1.4.2.4.4. Sur la base de la récurrence :	27
2.1.4.2.4.5. Sur la base de l'apparence cellulaire :	27
2.1.4.2.4.6. Sur la base des effets systémiques :	27
2.1.4.2.4.7. Sur la base des traitements :	27
2.1.4.2.4.8. Sur la base du cycle cellulaire :	27
2.1.4.2.5. Etiologie :	28
2.1.4.2.6. Facteurs de risque :	28
2.1.4.2.6.1. Facteurs de risque professionnel :	28
2.1.4.2.6.2. Facteurs de risque social :	28
2.1.4.2.6.3. Facteurs de risque viral :	28
2.1.4.2.6.4. Facteurs de risque génétique :	28
2.1.5. Classification :	29
2.1.6. Le cancer en Algérie	30

2.2. Traitement des cancers :	31
2.2.1. La chirurgie :	32
2.2.1.1. Les différentes modalités de chirurgie des cancers :	32
2.2.1.1.1. La chirurgie diagnostique (La biopsie)	32
2.2.1.1.2. La chirurgie à visée curative	33
2.2.1.1.3. La chirurgie des métastases	33
2.2.1.1.4. La chirurgie de réduction tumorale	33
2.2.1.1.5. La chirurgie d'exérèse ganglionnaire	33
2.2.1.1.6. La chirurgie prophylactique	33
2.2.1.1.7. La chirurgie réparatrice ou reconstructrice.	33
2.2.2. La radiothérapie :	33
2.2.2.1. Les types de la radiothérapie :	34
2.2.2.1.1. La radiothérapie externe :	34
2.2.2.1.2. La curiethérapie :	34
2.2.2.1.3. La radiothérapie métabolique.	34
2.2.2.1.4. La radiochirurgie :	35
2.2.2.2. Effets secondaires de la radiothérapie :	35
2.2.3. Les traitements médicamenteux :	35
2.2.3.1. Les types des traitements médicamenteux :	35
2.2.3.2. Buts du traitement médicamenteux	36
2.3. La chimiothérapie :	37
2.3.1. Définition :	37
2.3.2. Types de chimiothérapie :	37
2.3.2.1. La chimiothérapie curative	37
2.3.2.2. La chimiothérapie primaire ou Néoadjuvante :	37
2.3.2.2.1. Définition :	37
2.3.2.2.2. Modalités pratiques :	38
2.3.2.2.3. Indications :	38
2.3.2.2.4. Limitations :	38
2.3.2.3. La chimiothérapie adjuvante ou de prévention	38
2.3.2.3.1. Définition	38
2.3.2.3.2. Les critères	39
2.3.2.4. La chimiothérapie en phase métastatique :	39

2.3.2.4.1. Définition :	39
2.3.2.4.2. Indications :	39
2.3.3. Les classes des cytotoxiques	39
2.3.3.1 Agents alkylants et apparentés	40
2.3.3.1.1. Les moutardes à l'azote :	41
2.3.3.1.2. Nitroso-urées :	42
2.3.3.1.3. Cisplatine :	42
2.3.3.2. Les antimétabolites :	42
2.3.3.2.1. Les analogues de l'acide folique :	42
2.3.3.2.2 Les analogues pyrimidiques :	43
2.3.3.2.3. Les analogues puriques :	43
2.3.3.3. Poisons du fuseau mitotique	44
2.3.3.3.1. Les alcaloïdes de la Pervenche :	44
2.3.3.3.2. Les taxanes :	44
2.3.3.3.3. L'eribuline :	44
2.3.3.4. Inhibiteurs de topoisomérases	44
2.3.4. Effets indésirables	45
2.3.4.1 Toxicité hématologique	45
2.3.4.2. Toxicité digestive	46
2.3.4.3. Toxicité cutanéomuqueuse et sur les phanères	46
2.3.4.4. Toxicité endobuccal	47
2.3.4.4.1. Les manifestations précoces	47
2.3.4.4.1.1. Les mucites	47
2.3.4.4.1.2. La xérostomie	48
2.3.4.4.2. Les infections	49
2.3.4.4.2.1. Les infections bactériennes	49
2.3.4.4.2.2. Les infections fongiques	52
2.3.4.4.2.3. Les infections virales	53
2.3.4.4.3. Les hémorragies	54
2.3.4.4.4. Autres anomalies	55
2.3.4.5. Toxicités spécifiques	58
2.4. La thérapie ciblée :	61
2.4.1. Définition :	61

2.4.2. Les anticorps Monoclonaux :	61
2.4.2.1. Historique :	61
2.4.2.2. Nomenclature	62
2.4.2.3. La cible des anticorps monoclonaux	63
2.4.3. Les inhibiteurs de tyrosine kinase	64
2.4.3.1. Les récepteurs à activité tyrosine kinase RTK	64
2.4.3.2. Les inhibiteurs de tyrosine kinase	65
2.4.3.3. Nomenclature et Historique	65
2.4.4. Classification selon la voie de signalisation	66
2.4.4.1. Les anti-angiogéniques :	66
2.4.4.1.1 L'angiogenèse	66
2.4.4.1.2. L'angiogenèse tumorale	66
2.4.4.1.3 Vascularendothelialgrowth factor VEGF	67
2.4.4.1.4. Stratégies anti-angiogéniques	68
2.4.4.1.5. Les principales molécules ciblant l'angiogenèse	69
2.4.4.1.5.1. Bevacizumab	69
2.4.4.1.5.2. Sunitinib	71
2.4.4.1.5.3. Sorafénib	72
2.4.4.1.5.4. Pazopanib	72
2.4.4.2. Les inhibiteurs HER2	72
2.4.4.2.1 HER2	72
2.4.4.2.2. Les principales molécules ciblant le HER 2 :	73
2.4.4.2.2.1. Trastuzumab	73
2.4.4.2.2.2. Lapatinib	73
2.4.4.3. Les inhibiteurs EGFR	74
2.4.4.3.1. L'EGFR	74
2.4.4.3.2. Les principales molécules ciblant l'EGFR	75
2.4.4.3.2.1. Cetuximab :	75
2.4.4.3.2.2. Panitumumab	76
2.4.4.3.2.3. Nimotuzumab	76
2.4.4.3.2.4. Gefitinib	77
2.4.4.4. Les inhibiteurs de C-kit	77
2.4.4.4.1. Le récepteur C-Kit	77

2.4.4.4.2. Les principales molécules ciblant C-Kit	78
2.4.4.4.2.1. Imatinib	78
2.4.4.5. Les inhibiteurs de mTOR	80
2.4.4.5.1. mTOR :	80
2.4.4.5.2. Les principales molécules ciblant mTor	80
2.4.4.5.2.1. Evérolimus	80
2.5. Anti Rank-L	82
2.5.1. Définition :	82
2.5.2. Les différentes molécules :	82
2.5.2.1. Acide Zolédronique:	82
2.5.2.2. Dénosumab:	82
2.6. Hormonothérapie :	83
2.6.1. Définition:	83
2.6.2. Les différentes familles :	83
2.6.2.1. Anti-œstrogènesSERM :	83
2.6.2.1.1. Tamoxifène :	83
2.6.2.2. Anti-œstrogènesSERD :	84
2.6.2.2.1. Fulvestrant:	84
2.6.2.3. Anti-aromatases :	84
2.6.2.3.1. Anastrozole:	85
2.6.2.3.2. Létrozole:	85
2.6.2.3.3. Examestane:	85
2.6.2.4. Analogue de la LH-RH:	86
2.6.2.4.1. Gosérelina:	86
2.6.2.4.2. Leuproréline:	86
2.6.2.4.3. Triptoréline:	87
3. Partie pratique	88
3.1 Introduction	88
3.2. Matériel et méthode	88
3.2.1. Cadre de l'étude	88
3.2.2. Design de l'étude	88
3.2.3. Lieu de l'étude:	88
3.2.4. Durée de l'étude :	88

3.2.5. Population de l'étude :	88
3.2.6. Objectif de l'étude :	89
3.2.7. Variables d'étude :	89
3.2.8. Déroulement de l'étude :	90
3.4. Résultats :	97
3.4.1. Caractéristiques :	97
3.4.2. Description de profile bactériologique chez les patients recevant un traitement anti néoplasique	108
3.4.3. Evaluation de l'hygiène buccodentaire	117
3.4.4. Description du profile bactériologique chez les sujets édentés :	120
3.4.5. Description de profile bactériologique chez les sujets présentant des pathologies buccodentaires :	123
3.4.6. Estimation du taux des troubles de la sécrétion salivaire chez les sujets sous traitement anticancéreux :	127
3.5. Discussion	129
Conclusion	132
Annexes	133
Bibliographie	135

Liste des tableaux

Tableau 1: Presence des ions dans la salive.....	8
Tableau 2: La classification TNM des tumeurs (40).....	29
Tableau 3 : Le cancer en Algérie (35).....	30
Tableau 4:Classification de la gravité de la mucite selon L’OMS(64).....	48
Tableau 5 : Classification de la xérostomie selon l’OMS (67).....	48
Tableau 6 : Nomenclature internationale simplifiée des différentes catégories d’anticorps monoclonaux.....	63
Tableau 7 : Nomenclature internationale détaillée des différents types d’anticorps monoclonaux, tenant également compte de la cible potentielle.....	63
Tableau 8 : Caractéristiques des sujets.....	97
Tableau 9 : Répartition des sujets selon le type de traitement.....	106
Tableau 10: Répartition des sujets selon la molécule administrée.....	107
Tableau 11: Répartition des germes identifiées chez les sujets.....	109
Tableau 12 : Répartition des germes identifiés selon le type de traitement.....	114
Tableau 13 : Répartition des germes identifiés selon la molécule de chimiothérapie administrées.....	115
Tableau 14 : Répartition des germes identifiés selon la molécule de thérapie ciblée administrées.....	116
Tableau 15: Répartition des germes identifiés selon la molécule d’hormonothérapie administrées.....	116
Tableau 16 : Répartition des germes identifiés selon la molécule Anti Rank-L administrées	116
Tableau 17: Hygiène buccodentaire chez la population.....	119
Tableau 18 : Répartition des germes identifiés selon la présence ou non des édentements ..	122
Tableau 19 : Répartition des germes identifiés selon les pathologies buccodentaires	126
Tableau 20: Taux des troubles de la sécrétion salivaire chez les sujets sous traitement anticancéreux.....	128

Liste des figures

Figure 1: La cavité buccale	2
Figure 2: La voûte palatine	3
Figure 3: Anatomie de la langue	3
Figure 4: Les glandes et les canaux salivaires	5
Figure 5 : Cibles des principaux anticancéreux cytotoxiques	40
Figure 6 : Structure et mécanisme d'action des alkylants	41
Figure 7 : Cibles des anti-métabolites analogues de l'acide folique et du 5-FU	44
Figure 8: Gingivite ulcéro-nécrotique	51
Figure 9 : Parodontite ulcéro nécrotiques	51
Figure 10: Enduit blanchâtre sur la face dorsale de la langue	52
Figure 11: Candidose érythémateuse	53
Figure 12: Ulcération CMV chez un patient sous chimiothérapie	54
Figure 13 : Hémorragies spontanées chez un patient traité par chimiothérapie	54
Figure 14 : Purpura sur la face interne	55
Figure 15 : Bulles hémorragiques de la lèvre inférieure endobuccales	55
Figure 16 : Carie rampante	58
Figure 17 : Illustration schématique des 4 grandes types d'anticorps monoclonaux	62
Figure 18 : Mécanisme d'action des tyrosines kinases	64
Figure 19: Fonctionnement général d'un récepteur à activité tyrosine kinase	64
Figure 20 : Mécanisme d'action des ITK et leur influence sur le cycle cellulaire	65
Figure 21 : Comparaison des vascularisations normale et tumorale	67
Figure 22: Les différents domaines des récepteurs de VEGFA	68
Figure 23 : Normalisation de la vascularisation au cours d'un traitement anti-angiogénique	69
Figure 24 : Mode d'action de différentes molécules antiangiogéniques	70
Figure 25 : Langue géographique chez une patiente traitée par Bevacizumab	70
Figure 26 : Coloration jaunâtre de la muqueuse buccale favorisée par le sunitinib	71
Figure 27 : Mécanisme d'action du trastuzumab	74
Figure 28: Schéma simplifié des voies de transduction du signal intracellulaire dépendantes du récepteur de l'EGF	75
Figure 29 : Stomatite chez un patient traité par Cetuximab	76
Figure 30 : Illustration simplifiée de la transduction du signal à travers le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR)	77
Figure 31 : Mécanisme d'action de BCR-ABL et son inhibition par l'Imatinib	79
Figure 32: Réaction lichénoïde de la muqueuse jugale et de la face latérale de la langue	80
Figure 33 : Stomatite grade : Ulcération multiples de la lèvre inférieure chez une patiente traitée par everolimus	81
Figure 34 : Ulcération multiples chez un patient traité par everolimus sur les faces latérales de la langue	81
Figure 35 : Moyens de protection utilisés pour l'examen clinique	91
Figure 36 : Abaisse-langue utilisée pour l'examen clinique	91
Figure 37 : Ecouvillon utilisés pour les prélèvements	92
Figure 38 : Les différents sites de prélèvements	92

Figure 39 : Préparation des écouvillons au niveau de laboratoire de microbiologie	93
Figure 40 : Microscope optique utilisé dans l'identification.....	93
Figure 41: Différentes aspects observées sur microscope optique.....	94
Figure 42 : Mise en culture	95
Figure 43 : Répartition des sujets selon le sexe	98
Figure 44 : Répartition des sujets selon les tranches d'âge	99
Figure 45 : Répartition des sujets selon le BMI	100
Figure 46: Répartition des sujets selon les habitudes toxiques	101
Figure 47 : Répartition des sujets de groupe A selon les antécédents généraux.....	101
Figure 48 : Répartition des sujets de groupe B selon les antécédents généraux.....	102
Figure 49 : Répartition des sujets selon la prise d'antibiotique dans les deniers 15 jours	103
Figure 50 : Répartition des sujets de groupe A selon la localisation primaire du cancer.....	103
Figure 51 : Répartition des sujets de groupe A selon la localisation secondaire du cancer ..	104
Figure 52 : Répartition des sujets de groupe A selon le type de traitement anticancéreux introduit.....	105
Figure 53 : Répartition des sujets de groupe A selon la molécule de traitement administrer	106
Figure 54: Répartition des germes identifiées chez les sujet de groupe A	108
Figure 55: Répartition des germes identifiées chez les sujet de groupe B	109
Figure 56: Profile bactériologique chez l'ensemble des sujets	110
Figure 57: Répartition des germes identifiés chez les patients recevant une chimiothérapie.	111
Figure 58 : Répartition des germes identifiés chez les patients recevant une therapie ciblée	112
Figure 59 : Répartition des germes identifiés chez les patients recevant une hormonothérapie	112
Figure 60 : Répartition des germes identifiés chez les patients recevant une radiothérapie .	113
Figure 61 : Répartition des germes identifiés chez les patients ayant subi une chirurgie	113
Figure 62 : Répartition des germes identifiés chez les patients recevant un Anti rankl.....	114
Figure 63 : Hygiènebucco dentaire chez les sujets de groupe A.....	117
Figure 64 : Hygiènebucco dentaire chez les sujets de groupe B.....	117
Figure 65 : Le brossage chez les sujets de groupe A.....	118
Figure 66 : Le brossage chez les sujets de groupe B.....	118
Figure 67 : Utilisation de bain de bouche chez les sujets de groupe A.....	119
Figure 68: Répartition des germes identifiés chez les sujets ne présentant aucun édentement	120
Figure 69 : Répartition des germes identifiés chez les sujets présentant un édentement partiel	121
Figure 70 : Répartition des germes identifiés chez les sujets présentant un édentement total	121
Figure 71 : Répartition des germes identifiés chez les sujets qui ne présent aucun pathologie buccodenature	123
Figure 72 : Répartition des germes identifiés chez les sujets souffrants de gingivite	124
Figure 73 : Répartition des germes identifiés chez les sujets souffrants de parodontite	125
Figure 74 : Répartition des germes identifiés chez les sujets souffrants de caries dentaires.	125
Figure 75 : Taux du trouble de la sécrétion salivaire	127

Liste des abréviations

5 FU : 5-fluorouracile.
AAT : Antigens associés aux tumeurs.
AC : Anti corps.
ADCC : Antibody Dependant Cell Mediated Cytotoxicity.
ADP : ADP l'adénosine diphosphate.
Antagoniste 5HT3 : Antagoniste des récepteurs sérotoninergiques de type 3.
Anti NK1 : Antagonistes des récepteurs aux neurokinines de type 1.
ATP : ATP l'adénosine triphosphate.
BMI : Body mass index.
CA : Candidas Albicans.
CAC : Centre Anti cancer.
CIM-10 : Classification internationale des maladies, 10e révision.
CMV : Cytomégalovirus.
DCI : Dénomination commune internationale.
DHFR : Di-hydro-folate réductase.
DMLA : Dégénérescence maculaire liée à l'âge.
DMSO : Dimethylsulfoxyde.
DNMT : ADN méthyltransférase.
dTMP : Deoxythymidine monophosphate.
EBV : Virus d'Epstein-Barr.
ECG :Electrocardiogramme.
EGFR : Epithelial Growth Factor Receptor.
EPO :Protéinesérythropoïétiques.
FDA : Food and drug administration.
FGFR : Fibroblast Growth Factor Receptor.
FMP : Flore microbienne polymorphe.
GARFT : Glycinamideribonucleotideformyl-transferase.
GIST : Tumeurs stromales gastro-intestinales.
GnRH : Gonadotropin-Releasing Hormone.
Guna :Gingiviteulcéro-nécrotiqueaigue.
HAMA : Human anti-mouse antibodies.
HER : Human epidermal growth factor receptor.
HHV8 :Herpèsvirus humain type 8.
HIF1 : Hypoxia Inductible Factor 1 α .
HPV : Human papillomavirus.
HSV :Herpès Simplex Virus.
Ig : Immunoglobuline.
IHC :Immunohistochimie.
Im : Voie intramusculaire.
Ip : Voie intra péritonéale.
Iv : Voie intraveineuse.
Kc : Cancer.

KRAS : Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog.
LAL :Leucémie aiguë lymphoblastique.
LMC : Leucémie myéloïde chronique.
LPS : Lipopolysaccharide.
MAPK : Mitogen-activated protein kinase.
mTOR :Protéine mammalian target of rapamycin.
Mtx : Méthotrexate.
NK : Natural Killer.
ORL :L'oto-rhino-laryngologie.
PDGFR : Platelet derived growth factor receptor.
PI3K : Phosphatidyl-inositol-3 kinases.
PNET :Tumeurs Neuroectodermiques Périphériques Primitives.
PRP : Protéine riche en proline.
Rankl : Activateur du récepteur de l'élément nucléaire kappa beta ligand.
RCMI : Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité.
RH : Les récepteurs hormonaux
RTK : Récepteurs à activité tyrosine kinase.
Sc : Injection sous-cutanée.
SCF : Stem Cell Factor.
SERD :Selective Estrogen Receptor Degradation.
SERM : Selective Estrogen Receptor Modulators.
STAT : Signal transducers and activators of transcription.
TGF α :Transforming Growth Factor-Alpha.
TS : Thymidylate synthase.
UTP :Uridine triphosphate.
VADS : Voies aérodigestives supérieures.
VEGFR : Vascularendothelialgrowth factor receptor.
VIH : Virus de l'immunodéficience humaine.
VX : La vascularisation
VZV : Virus varicelle – zona.

Introduction

Le cancer n'est pas une maladie nouvelle, il est connue depuis les temps préhistoriques. Une maladie de l'os vraisemblablement cancéreuse a été retrouvée dans des os de dinosaures vieux d'environ 80 millions d'années.(1)

On a même retrouvé dans des anciens écrits médicaux (des papyrus égyptiens datant de – 3500 avant Jésus-Christ, des écrits mésopotamiens, persans, et indiens.) plusieurs cas de cette maladie sont exposés.(1)

Dans le 4^{ème}siècle avant Jésus-Christ, Hippocrate a donné la première définition de cette maladie, sous le nom de "carcinome" ou de "squihrrre", ou bien en latin ce qu'on appelle le cancer. Il se définit comme une tumeur dure, non inflammatoire, avec tendance à la récurrence et à la généralisation, amenant à une issue fatale.

Dans nos jours le cancer est un problème de santé publique, plus de 58000 cas de cancers sont diagnostiqués chaque année en Algérie avec un taux de létalité de 56%.(2)

Les différents types de cancer sont traités par des traitements appelés des anticancéreux (La chimiothérapie, la thérapie ciblée, l'hormonothérapie, la radiothérapie et la chirurgie).

Ces traitements ont des répercussions majeures sur l'état général du patient parmi lesquelles nous citons l'hyposialie, la leucopénie, la thrombopénie l'ostéoradionécrose, ou encore les parodontopathies et la maladie carieuse, ces deux dernières sont des pathologies infectieuses qui impliquent des espèces bactériennes qui s'organisent en biofilm (c'est le mode de croissance le plus préférable pour les microorganismes, et le plus important pour le développement des pathologies) et colonisent la cavité buccale qui forme une véritable niche écologique offrant à ces bactéries toutes les conditions nécessaires à leur survie et leur multiplication à savoir humidité, chaleur et énergie, elles sont responsables de la dégradation de l'état buccodentaire des patients.

La virulence de ces espèces bactériennes est plus importante chez les patients sous thérapeutique antinéoplasique en raison de l'immunosuppression provoquée par ce traitement anticancéreux qui peut aller jusqu'à l'aplasie médullaire et par conséquent la paralysie de tout le système immunitaire laissant le champ libre à ces germes et à d'autres microorganismes opportunistes d'exprimer leur pouvoir pathogène.

Dans cette étude, notre premier objectif est de décrire le profil bactériologique chez les sujets sous traitement anti néoplasique dans le but de trouver des relations entre les différentes molécules et composants biotiques de l'écosystème buccale.

1. La cavité et le milieu buccal

1.1. La cavité Buccale :

La cavité buccale est la partie inférieure du visage donnant passage aux aliments et elle forme la première cavité du tube digestif.

Les arcades alvéolo-dentaires subdivisent la cavité Buccale en deux parties :

- La cavité buccale proprement dite.
- La cavité périphérique répondant au vestibule de la bouche.

Le vestibule est un espace en forme de fer à cheval compris entre les joues en avant et lèvres, et les arcades alvéolo-dentaires en arrière.

La cavité buccale proprement dite est limitée sur son pourtour par des arcades alvéolo-dentaires en avant et sur les côtés, en haut par la voûte palatine et le palais mou, en arrière par l'isthme du gosier.

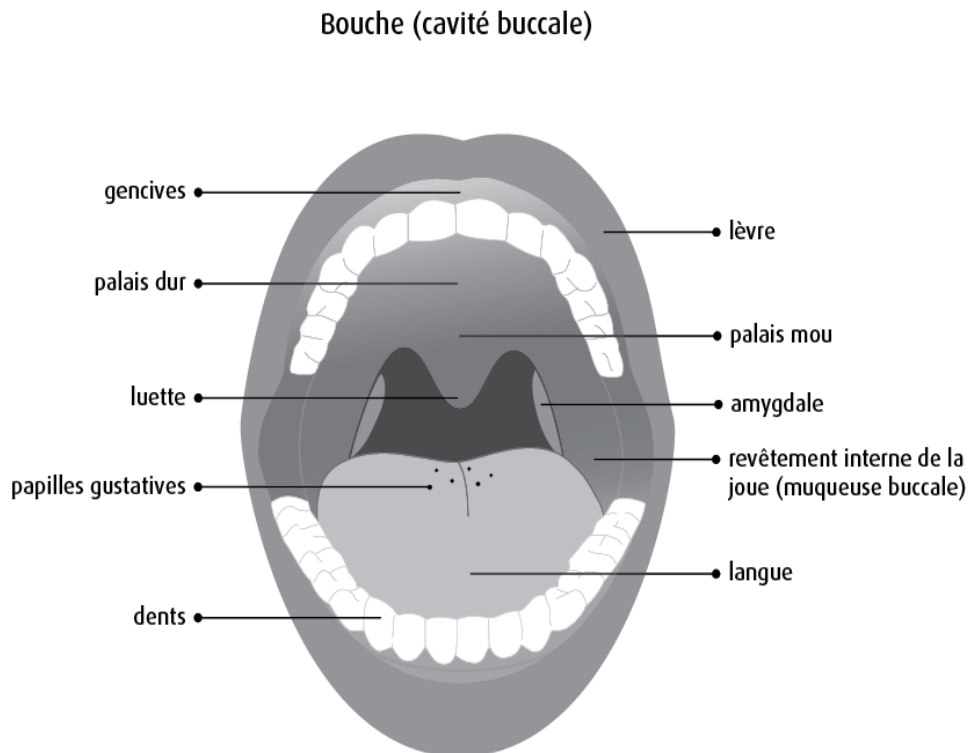


Figure 1: La cavité buccale (3)

La voûte palatine est concave dans tous les sens, limitée en avant et latéralement par l'arcade dentaire maxillaire et en arrière par le voile du palais.

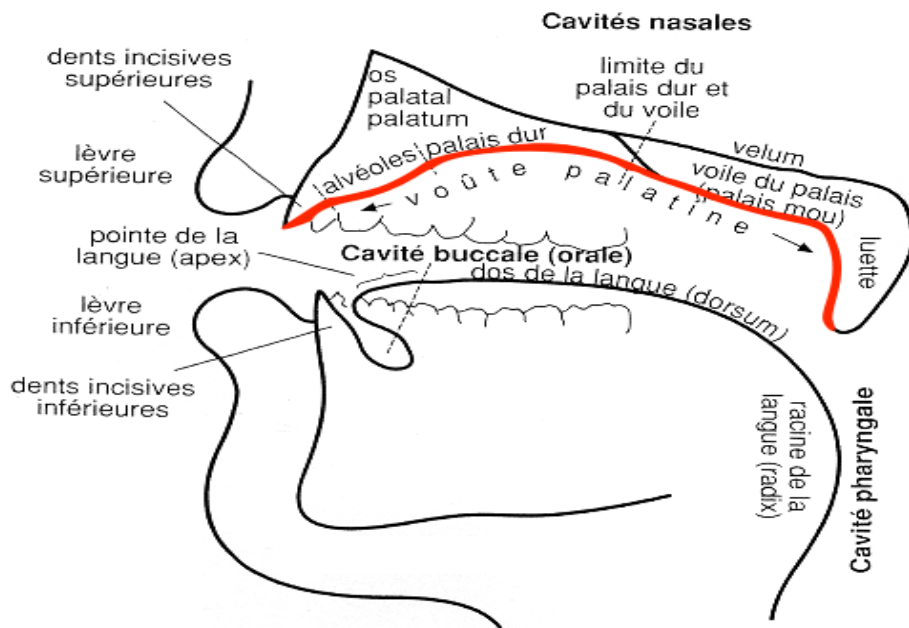


Figure 2: La voûte palatine (4)

La cavité buccale contient un organe mobile, la langue :

Le sillon alvéolo-lingual sépare cette dernière de l'arcade alvéolo-dentaire mandibulaire.

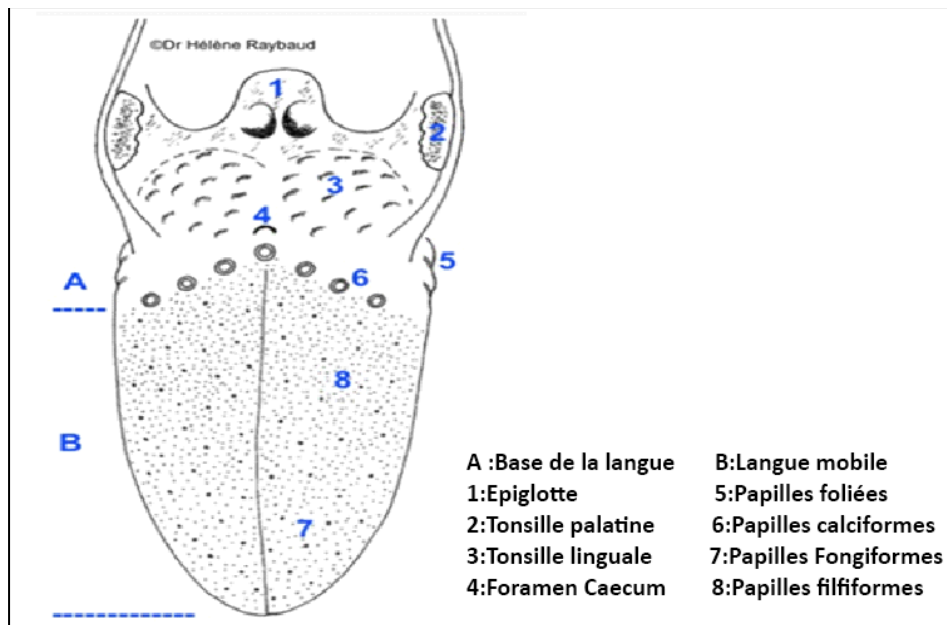


Figure 3: Anatomie de la langue (5)

1.2. Le milieu buccal :

C'est un environnement physico-chimique qui occupe et influence la cavité buccale.

Cet espace est ouvert :

- Antérieurement par les lèvres.
- Postérieurement par le larynx.

Il est limité par des structures anatomiques (muqueuses buccales, langue : dents).

Il héberge des éléments de transit comme les aliments, l'air et des éléments propres comme la salive, le fluide gingival, la flore buccale et le système immunitaire orale.(6)

1.2.1 Terminologie :

- **L'écologie** : C'est une science qui a pour objet les relations des êtres vivants (Animaux, micro-organismes, etc.) entre eux ainsi qu'avec leurs habitats.
- **Écosystème** : C'est l'ensemble d'êtres vivants qui vivent au sein d'un milieu ou d'un environnement spécifique et interagissent entre eux au sein de ce milieu et avec ce milieu.
Un écosystème est constitué de deux composantes :
 - **Un milieu abiotique (le biotope)** : comprend les éléments physiques et biochimiques de l'écosystème (non vivants).
 - **Une communauté biotique (la biocénose)** : qui comprend tous les organismes vivants (bactéries...).(7)
- Les organismes de l'écosystème sont classés en groupe :
 - Une population : est un groupe d'individus de la même espèce vivant ensemble dans un même habitat.
 - Une communauté : est un groupe de population, réunies de façon naturelle, vivant ensemble dans le même habitat
- L'habitat d'un organisme est le site où il s'établit dans l'écosystème.
- La niche d'un organisme : désigne l'habitat qu'il occupe en même temps que le rôle qu'il y tient. La notion de niche englobe celle d'habitat et la complète par une notion de fonction.
(6)

1.2.2. Écologie buccale :

La cavité buccale est un écosystème complexe. Elle renferme un équilibre subtil qui doit être maintenu pour rester en bonne santé.

L'écologie buccale met en évidence :

- **Ecosystème abiotique**, comprend : la salive, le fluide gingival, les dents, les muqueuses.
- **Ecosystème biotique** : comprend les microorganismes.(6,7)

1.2.2.1. Ecosystème buccal abiotique :

1.2.2.1.1. La salive :

1.2.2.1.1.1. Définition de la salive :

C'est un liquide aqueux, insipide, incolore, filant et plus en moins visqueux selon sa provenance et les conditions de sa sécrétion.

L'équilibre du milieu buccal est assuré grâce au contenu spécifique de la salive.

Son débit est continu et peut atteindre 0,8 à 1,5 litre/jour chez l'homme, mais présente d'énormes variations, dont la nourriture est la cause principale.

Les Facteurs de modifications de la salive sont :

- Physiologique : Âge, hormones, stress
- Pathologique : Diabète, cancer, etc.
- Psychologique : Anorexie nerveuse, la schizophrénie
- Pharmacologie: L'effet des médicaments est à considérer.(7)

1.2.2.1.1.2. Origine de la salive :

La salive est issue de trois paires de glandes salivaires dites principales (92 à 95 %).

- Glandes principales (parotides, sous mandibulaires, sublinguales).
- Glandes accessoires (linguales; labiales ; vélaires ; palatines; jugales).(8)

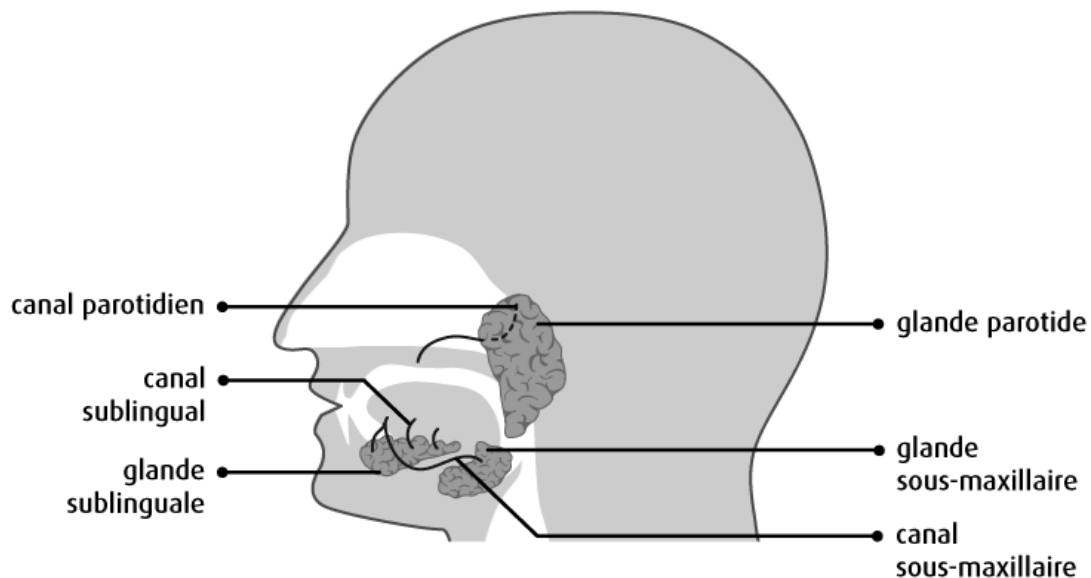


Figure 4: Les glandes et les canaux salivaires (9)

- **La parotide :**

La parotide est la glande la plus volumineuse des glandes salivaires.

De coloration jaune rose, elle pèse entre 25 et 30 grammes et a une consistance ferme, une surface lobulée et est entourée d'une capsule. Grossièrement prismatique triangulaire, elle est le plus souvent mais très variablement bilobée, avec un lobe superficiel sous-cutané, étalé sur le muscle masséter et sur la branche montante de la mandibule, et un lobe profond s'étendant à l'espace rétro-mandibulaire.

Le canal excréteur de Sténon, long d'environ 4 cm avec un diamètre de 3mm, a un trajet assez horizontal et une direction en baïonnette.(8)

- **Glande sous-maxillaire ou sous mandibulaire**

C'est en volume la deuxième glande salivaire après la parotide.

Pesant 6 à 8 grammes, elle est moitié moins grande que la parotide, a une couleur gris rosé, une consistance ferme, un aspect lobulé et encapsulée.

Logée à la partie latérale de la région sus-hyoïdienne, elle a un prolongement antérieur qui pénètre dans le plancher de la bouche avec le canal excréteur ou canal de Wharton. (8)

- **Glande sublinguale**

C'est la plus petite des glandes salivaires majeures.

De coloration gris rosé, elle pèse 2 à 3 grammes et étend son amas de lobules glandulaires sur environ 2,5 à 3 cm, de chaque côté de la langue, entre le canal de Wharton et la branche horizontale de la mandibule. (8)

1.2.2.1.1.3. Propriétés physiques :

1.2.2.1.1.3.1. Volume :

D'une personne à l'autre, la sécrétion peut varier de 500 à 1200 ml par jour : 70% d'origine parotidienne, 20% submandibulaires (la production des autres glandes étant relativement négligeable).

La sécrétion est variable en fonction du moment de la journée et des stimuli. La sécrétion est normalement diminuée au cours du sommeil, augmente au cours de la mastication et de l'élocution. Elle peut par ailleurs être perturbée : (sialorrhée, hyposialie, asialie). La sécrétion de repos serait d'environ 100 ml par jour alors que la sécrétion stimulée serait environ dix fois supérieure.

Le débit de sécrétion montre des variations nycthémérales (minimum à 3h00, maximum entre 12h00 et 22h00).

Nous pouvons produire plus de 36 000 litres de salive en une vie, soit plus d'une demitonne de ce liquide par an.

A côté de la phonation et des repas, la déglutition salivaire est, de loin, le travail le plus important fourni par une bouche.

En moyenne, il y a une déglutition par minute (de jour comme de nuit). (7)

1.2.2.1.1.3.2. Viscosité

La viscosité varie selon l'origine (glandes) :

- 13,4 centipoises pour les sublinguales.
- 3,4 centipoises pour les submandibulaires.
- 1,5 centipoises pour les parotides.

1.2.2.1.1.3.3. PH

Le PH salivaire varie entre 6,7 et 8,5 et reste maintenue grâce au pouvoir tampon de la salive, ce dernier est dû aux carbonates, phosphates minéraux, protéines et aux mucines.

Le pouvoir tampon est individuel et stable chez un sujet en bonne santé.(7)

1.2.2.1.1.4. Composition biochimique

La salive est un mélange complexe de sécrétions produites par les glandes salivaires de résidus alimentaires, de fluide gingival, cellules épithéliales, et de nombreux électrolytes d'origine plasmatique.

- Elle est composée à 99% d'eau.
- Le 1% restant représente le résidu sec soit 5g/l

Ce résidu sec se répartit en :

- o Substances organiques : 3 à 3,4 g/l
- o Substances inorganiques : 1,8 à 2,2 g/l(7)

1.2.2.1.1.4.1. Eau :

L'eau constitue 99% de la salive. Elle participe à l'humidification du bol alimentaire ainsi qu'à la solubilisation des substances (détecter leur goût) (7)

1.2.2.1.1.4.2. Composés organiques :

- Les protéines extrinsèques (sérum)
 - o Albumines (5% des protéines totales)
 - o Immunoglobulines type (Ig) de type IgA, IgM, IgG et des
 - o Alpha et Béta globulines (20% des protéines totales.)
- Les protéines intrinsèques (glandes salivaires)
 - o Enzymes salivaires :
 - L'amylase salivaire : représente 30% des protéines salivaires.
Elle est sécrétée en majorité par les glandes parotides.
 - Le lysozyme est présent à hauteur de 10% des protéines totales.
Inhibiteur de l'agrégation des streptococcus mutans et la fermentation du glucose.
 - D'autres enzymes sont également présents dans la salive :
Kallicréines, collagénases d'origine tissulaire, gélatinases, peroxydases, élastases, protéases, lipase, cholinestérases et ribonucléase.

Tous ces enzymes sont capables de dégrader les graisses et les hydrates de carbone.

- o La mucine

Les mucines salivaires sont des glycoprotéines composées

- De protéines 75%
- Des hydrates de carbone 25%.

Elles sont sécrétées principalement par les glandes sublinguales et les parotides.

La fraction protéique est constituée d'acides aminés tels que la proline, glycine et glutamine.

Les hydrates de carbone sont essentiellement représentés par le mannose, le galactose et le glucose.

Ces mucines participent à l'élaboration de la pellicule exogène acquise et confèrent à la salive son pouvoir lubrifiant.

- Glycoprotéines marqueurs du groupe sanguin.

Dans 80% de la population, les glycoprotéines ayant un pouvoir antigène proche de celui des glycoprotéines marqueurs du groupe sanguin sont retrouvées dans la salive.

- Immunoglobulines sécrétoires.

La plus grande partie des Ig est synthétisée au niveau des glandes salivaires.

Les Ig de type IgA sont les plus présents dont la concentration salivaire est largement supérieure à la concentration sérique.

- Autres :
 - Facteurs de croissance.
 - L'urée, l'acide urique.
 - Le cholestérol.
 - Cellules épithéliales desquamées.
 - Leucocytes.

1.2.2.1.1.4.3. Composés inorganiques :

- Les constituants inorganiques de la salive sont les ions sodium, potassium, calcium, chlorures, calcium, hydrogène(H), phosphates, thiocyanates, bicarbonates, des Halogènes (iode, fluor), métaux (fer, cuivre).
- Parmi ses constituants, le sodium, les chlorures et les bicarbonates ont une concentration salivaire inférieure à celle du plasma, à l'inverse du potassium, le calcium, phosphates, de l'iode et des thiocyanates.
- Le fer, le cuivre et les fluorures sont à l'état de traces.
- Les ions H⁺ sont responsables du PH salivaire, tamponnés par les ions bicarbonates.
- Le système phosphate.
- Le système protéinates.

Tableau 1: Presence des ions dans la salive

Ion	Non-stimulée (mEq /L)	Stimulée (mEq /L)	Plasma (mEq /L)
Na ⁺	2,7	54,8	143,3
K ⁺	46,3	18,7	4,1
Cl ⁻	31,5	35,9	100,9
HCO ₃ ⁻	0,6	29,7	27,5

1.2.2.1.1.5. Sénescence et salivation

La salivation subit l'influence du vieillissement qui se traduit par des modifications histologiques des glandes salivaires et par conséquent des variations qualitatives et quantitatives de la salive

1.2.2.1.1.6. Fonctions de la salive sur le milieu buccal

La fonction principale de la salive est de protéger les tissus durs et les tissus mous, mais aussi de contribuer à la fonction de nutrition au sens large du terme

- **Fonction de protection**

Ce rôle est assuré à travers de nombreux constituants de la salive. La réalité de cette fonction se manifeste à l'occasion des hyposalivies ou des asialivies pathologiques ou induites par certaines thérapeutiques médicamenteuses ou ionisantes.

Cette protection tissulaire s'exerce schématiquement par :

- Des effets physico-chimiques
- Des effets biochimiques
- Des effets immunologiques(7)

- **Les effets physico-chimiques:**

Ces effets physico-chimiques s'exercent selon cinq mécanismes:

a. l'effet de dilution par le fluide buccal de substances acidogènes ou Alcalinogènes ou toxiques (voire trop chaudes ou trop froides)

b. L'effet d'élimination par effet de chasse (en permanence il y a environ 2 ml de fluide buccal en bouche, puisque le taux moyen de sécrétion est de 0,5 ml/min, on en déglutit donc environ 0,5 ml/min en moyenne,). **La déglutition** de ce fluide buccal chargé desubstances et produits (et de très nombreux micro-organismes) qui s'y sont mêlées assure un véritable nettoyage physicochimique de la cavité buccale.

c. La clairance se définit comme la vitesse d'épuration d'une substance (débit X efficacité d'épuration). L'étude de VIPEHOLM a montré que les formes de sucre les plus rétentrices en bouche étaient les plus cariogènes. On sait que les glucides sont normalement évacués de la cavité buccale par dilution par la salive puis déglutis.

d. L'effet tampon. La relative stabilité du pH est la base du pouvoir tampon qu'exerce la salive et de l'effet de dilution.

e. L'effet reminéralisant au profit de l'émail de surface (stabilisation du pH, et réservoir à éléments inorganiques, en particulier, calcium)

f. Tapisser les tissus oraux et du tractus intestinal : la pellicule épithéliale

Les épithéliums de la cavité orale et de l'œsophage sont exposés à de multiples agressions (caractéristiques physiques et chimiques des aliments, reflux acide Œsophagien, germes pathogènes).

De nombreux arguments plaident en faveur d'une participation de la salive dans la protection des épithéliums du tractus alimentaire supérieur.

En effet, plusieurs protéines salivaires se fixent aux surfaces épithéliales : mucines (grâce au récepteur épithélial à mucine), α -amylase, cystatines, PRP.

Ces protéines constituent un film lubrifiant et une barrière contre la dessiccation et les facteurs environnementaux, ainsi que contre les enzymes d'origine bactérienne ou leucocytaire.

Ces protéines contribuent à réduire le potentiel toxique de nombreuses substances transitant par la cavité buccale (acides, alcali, substances bactériennes, virus et autres micro-organismes, composants de l'alimentation (les tannins ou poly phénols en particulier...)).

D'autres constituants des sécrétions salivaires pourraient exercer des effets directs bénéfiques pour les muqueuses buccales et du tractus de la digestion (les facteurs de croissance).(7)

○ **Les effets immunologiques :**

Cet effet protecteur vis-à-vis des surfaces dentaires se manifeste aussi, bien entendu, à travers la pellicule acquise exogène ou biofilm salivaire.

L'action antibactérienne repose sur de nombreux agents :

- IgAs
- Lysozyme / muramidase
- Peroxydase et Catalase
- Histatines

○ **Fonction de nutrition**

- Acuité gustative
- Neutralisation du contenu œsophagien
- Acuité gustative
- Facilitation de la déglutition
- Formation du bol alimentaire
- Dilution du chyme gastrique
- Formation du bol alimentaire
- Dégradation initiale des amidons (α -amylase)
- Neutralisation des tannins alimentaires (PRP et histatines)(10)

1.2.2.1.2. Le Fluide gingival :

C'est un liquide d'origine sérique qui transite à travers l'attache épithéliale et baigne dans le sillon gingivo-dentaire.

1.2.2.1.2.1. Origine du fluide gingival :

Son origine est les vaisseaux sanguins contenu dans le chorion gingival

1.2.2.1.2.2. Rôles du fluide gingival :

Le fluide gingival joue un rôle dans :

- La défense, Il contribue à l'élimination des bactéries par les substances antibactériennes qu'il contient.
- La protection empêche la fixation des bactéries sur les surfaces de la dent et la surface des cellules de la gencive.(11)

1.2.2.1.3. Les dents:

La dent humaine est un organe dur, couleur ivoire, composé d'une couronne et d'une ou plusieurs racines implantées dans l'os alvéolaire des os maxillaires (maxillaire et mandibule) de la cavité buccale, et destiné à couper et à broyer les aliments. On distingue les incisives, les canines, les prémolaires et les molaires. Les dents se forment au cours de la dentition et leur nombre total est en principe de 20 ou 32 selon qu'il s'agisse de la denture temporaire ou définitive, respectivement

Les dents ont plusieurs rôles importants :

- Alimentation : les incisives permettent de sectionner les aliments (ou autre chose) ; les molaires et prémolaires permettent la mastication, le broyage des aliments ; les canines permettent de déchiqueter les aliments comme la viande (voir les carnivores et leurs canines).
- Phonétique : les dents, en association avec la langue et les lèvres, permettent de prononcer de nombreux phonèmes.
- Esthétique : elles soutiennent les tissus mous qui les entourent (lèvres, joues) et participent au sourire.(12)

1.2.2.1.4. Les muqueuses buccales :

La muqueuse buccale est un continuum de la peau qui tapisse la cavité buccale.

1.2.2.1.4.1. Types de la muqueuse buccale:

Trois types de muqueuse buccale sont distingués:

- **La muqueuse bordante** : elle revêt le versant muqueux: des joues, des lèvres, du plancher, de la face ventrale de la langue et du palais mou.
- **La muqueuse masticatoire** :tapisse les gencives et le palais dur.
- **La muqueuse spécialisée** :est limitée au dos de la langue.(13)

1.2.2.1.4.2. Rôles de la muqueuse buccale:

- Fonction de protection des tissus profonds contre les forces mécaniques mises en jeu lors de la préhension des aliments et de leur mastication.
- Fonction de protection contre les micro-organismes saprophytes de la cavité buccale qui deviendraient agressifs en cas de blessure de la muqueuse.
- Fonction sensorielle assurée par de nombreux récepteurs à la douleur, au tact, et à la température disséminée dans la muqueuse.

- Fonction gustative liée aux bourgeons du goût principalement situés dans la muqueuse lingual dorsale.
- Fonction de la protection immunitaire permanente par le système immunitaire local (organes lymphoïdes, lymphocytes et plasmocytes) et par les sécrétions salivaires constituées d'immunoglobulines (Iga, Igg et Igm) et de facteurs bactériostatiques (lysozyme lactoferrine).(13)

1.2.2.2. Ecosystème buccal biotique

1.2.2.2.1. Composition

Les surfaces dentaires comme toutes les surfaces du corps humain sont exposées à des colonisations microbiennes appelées plaque bactérienne organisée en biofilm. La cavité buccale humaine renferme un nombre considérable d'espèces bactériennes (évalué à plus de 500).(14)

Certains d'entre eux vivent en harmonie avec l'hôte (saprophytes, commensales) et crée un équilibre d'autre sont pathogène lorsque certaines conditions se présentent, ces micro-organismes se nourrissent de sucres et des restes d'aliments présents dans la cavité buccale, tout déséquilibre de cette flore (microbiote buccal) à des répercussions sur la santé bucco-dentaire (la carie en est la preuve).

Par ailleurs cette flore varie selon plusieurs facteurs (l'âge, les facteurs physico-chimique, l'alimentation, la génétique, les prises médicamenteuse ... etc.)

Le microbiote buccal occupe plusieurs niches écologiques :

- La salive.
- Le plancher de la bouche.
- La langue et notamment sa face dorsale hérissée de papilles.
- Les versants internes des lèvres et des joues.
- Les gencives et le palais, recouverts d'un épithélium kératinisé.
- Les dépressions à la surface des dents.
- Le sulcus.

Chacune de ces niches à ses caractères physicochimiques propres (acidité, teneur en oxygène, voire température), ce qui induit un microbiote particulier.

Cette flore buccale est poly-microbienne, elle est composée de cocci à gram +, gram -, bacilles gram +, gram -, Ces bactéries peuvent être aérobies ou anaérobies, facultatives ou obligatoires, des levures (surtout le candidasalbicans).

1.2.2.2.1.1. Les cocci :

- **Les cocci à gram + :**
 - **Streptococcus sp :**

L'origine étymologique du mot Streptococcus provient du grec « strepto » (torsade) et « coccus » (sphérique). Ils sont présents sur les surfaces dentaires, et apparaissent dans la cavité buccale dès l'éruption dentaire, qui leur offre des surfaces à coloniser (Transmission

maternelle). Ils jouent un rôle dans l'initiation du processus carieux. On note une corrélation entre le nombre de *Streptococcus mutans* (germe le plus actif concernant le mécanisme cariogène) et l'incidence carieuse. Ils appartiennent à la flore commensale de la cavité buccale et du tractus respiratoire (représentent plus de 20% de la flore buccale). Ils jouent un rôle important dans la formation de la plaque dentaire.(15,16)

○ **Streptococcus mutans:**

Le nom de ce groupe provient du fait que les cellules bactériennes possèdent la capacité de perdre leur forme de coque et apparaissent souvent comme de courts bâtonnets ou coccobacilles cette espèce, bien que naturellement présente dans la microflore buccale humaine, est considérée comme responsable de l'initiation des lésions carieuses et des endocardites infectieuses.

Leur distribution au sein de la cavité buccale varie à la fois qualitativement et quantitativement en fonction de leur site spécifique de colonisation. Les espèces du groupe des *Streptococcus mutans* retrouvées en grand nombre sur les dents.

○ **Streptococcus sanguinis:**

Tout comme les *Streptococcus mutans* les *S. sanguinis* ne s'établissent dans la cavité buccale qu'après l'éruption des dents. Il est considéré comme un colonisateur initial de la plaque qui adhère aux dents.(14)

○ **Streptococcus mitis:**

S. mitis est une espèce mésophile, elle est l'espèce quantitativement dominante des streptocoques oraux. Il peut également être responsable d'endocardite chez l'homme, il est présent dans la cavité buccale dès la naissance et colonise la muqueuse buccale.

○ **Streptococcus salivarius:**

Comme pour les *S. mitis* ils sont présents dans la cavité buccale dès la naissance, ils sont principalement retrouvés sur la langue. Ils produisent des levanes très labiles qui servent de réserve alimentaire aux bactéries du biofilm buccal. (15)

○ **Peptostreptococcus:**

Ce sont des, anaérobies stricts présents dans la plupart des cavités naturelles de l'homme. Les espèces identifiées dans la cavité buccale sont *P. anaerobius*, *P. magnus*, *P. micros*, *P. prevotii*. *P. micros* est fréquemment isolé à partir des poches parodontales associées à d'autres anaérobies stricts à Gram négatif. *P. micros* possède des facteurs de pathogénicité pouvant contribuer à la constitution des lésions parodontales (collagénase, hyaluronidase...).(17)

○ **Les staphylocoques et microcoque:**

La cavité buccale ne constitue pas une niche écologique normale des staphylocoques où ils sont assez rarement isolés à la différence d'autres localisations comme la peau, les muqueuses nasales. Les staphylocoques ne seront qu'occasionnellement isolés à partir du biofilm supra-gingival (*Staphylococcus epidermidis* et *Staphylococcus aureus*). *Micrococcus*

mucilaginose est le seul microcoque isolé régulièrement de la flore orale humaine normale. Les *microcoques* sont surtout retrouvés au niveau de la peau humaine.

- **Les cocci à gram - :**

- **Neisseria spp:**

Ce sont des bactéries immobiles, aérobie strict. *Neisseriasicca* et *Neisseria flava* sont les principaux représentants du genre *Neisseria* rencontrés dans la cavité buccale, que ce soit dans le biofilm supra-gingival ou sur les surfaces muqueuses (joues, lèvres, langue...) Les *Neisseria* font partie des colonisateurs primaires de la pellicule exogène acquise. Certaines espèces de *Neisseria* sont susceptibles de jouer un rôle pathogène.(18)

- **Veillonella spp:**

Les espèces du genre *Veillonella* les plus fréquemment retrouvées dans la cavité buccale sont: *V. parvula*, *V. atypica*, *V. dispar*. Elles sont retrouvées dans le biofilm supra-gingival et sous-gingival ainsi que sur les différentes muqueuses jugales. Les *Veillonella* représentent 5 à 10 % de la flore de la salive. Il s'agit de commensaux des muqueuses. Elles sont également retrouvées sur des sites sains ou pathologiques. Ce sont également des colonisateurs primaires de la pellicule exogène acquise. Bien qu'ils soient fréquemment associés aux parodontites, aucun rôle pathologique ne leur a été attribué.(19)

1.2.2.2.1.2. Les bacilles :

- **Les bacilles à gram + :**

- **Actinomyces spp :**

Le genre *Actinomyces* est fortement représenté dans la cavité buccale et est présent sur l'ensemble des surfaces orales. Les *Actinomyces* sont des bacilles à Gram positif très polymorphes et non sporulés. Ce sont des commensaux oraux. Les espèces identifiées dans la cavité buccale humaine sont *A. georgiae*, *A. gerencseri*, *A. israelii*, *A. meyeri*, *A. odontolyticus*, *A. viscosus*. Ces bactéries jouent un rôle important dans l'étiologie des caries chez l'homme. Ils ont été plus spécifiquement impliqués dans les caries cémentaires (caries des racines généralement rencontrées chez des sujets de plus de 50 ans).

- **Lactobacillus spp :**

Les lactobacilles sont des bacilles rectilignes ou incurvés de longueur et d'épaisseur variables. Ils sont immobiles, à Gram positif, sporulés et acapsulés le plus souvent. Les espèces les plus fréquemment isolées dans la cavité buccale sont *L. acidophilus*, *L. casei*, *L. fermentum*, *L. crispatus*, *L. grasseri*. Le genre *Lactobacillus* est classé dans les bactéries lactiques. Leur caractère fortement acidogène les a fait classer en bactéries cariogènes. En fait, les lactobacilles sont des colonisateurs secondaires des cavités carieuses. Leur faible capacité d'adhésion aux surfaces lisses explique leur localisation préférentielle dans les sillons et les faces dentaires triturantes.

- **Eubacterium spp:**

Ce sont des bactéries filamenteuses présentant un Gram variable et anaérobies strictes. Elles font partie de la flore commensale du tube digestif. Les principales espèces identifiées dans la

cavité buccale sont : *E. alactylicum*, *E. brachy*, *E. lentum*, *E. nodatum*, *E. saburreum*, *E. timidum*, *E. yurii*. Elles sont régulièrement isolées de la flore sous-gingivale de parodontite de l'adulte. Ce genre bactérien est actuellement considéré comme un pathogène opportuniste mineur dans les parodontites.

- **Corynebacterium spp:**

Le principal représentant oral est *Corynebacterium matruchotii* (anciennement *Bacterionemamatruchotii*). C'est un long filament jouant un rôle important dans la structure du biofilm buccal. Il est impliqué dans la constitution des formations en épis de maïs et dans la constitution du tartre.

- **Les bacilles à gram - :**

- **Haemophilus spp:**

Les principales espèces du genre *Haemophilus* isolées dans la cavité buccale sont *H. influenzae*, *H. parahaemolyticus*, *H. para-influenzae*.

Les espèces *H. aphrophilus*, *H. paraphrophilus*, *H. segnis* ont été reclassées comme *Aggregatibacteraphrophilus*, *Aggregatibacterparaphrophilus* et *Aggregatibactersegnis*.

Ces hôtes normaux de la cavité buccale peuvent parfois devenir des bactéries pathogènes opportunistes à l'origine d'infections des maxillaires (ostéïte) ou d'endocardites infectieuses.(14)

- **Eikenella sp :**

Le principal représentant du genre *Eikenella* dans la flore orale chez l'homme est *Eikenellacorrodens*.

C'est un bacille à Gram négatif, capnophile, asaccharolytique qui est incrusté dans la gélose (corrodens). C'est un commensal de la cavité buccale dont l'habitat principal est la plaque dentaire

E. corrodens est un pathogène opportuniste qui a été impliqué dans des septicémies, des abcès du cerveau, des péritonites, des endocardites, des méningites et dans les parodontites.

- **Bacteroides spp :**

Ce genre regroupe des bactéries non pigmentées. Les principaux représentants isolés dans la flore buccale sont : *Tannerella forsythia*, *B. gracilis* T.

Forsythia est d'isolement difficile en raison de ses exigences nutritionnelles (acide N-acétylmuramique). Il est principalement isolé dans des lésions parodontales en phase de destruction active (parodontite agressive, parodontite réfractaire)

- **Porphyromonas spp :**

Les principales espèces du genre *Porphyromonas* identifiées dans la cavité buccale sont : *P. endodontalis*, *P. gingivalis*

Ce sont de petits bacilles à Gram négatif, anaérobies stricts, asaccharolytiques et pigmentés en noir sur gélose au sang. Ces deux espèces bactériennes sont directement impliquées dans

des situations pathologiques. *P. endodontalis* intervient dans des infections de la pulpe dentaire. *P.gingivalis* est une des espèces bactériennes qui jouent un rôle important dans l'étiologie des parodontites de forme agressive et d'évolution rapide. Il est considéré comme un pathogène majeur des parodontites (parodontite agressive, parodontite chronique active)

○ **Prevotellasp :**

Les principales espèces du genre *Prevotella* identifiées dans la cavité buccale sont : *P. denticola*, *P. intermedia*, *P. loescheii*, *P. melaninogenica*, *P. nigrescens*.

Ce sont également des bacilles à Gram négatif, anaérobies stricts, pigmentés en noir sur gélose au sang, mais qui possèdent un pouvoir fermentaire.

P. intermedia est considéré comme un pathogène important dans la survenue des parodontites. Il serait spécifiquement impliqué dans un type de gingivite fréquemment rencontré chez les femmes enceintes (la gingivite gravidique). Il est également isolé d'infections endodontiques, d'abcès péri apicaux, d'alvéolites, d'ostéites péri implantaires. Il est également associé à de nombreuses infections mixtes ou anaérobies de la face.

○ **Fusobacterium spp:**

Les principales espèces du genre *Fusobacterium* identifiées dans la cavité buccale sont :

F. mortiferum, *F. naviforme*, *F. necrophorum*, *F. nucleatum*, *F. periodonticum*.

Ces bacilles à Gram négatif, anaérobies stricts ont une forme allongée aux extrémités effilées. Ils sont non mobiles et asporulés.

F. nucleatum est un commensal de la cavité buccale qui est régulièrement isolé à partir de la flore sous-gingivale et du dos de la langue. Son incidence augmente dans des situations de parodontites de l'adulte ou de gingivites.

F. nucleatum possède de nombreux facteurs de virulence ce qui explique son rôle potentiel dans les pathologies parodontales : LPS, phosphatase, DNAase, leucotoxine, hémolysine.

○ **Capnocytophaga spp :**

Les principales espèces du genre *Capnocytophaga* identifiées dans la cavité buccale sont : *C. gingivalis*, *C. ochracea*, *C. sputigena*.

Ces bacilles à Gram négatif, capnophiles, non sporulés et sans capsule ont une morphologie fusiforme. Ils sont doués d'une certaine mobilité qui est à l'origine d'une colonie étalée sur gélose (gliding). L'habitat naturel des *capnocytophaga* est la cavité buccale et plus spécifiquement le sillon gingival.

Ce genre bactérien peut se comporter comme un pathogène opportuniste et intervenir dans des infections diverses : septicémie, endocardite, parodontite. Le rôle des *Capnocytophaga* dans les parodontites n'a pas été clairement établi. Ils favorisent cependant

Le développement d'autres bactéries pathogènes comme *Porphyromonasgingivalis* par la production de succinate.

Les *Capnocytophaga* possèdent des facteurs de pathogénicité pouvant jouer un rôle dans la pathogénie des maladies parodontales : LPS, facteurs d'adhésion, amino-peptidase, phosphatases alcalines et acides, épithéliotoxine, superoxyde dismutase etc ...

○ **Aggregatibacter sp :**

Le genre *Aggregatibacter* n'est représenté dans la cavité buccale humaine que par une seule espèce: *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*.

C'est un petit *cocco-bacille* à Gram négatif, capnophile, non sporulé, non mobile, catalase positive et saccharolytique. Ce micro-organisme a une importance historique en microbiologie orale car il a permis de démontrer l'aspect infectieux d'une forme de maladie parodontale (la parodontite agressive juvénile localisée) et la spécificité des bactéries impliquées dans son étiologie (*A. actinomycetemcomitans*).

La présence de cette espèce dans la flore de sujet sain est occasionnelle. À l'inverse sa prévalence sera de 90 % chez des sujets présentant une parodontite juvénile localisée et de 60 % chez des sujets présentant des parodontites chroniques de l'adulte avec des lésions en évolution.

La niche écologique d'*A. actinomycetemcomitans* est la cavité buccale. Il est principalement retrouvé dans la flore sous-gingivale. Mais il a également été isolé à partir de la salive, des surfaces jugales, de la langue et des amygdales.

A. actinomycetemcomitans possède de nombreux facteurs de pathogénicité : LPS, leucotoxine, phosphatase, facteurs d'adhésion, catalase, DNAase, peptidase ...

○ **Autres bacilles à Gram négatif :**

Campylobacter est principalement représenté par l'espèce *C. rectus* (anciennement appelée *Wolinella recta*). C'est un bacille à Gram négatif, microaérophile, mobile, asaccharolytique, exigeant en formate et fumarate. Cette espèce est fréquemment associée aux parodontites et semble être un élément important de l'écosystème sous-gingival.

Centipeda periodontii est la seule espèce du genre isolée dans les lésions de parodontite.

C'est un bacille à Gram négatif anaérobie strict et mobile.

Les espèces de *Selenomonas* identifiées dans la cavité buccale sont au nombre de six. Ce sont des bacilles incurvés à Gram négatif, anaérobies, mobiles. Leur rôle potentiel dans les parodontites est mal connu.

1.2.2.2.2. Croissance de la flore orale :

Les surfaces dentaires représentent un faible pourcentage de la surface totale de la cavité buccale (de l'ordre de 5 %)

Elles joueront cependant un rôle important dans les processus de colonisation et de développement des micro-organismes buccaux. Le temps de doublement en phase exponentielle de croissance d'une bactérie de référence comme un *Escherichia coli*

K12 est de l'ordre de 20 minutes. La plupart des bactéries orales aéro-anaérobies ont un temps de doublement plus important (de 30 à 50 minutes en culture pure).

Les mêmes bactéries in vivo auront un temps de doublement de plus de 5 heures. Plusieurs paramètres limiteront la croissance des différentes espèces bactériennes au sein de la flore. Les paramètres de limitation peuvent être de nature différente : potentiel d'oxydo-réduction, pH, température, éléments nutritifs...

1.2.2.2.3. Distribution de la flore orale :

En fonction de sa localisation côté dent ou côté épithélium, la composition de la flore sous-gingivale varie de façon importante. Les couches les plus anciennes constituées du côté des tissus durs sont fortement adhérentes et sont surtout formées de cocci et de bacilles à Gram positif. On peut aussi trouver quelques rares Gram négatif. À l'inverse, du côté d'épithélium la plaque est faiblement adhérente et majoritairement composée de cocci et bacilles à Gram négatif. On rencontre également en quantité importante des bactéries mobiles dont des spirochètes. La composition de la flore sous gingivale est étroitement dépendante de la composition de la flore supra gingivale. Mais en fonction de critères micro-environnementaux (potentiel d'oxydo-réduction, température, réponse de l'hôte...), la colonisation et la croissance des bactéries spécifiques différeront fortement de celles de la flore supra-gingivale.(18)

1.2.2.2.4. Facteurs Physico-chimique :

1.2.2.2.4.1. La température :

On peut classer les bactéries selon leur température optimale de croissance.

- Les bactéries mésophiles à l'exemple de l'*Escherichia coli* : la température de croissance est proche de celle du corps humain 37°C.
- Les bactéries thermophiles par exemple le *Thermus aquaticus* : températures de croissance comprises entre 45°C et 70°C.
- Les bactéries hyperthermophiles par exemple de l'*Archaea* : températures de croissance supérieures à 80°C.
- Les bactéries psychrophiles à l'exemple du *Pseudomonas*) : Températures proches de 0°C (optimum à 10-15°C)
- Les bactéries psychrotrophes par exemple du *Pseudomonas* : la température de croissance est proche de 0°C avec optimum de croissance proche des bactéries mésophiles.

1.2.2.2.4.2. Le pH :

Les bactéries liées à l'écosystème humain se développent le plus souvent dans des milieux neutres ou légèrement alcalins.

Néanmoins, certaines espèces pathogènes, tel *Vibrio cholérique*, cultivent mieux en milieu nettement alcalin (pH 8,5) à l'opposé, les *Lactobacilles* (Flore vaginale de Döderlein) se développent à pH acide (6,3 à 6,5).

On distingue :

- Les bactéries neutrophiles se développent pour des pH compris entre 5,5 et 8,5 avec un optimum voisin de 7.
- Les bactéries alcalophiles se développent à des pH alcalins : cas de *Pseudomonas* et *Vibrio*.
- Les bactéries acidophiles se multiplient dans des milieux acides : exemples des *Lactobacillus*.

Pour garder le pH interne neutre, le mécanisme de résistance des bactéries est :

- La membrane cytoplasmique devient imperméable aux protons,
- Bactéries neutrophiles : échange de potassium contre des protons,
- Bactéries alcalophiles : un échange d'ions sodium contre des protons,
- Production de déchets métaboliques acides ou alcalins.

1.2.2.2.4.3. La pression osmotique:

Les bactéries sont assez tolérantes aux variations des concentrations ioniques. Certaines espèces sont osmotolérantes (*staphylocoques*, *Vibrio cholerae*).

La protection contre les chocs osmotiques est assurée par la paroi qui constitue un véritable mur bactérien.

Certaines espèces bactériennes dites halophiles tolèrent plus que d'autres, de fortes concentrations salines. Ainsi, par exemple, le *Staphylocoques* tolère une forte concentration de Chlorure de Sodium (Milieu de Chapman).(20)

1.2.2.2.4.4. La pression partielle de l'oxygène :

Selon leur comportement à l'égard de l'oxygène, les bactéries sont classées en 4 catégories:

- Bactéries aérobies strictes : elles ne peuvent vivre qu'en présence d'O₂ de l'air et tolèrent des PO₂ élevées, exemple : *Mycobacterium tuberculosis*, *Pseudomonas aeruginosa*.
- Bactéries microaérophiles: se développent sous une PO₂ réduite, inférieure à celle de l'air. Exemple : *Campylobacter*.
- Bactéries anaérobies strictes : ne se développent qu'en absence d'oxygène. L'oxygène de l'air est toxique pour ces espèces. Exemple: le bacille tétanique.
- Bactéries aéro-anaérobies facultatives : se développent aussi bien en absence qu'en présence d'oxygène.

Leur richesse enzymatique leur permet d'utiliser l'oxygène de l'air comme accepteur d'électrons quand il est présent, ou d'utiliser la voie fermentaire quand l'oxygène est absent. Exemple des Entérobactéries (*Salmonelles*, *Shigelles*). (20)

1.2.2.2.4.5. L'humidité :

La cavité buccale est un milieu humide dans lequel s'associent deux fluides différents en proportions inégales : la salive et le fluide gingival. Les espèces bactériennes présentes seront conditionnées par la composition de ces deux liquides biologiques sus cités

1.2.2.2.5. Les Interrelations :

1.2.2.2.5.1. Bactéries/Bactéries :

Les interactions bactériennes jouent un rôle prépondérant dans le développement de la maladie parodontale, elles peuvent avoir lieu au sein d'une population unique ou entre des espèces différentes. Ces interactions sont soit positives ou négative et leur somme va déterminer ou non le maintien de l'équilibre de la balance écologique de la population

- **Les interactions positives**

- **La synergie :**

C'est une action coordonnée entre deux ou plusieurs espèces bactériennes ayant pour effet d'améliorer une fonction ou leur action sur une cellule cible, ou encore assurer la survie des deux espèces, cette interaction produit un effet plus élevé que l'addition de l'effet de chacune des deux espèces prises individuellement, elle peut se produire sans aucun contact entre les deux bactéries en effet une espèce bactérienne donnée peut favoriser la croissance d'une autre espèce à distance, en sécrétant par exemple dans le milieu environnant un facteur nutritionnel essentiel cette seconde espèce.

- **Le commensalisme :**

C'est une situation dans laquelle le produit du métabolisme d'une espèce avantage l'autre espèce et que le métabolisme de la deuxième espèce n'endommage pas la première, un exemple est fourni par certaines bactéries anaérobies strictes qui peuvent croître en présence d'oxygène (habituellement toxique pour ces bactéries) si elles sont cultivées avec des bactéries aéro-anaérobies facultative.(15)

- **Le mutualisme :**

Il est défini comme une relation entre deux espèces au cours de laquelle chacune des espèces tire un bénéfice de l'association, cette interaction est dite à bénéfice réciproque.elle peut être obligatoire, c'est-à-dire qu'au moins une des espèces impliquées ne peut vivre sans l'autre, on parle de mutualisme symbiotique ou de symbiose.

- **Les interactions négatives**

- **La compétition**

C'est une relation entre deux populations qui s'affrontent pour leur survie et leur multiplication. Ces populations acquièrent une densité ou un taux de croissance plus faible qu'elles n'auraient eu sans la compétition. La relation de compétition peut se produire pour l'occupation d'un site particulier ou pour l'obtention de toute ressource essentielle à la croissance bactérienne telle les sources d'énergie, de carbone, d'azote, de fer et d'oxygène. Les microorganismes possédant des molécules d'adhérence (adhésines), des mécanismes efficaces d'acquisition de nutriments, des besoins nutritionnels minimes ou un taux de croissance élevé seront ainsi favorisés. Ce type de relation peut impliquer des espèces bactériennes différentes, mais également des membres d'une même espèce.(20)

○ **L'antagonisme :**

Lorsqu'une population bactérienne secrète des produits (catalase, bactériocine, acide, etc....) qui inhibent d'autres populations ou qui altèrent négativement l'environnement physico-chimique (pH, potentiel d'oxydo-réduction, etc....), les interactions sont dites d'antagonisme. Ainsi, les bactéries produisant des substances toxiques pour d'autres populations auront naturellement un avantage dans un écosystème puisqu'elles peuvent empêcher d'autres populations de survivre et de coloniser ce site. En ce qui concerne les bactéries de la cavité buccale, la production de substances antibactériennes dites bactériocines est souvent responsable des interactions négatives entre espèces bactériennes. Les bactériocines étaient auparavant considérées comme des substances antibactériennes, de nature protéique et d'origine bactérienne, ayant un spectre d'activité étroit et restreint aux espèces qui leur sont apparentées. Toutefois, au fur et mesure que les bactériocines furent découvertes et caractérisées, il a été démontré qu'un certain nombre d'entre elles agissent sur des bactéries qui leur sont taxonomiquement non apparentées.

Le conflit hôte- bactérie met en présence deux adversaires la bactérie caractérisée par son pouvoir pathogène et l'hôte caractérisé par sa réceptivité ou son pouvoir de défense. La maladie infectieuse résulte donc de la rupture de l'équilibre en faveur de la bactérie. Elle est liée à la pénétration et à la multiplication d'un agent microbien virulent capable d'entraîner des troubles dans l'organisme infecté.

1.2.2.2.5.2. Bactérie/Hôte:

○ **Bactéries saprophytes :**

Une bactérie est saprophyte lorsqu'elle vit et se nourrit dans l'environnement (sol, eaux, surfaces).

○ **Bactéries commensales :**

Une bactérie est commensale lorsqu'elle vit au contact du revêtement cutané –muqueux d'un hôte sans entraîner de désordres. L'exposition de tout individu aux bactéries est inévitable.

- Dès la naissance, une flore bactérienne s'installe au niveau de la peau et des muqueuses et cette association constante de bactéries avec les surfaces au contact du milieu extérieur durera tout au long de la vie.
- Au cours de l'évolution, un système complexe de défense se met en place pour éviter l'invasion de l'individu par les bactéries.
- Un équilibre s'installe entre l'individu et les différentes flores commensales de la peau et des muqueuses.
- La flore est variable dans le temps en fonction de l'âge, de l'alimentation, de l'état de santé, de l'antibiothérapie...).
- Cette flore est source de certains nutriments et vitamines nécessaires à l'hôte et constitue une barrière écologique contre l'implantation de germes virulents.

○ **Bactéries pathogènes :**

Bactéries capables de provoquer une maladie chez un sujet sain (ex : Tuberculose, choléra). Les bactéries pathogènes peuvent (pneumocoque, staphylococcus aureus) ou non (Salmonella typhi, Vibrio cholerae) appartenir à la flore humaine commensale.

La virulence est la capacité de la bactérie à déclencher une maladie infectieuse. Elle est définie par la dose infectante. Parfois pour un même pouvoir pathogène, il peut y avoir des souches plus ou moins virulentes (ex : Shigella dysenteriae est beaucoup plus virulente que Shigella flexneri, donnant une maladie plus sévère pour des doses infectantes très faibles).

○ **Bactéries opportunistes :**

Certaines bactéries peuvent devenir pathogènes lorsque les défenses de l'hôte sont affaiblies mais ne donnent pas habituellement de maladie chez le sujet sain. Ces bactéries sont souvent des bactéries commensales (ex : Entérocoque, Escherichia coli), ou bien des bactéries saprophytes de l'environnement (ex : Pseudomonas aeruginosa). (6)

2. La maladie néoplasique et ses traitements :

2.1. La maladie néoplasique :

2.1.1. Généralités :

Il existe plus d'une centaine de types distincts de cancer, bien qu'ils résultent tous d'anomalies fondamentalement similaires dans le contrôle de la croissance et de la division cellulaire, différents types de cancer varient dans de nombreuses caractéristiques importantes, y compris la réponse au traitement et l'évolution de la maladie. Les cancers proviennent de différents types de cellules normales et varient selon leur taux de croissance et leur capacité à se propager à d'autres parties du corps. De plus, les cancers individuels se développent de manière graduelle et progressive, de sorte qu'ils se développent plus rapidement et deviennent de plus en plus malins avec le temps.

Tout d'abord, nous devons définir les tumeurs et leurs différents types, les facteurs de risque qui les sous-tendent et les caractéristiques des cellules cancéreuses.

Il faut également aborder l'étendue du cancer en Algérie, ses formes les plus courantes et les thérapies utilisées pour le combattre.(21)

2.1.2. Définition d'une tumeur :

Selon la définition du Collège Français des Pathologistes :

Le terme « tumeur » désignait autrefois toute augmentation de volume localisé déformant un organe ou une partie du corps. Elle réunissait des lésions différentes, notamment :

- Des collections liquidiennes collectées dans une cavité préformée ;
- Des tuméfactions d'origine inflammatoire ;
- Des hypertrophies tissulaires d'origine dystrophique (goitre) ;
- Des lésions liées à des désordres d'origine embryologique (dysembryoplasies). La définition actuelle est plus restrictive et repose sur la notion d'homéostasie des tissus.(22)

Une tumeur est une prolifération cellulaire excessive aboutissant à une masse tissulaire ressemblant plus ou moins au tissu normal homologue (adulte ou embryonnaire), ayant tendance à persister et à croître, témoignant de son autonomie biologique.(23)

2.1.3. La différenciation tumorale :

Le tissu tumoral tend à reproduire la structure et la fonction d'un tissu normal, Soit le plus souvent, l'aspect du tissu dont les cellules tumorales sont originaires Soit plus rarement un tissu différent : la tumeur est dite métaplasique.

La tumeur est dite : Bien différenciée, lorsqu'elle ressemble nettement et de façon homogène au tissu normal

Peu différenciée lorsque la ressemblance est lointaine ou focale

Indifférenciée, ou anaplasique (ex : carcinome indifférencié défini comme une tumeur à différenciation épithéliale dont il est impossible de préciser la différenciation glandulaire ou malpighienne).(23)

2.1.4. Les tumeurs bénignes et malignes :

2.1.4.1. Tumeurs bénignes : non cancéreuses :

Une tumeur bénigne est une masse de cellules (tumeur) qui n'a pas la capacité d'envahir les tissus voisins ou de métastaser (se propager dans tout le corps). Lorsqu'elles sont retirées, les tumeurs bénignes ne repoussent généralement pas, alors que les tumeurs malignes le font parfois. Contrairement à la plupart des tumeurs bénignes ailleurs dans le corps, les tumeurs cérébrales bénignes peuvent mettre la vie en danger.(24)

Ils sont généralement entourés d'une surface externe (gaine fibreuse de tissu conjonctif) ou restent contenus dans l'épithélium.(25)

2.1.4.2. Tumeurs malignes : cancéreuses :

2.1.4.2.1. Définition :

Le cancer est un terme générique pour un grand groupe de maladies qui peuvent affecter n'importe quelle partie du corps. Les autres termes utilisés sont les tumeurs malignes et les néoplasmes.(26)

Une caractéristique déterminante du cancer est la création rapide de cellules anormales et la multiplication désordonnée des cellules d'un tissu ou d'un organe et qui se développent au-delà de leurs limites habituelles, et qui peuvent alors envahir les parties adjacentes du corps et se propager à d'autres organes ; et les tissus voisins en détruisant les capsules de séparation ce dernier processus est appelé métastase. Donc c'est la perte de contrôle accidentel de la régulation des cellules qui aboutit à leur prolifération anarchique. Qu'est la principale cause de décès par cancer.(27)

2.1.4.2.2. Histologie :

On retrouve dans tous les cancers les éléments histologiques suivants :

- Une indépendance des cellules cancéreuses vis-à-vis des signaux qui stimulent normalement la multiplication des cellules.
- Une insensibilité des cellules cancéreuses aux signaux et mécanismes antiprolifératifs.(28)
- Une capacité proliférative qui n'est plus limitée (croissance à l'infini, résultant souvent en néoplasmes). (29)
- La disparition du phénomène d'apoptose chez ces mêmes cellules cancéreuses, autrement dit une forme d'"immortalité" agressive aux dépens du malade (on utilise notamment des cellules HeLa pour immortaliser *in vitro* des lignées cellulaires) .(30)
- La régression ou dédifférenciation cellulaire vers une forme rappelant de plus en plus des cellules souches embryonnaires (comme si la cellule cancéreuse faisait le chemin inverse depuis l'état de cellule spécialisée/différenciée vers l'état de cellule œuf immature) .(31)
- Une capacité anormale à susciter l'angiogenèse.
- Souvent l'acquisition d'un pouvoir invasif dans les stades avancés.

- Des lésions dans les tissus environnants (nécroses), qu'il y ait ou non invasion tissulaire.
- Sauf dans de très rares exceptions (ex : cancer de la face chez le diable de Tasmanie, problèmes liés à une greffe...), il s'agit de cellules issues de l'individu touché par ce cancer (ce sont des cellules du soi).

C'est seulement si toutes ces caractéristiques sont réunies qu'il s'agit d'un vrai cancer, car il existe des hyperplasies tissulaires non-cancéreuse et même non-tumorales (exemple typique : les tissus cicatriciels présentent une surabondance de tissus conjonctifs, mais dont la nature n'est ni cancéreuse ni tumorale).

2.1.4.2.3. Typologie Par tissu :

On distingue généralement :

- Les carcinomes (épithélioma) : cancers d'un tissu épithélial (formés de cellules avec un pôle basal et un pôle apical), selon le type d'épithélium on distingue :
 - Les carcinomes épidermoïdes ou carcinomes malpighiens, développés aux dépens d'un épithélium malpighien ;
 - Les adénocarcinomes, développés aux dépens d'un épithélium glandulaire ;
 - Les carcinomes anaplasiques, indifférenciés, embryonnaires, etc.(32)
- Les sarcomes : sont des cancers qui se forment aux dépens du tissu conjonctif ou des tissus qui en dérivent comme le tissu cartilagineux ou le tissu osseux. Ils peuvent aussi se former aux dépens de tissus non cartilagineux de soutien comme les muscles ou le système nerveux périphérique, il existe plusieurs types de sarcomes, on distingue :
 - Sarcome des tissus mous
 - Sarcome osseux
 - Chondrosarcomes (une tumeur maligne originaire des tissus cartilagineux)
 - Sarcome de Kaposi : tumeur des tissus mous développée aux dépens des vaisseaux sanguins. Le sarcome de Kaposi est induit par un virus de la famille des herpès virus, le HHV-8. Il est favorisé par l'immunodépression, en particulier induite par le virus VIH. Dans ce cas, sa présence signe le passage au stade SIDA.
 - Sarcome d'Ewing : tumeur dérivée des tissus neuro-ectodermiques, il ne s'agit pas à proprement parler d'un sarcome, mais d'une tumeur de la famille PNET. Le terme historique est resté, mais il est plus juste de parler de tumeur d'Ewing.
 - Sarcome pléomorphe
 - Sarcome à cellules claires du rein.
 - Léiomyosarcome : tumeur maligne originaire à partir des cellules des muscles lisses (utérus, tube digestif et de la paroi des vaisseaux).
 - Liposarcome : tumeur maligne du tissu gras ou adipeux avec une évolution qui va être indépendante :
 - Du degré de malignité
 - De l'étendue des zones atteintes
 - Des possibilités chirurgicales qui seront liées à la taille tumorale et à la localisation.

- Rhabdomyosarcome : Il s'agit de la tumeur des tissus mous la plus fréquente chez l'enfant. Cette tumeur est originaire de la cellule embryonnaire mésenchymateuse.(33)
- Les cancers hématopoïétiques.

2.1.4.2.4. Les critères de malignité d'un cancer :

Il existe de nombreuses différences importantes entre tumeurs malignes qui sont les suivantes:

2.1.4.2.4.1. Sur la base du taux de croissance :

Les cellules normales se développent dans le cadre de la croissance et du développement, comme pendant l'enfance, ou pour réparer les tissus lésés. Les cellules cancéreuses continuent de croître (se reproduisent) même lorsque d'autres cellules ne sont pas nécessaires. Les cellules cancéreuses n'écoutent pas non plus les signaux qui leur disent d'arrêter de croître ou de se suicider (apoptose) lorsque les cellules deviennent vieilles ou endommagées.(24) En général, les tumeurs malignes se développent plus rapidement que les tumeurs bénignes, bien qu'il existe des tumeurs à croissance lente et à croissance rapide dans l'une ou l'autre catégorie.

Les tumeurs malignes ont habituellement une croissance rapide. Elles donnent naissance à une dissémination tumorale à distance (surtout par voie lymphatique et sanguine) avec éclosion et développement de tumeurs secondaires dans d'autres viscères : les métastases. Les tumeurs malignes ont tendance à récidiver après éradication locale. L'évolution, en l'absence de traitement, se fait spontanément vers la mort.(22)

2.1.4.2.4.2. Sur la base de la capacité d'envahir localement :

Les tumeurs malignes envahissent les tissus qui les entourent. L'un des les caractéristiques les plus marquantes du cancer sont la pénétration de la membrane basale qui entoure les tissus normaux.

Les cellules normales répondent aux signaux d'autres cellules qui leur indiquent qu'elles ont atteint une limite. Les cellules cancéreuses ne répondent pas à ces signaux et s'étendent dans les tissus voisins souvent avec des projections en forme de doigt. C'est l'une des raisons pour lesquelles il est parfois difficile d'enlever chirurgicalement une tumeur cancéreuse. Le mot cancer, en fait, est dérivé du mot grec carcinos pour le crabe, se référant à ces extensions en forme de griffes dans les tissus voisins.(34)

2.1.4.2.4.3. Sur la base de la capacité à se propager à distance :

Les tumeurs malignes peuvent se propager à d'autres parties du corps en utilisant la circulation sanguine ou le système lymphatique. Malin les tumeurs peuvent également envahir les tissus voisins et envoyer des doigts en eux, alors que les tumeurs bénignes ne le font pas. Tumeurs bénignes uniquement grossissent à leur lieu d'origine.

Les cellules normales fabriquent des substances appelées molécules d'adhésion qui les amènent à se coller aux cellules voisines. Certaines cellules cancéreuses, dépourvues de la

viscosité causée par ces molécules d'adhésion, peuvent se libérer et flotter vers d'autres régions du corps. Ils peuvent se déplacer vers les tissus voisins, ou à travers la circulation sanguine et le système lymphatique vers des zones du corps éloignées de la cellule cancéreuse d'origine - par exemple, une cellule cancéreuse du poumon peut voyager (métastaser) jusqu'aux ganglions lymphatiques, au cerveau, au foie ou aux os.(35)

2.1.4.2.4.4. Sur la base de la récurrence :

Les tumeurs bénignes peuvent être complètement éliminées par chirurgie car elles ont des limites plus claires et, par conséquent, elles sont moins susceptibles de se reproduire. S'ils se reproduisent, ce n'est que sur le site d'origine. Malin les tumeurs peuvent se propager à d'autres parties du corps. Ils sont plus susceptibles de se reproduire, comme le cancer du sein récurrent dans les poumons ou des os.

2.1.4.2.4.5. Sur la base de l'apparence cellulaire :

Lorsqu'un pathologiste examine des cellules tumorales au microscope, il est très facile de déterminer s'il s'agit de cellules normales, bénignes ou cancéreuses car les cellules cancéreuses ont souvent des chromosomes et un ADN anormaux, ce qui agrandit leurs noyaux. Qui devient aussi plus sombre. elles ont également souvent des formes différentes de celles des cellules normales. Cependant, la différence est parfois subtile.

2.1.4.2.4.6. Sur la base des effets systémiques :

Il y a des tumeurs bénignes qui sécrètent des hormones, telles que phéochromocytomes, les tumeurs malignes sont plus susceptibles de le faire mais en plus grande quantité. Les tumeurs malignes peuvent sécréter des substances qui causent des effets sur tout le corps, comme la fatigue et la perte de poids.

Ceci est connu sous le nom de syndrome paranéoplasique.

2.1.4.2.4.7. Sur la base des traitements :

Les tumeurs bénignes sont généralement complètement traitées par chirurgie, bien que certaines peuvent être traitées par radiothérapie ou chimiothérapie.

Certaines tumeurs bénignes ne sont pas traitées car elles ne présentent pas de risque pour la santé. Les tumeurs malignes peuvent nécessiter une chimiothérapie, radiothérapie ou des médicaments d'immunothérapie pour éliminer la cellule tumorale qui reste après le traitement ou pour traiter les tumeurs secondaires présentes dans d'autres parties du corps.(36)

2.1.4.2.4.8. Sur la base du cycle cellulaire :

La plupart des cellules normales, comme les humains, ont une durée de vie limitée. Lorsqu'ils atteignent un certain âge, elles meurent. Les cellules cancéreuses, en revanche, ont développé un moyen de « défier » la mort.⁸ Au bout de nos chromosomes se trouve une structure connue sous le nom de télomère. Chaque fois qu'une cellule se divise, ses télomères deviennent plus courts. Lorsque les télomères deviennent suffisamment courts, les cellules meurent. Les cellules cancéreuses ont trouvé un moyen de restaurer leurs télomères afin

qu'elles arrêtent leur raccourcissement au fur et à mesure que la cellule se divise, ce qui les rend en quelque sorte immortelles.(37)

2.1.4.2.5. Etiologie :

Il est désormais largement admis que le cancer est le résultat de l'accumulation progressive de mutations génétiques pilotes qui augmentent successivement la prolifération cellulaire. Mais qu'est-ce qui cause ces mutations ?

Le rôle des facteurs environnementaux dans le développement du cancer est depuis longtemps évident dans les études épidémiologiques

Le rôle de l'hérédité a été démontré de manière concluante et l'identification des gènes responsables des syndromes de prédisposition au cancer. On a récemment émis l'hypothèse qu'une autre source de mutations est due aux erreurs aléatoires commises lors de la réplication normale de l'ADN, ce qui peut expliquer pourquoi les cancers surviennent beaucoup plus fréquemment dans certains tissus que dans d'autres.

Cette hypothèse reposait sur notre observation qu'aux États-Unis, les risques à vie de cancer parmi 25 tissus différents étaient fortement corrélés au nombre total de divisions des cellules souches normales dans ces tissus. Il a été largement documenté qu'environ trois mutations se produisent chaque fois qu'une cellule souche humaine normale se divise. Par conséquent, on en déduit que les causes profondes de la corrélation entre les divisions des cellules souches et l'incidence du cancer étaient les mutations génétiques déterminantes qui résultent au hasard de ces divisions. Des preuves récentes issues de modèles murins soutiennent l'idée que le nombre de divisions cellulaires normales dicte le risque de cancer dans de nombreux organes.(38)

2.1.4.2.6. Facteurs de risque :

2.1.4.2.6.1. Facteurs de risque professionnel :

- Exposition à certaines substances (amiante, benzène, chlorure de vinyle, goudron...)
- Exposition aux radiations ionisantes (radiologues, militaires, centrale).
- Utilisation d'antimitotiques.

2.1.4.2.6.2. Facteurs de risque social :

- Tabac, alcool, alimentation déséquilibrée.
- Exposition solaire.
- Sexualité à risque.
- Stress.

2.1.4.2.6.3. Facteurs de risque viral :

Hépatite (foie), papilloma virus (col utérin), HIV (sarcome).

2.1.4.2.6.4. Facteurs de risque génétique :

Maladies génétiques, certains antécédents familiaux de cancer.(27)

2.1.5. Classification :

La CIM-10 classe les néoplasmes en quatre groupes principaux, des néoplasmes bénins, néoplasmes in situ, néoplasmes malins et néoplasmes de comportement incertain ou inconnu. Les néoplasmes malins sont également simplement connus sous le nom de cancers et sont au centre de l'oncologie.(39)

Tableau 2: La classification TNM des tumeurs (40)

T = Tumeur	
Tx	Tumeur primaire non connue ou tumeur prouvée par la présence de cellules malignes.
T0	Absence de tumeur identifiable.
Tis	Carcinome in situ.
T1	Tumeur de 3 cm ou moins dans ses plus grandes dimensions.
	T1a(mi)Adénocarcinome minimalement-invasif T1a \leq 1cm T1b $>$ 1 cm et \leq 2 cm T1c $>$ 2 cm et \leq 3 cm
T2	Tumeur de plus de 3 cm, mais de 5 cm ou moins : T2a $>$ 3 cm mais \leq 4 cm T2b $>$ 4 cm mais \leq 5 cm
T3	Tumeur de plus de 5 cm et de 7 cm ou moins.
T4	Tumeur de plus de 7 cm.
N = Adénopathies	
Nx	Envahissement locorégional inconnu.
N0	Absence de métastase dans les ganglions lymphatiques régionaux.
N1-N3	Augmentation de l'implication des ganglions lymphatiques régionaux
M = Métastases	
M0	Pas de métastase à distance.
M1	Existence de métastases distantes. La catégorie MX est considérée comme inappropriée car L'évaluation clinique de la métastase peut être basée sur seul l'examen physique. (L'utilisation de MX peut entraîner l'exclusion de la mise en lots.)

2.1.6. Le cancer en Algérie

Information sur le cancer / Diagnostic et traitement Estimated number of new cases in 2020, Algeria, both sexes, all ages

Tableau 3 : Le cancer en Algérie (35)

Taux brut et standardisé selon l'âge par 100 000

Cancer	Numéro d'incidence	Numéro de morts	taux brut*	Risque cumulé
Tous les cancers	58 418	32802	133.2	13.93
Sein	12 536	4116	57.8	5.62
Colon et rectum	6 526	3613	14.9	-
Poumon	4 774	4333	10.9	1.41
Prostate	3 597	1635	16.2	1.89
Vessie	3 201	1861	7.3	0.93
Estomac	2 396	1947	5.5	0.68
Thyroïde	2 170	310	4.9	0.51
Lymphome non hodgkinien	1 924	1018	4.4	0.47
Cerveau, système nerveux central	1 777	1478	4.1	0.41
Leucémie	1 683	1115	3.8	0.35
Col de l'utérus	1 663	930	7.7	0.93
Nasopharynx	1 401	807	3.2	0.33
Vésicule biliaire	1 056	684	2.4	0.31
Ovaire	1 042	685	4.8	0.54
Pancréas	974	938	2.2	0.28
Lymphome de Hodgkin	855	230	1.9	0.16
Larynx	841	549	1.9	0.27
Le myélome multiple	752	613	1.7	0.21
Rein	645	325	1.5	0.17
Foie	609	574	1.4	0.17

Corps utérin	555	112	2.6	0.34
Lèvre, cavité buccale	293	126	0.67	0.08
Mélanome de la peau	284	117	0.65	0.06
Œsophage	250	236	0.57	0.06
Glandes salivaires	137	55	0.31	0.04
Testicule	137	28	0.62	0.05
Vulve	89	32	0.41	0.05
Oropharynx	74	44	0.17	0.02
Sarcome de Kaposi	73	29	0.17	0.02
Mésothéliome	70	62	0.16	0.02
Hypopharynx	62	32	0.14	0.02
Vagin	38	18	0.18	0.02
Pénis	4	2	0.02	0.00

D'après une étude déroulée en 2020 par l'agence internationale de recherche en cancer, plus de 58 milles cas sont diagnostiqués chaque année avec un cancer, parmi lesquelles 32 milles meurent, donc le taux de mortalité est de 56%, on observe aussi une prévalence du cancer du sein, également les types (par organe) les plus communément retrouvés sont les cancers du côlon et du rectum, puis celui du poumons et de la prostate dans cette ordre.

Donc on réalise selon cette étude, que les cancers touchent une partie significative de la population, et consécutivement est l'un des problèmes massifs de santé qui menace la population algérienne.

Et alors, la population doit être sensibilisée aux risques de santé liés aux cancers et à l'importance des examens de routine et du diagnostic précoce pour améliorer les chances de succès de leurs traitements et de leur rétablissement complet, ainsi que pour améliorer leur santé et leur hygiène bucco-dentaire.

2.2. Traitement des cancers :

Il y a de très nombreuses formes de cancer, les traitements ne peuvent donc pas être identiques.

La chirurgie, la radiothérapie, la chimiothérapie, l'hormonothérapie, l'immunothérapie, seules ou associées entre eux, constituent les principaux traitements.

Certains traitements sont parfois difficiles à supporter (chirurgie mutilante, chimiothérapie lourde), mais actuellement, des efforts sont développés pour atténuer les effets secondaires des traitements et permettre une meilleure qualité de vie.

Parfois, des malades ou leurs familles sont inquiets du fait que les traitements des cancers sont très différents d'un malade à un autre ou d'une ville à l'autre.

Ceci est dû au fait qu'il y a plusieurs variétés de cancers, et que chaque variété peut être traitée à des stades différents, aussi les traitements du cancer sont nombreux ;

On distingue trois grandes disciplines :

- La chirurgie (ablation chirurgicale de la tumeur et, éventuellement, de ses extensions) ;
- La radiothérapie (traitement par diverses sources et modalités de rayonnement) ;
- Les traitements médicaux (chimiothérapie, hormonothérapie, traitement ciblés, immunothérapie).

Les malades ne sont pas nécessairement tous traités avec les trois types de traitement mais, pour certains malades, l'association de deux ou trois techniques peut donner de meilleurs résultats que l'utilisation d'une seule.

On arrive alors à la notion d'un traitement principal et de traitements associés que l'on appelle plus communément traitements adjuvants, c'est-à-dire renforçant l'efficacité du premier traitement, notamment dans le but d'éviter les rechutes.(41)

2.2.1. La chirurgie :

Les cancers sont fréquemment traités par la chirurgie, Elle impose souvent d'enlever non seulement la tumeur ou l'organe atteint, mais aussi une marge de tissus sains autour de la tumeur ainsi que les ganglions voisins.

Cette exérèse large destinée à ne laisser localement aucune cellule cancéreuse, est la condition essentielle de la guérison.

2.2.1.1. Les différentes modalités de chirurgie des cancers :

2.2.1.1.1. La chirurgie diagnostique (La biopsie)

- Varie selon l'organe et le type de cancer.
- Utilise un instrument ne provoquant ni écrasement ni coagulation du tissu prélevé, (bistouri froid, pince à biopsie),
- Doit être significative et représentative de l'ensemble de la tumeur,
- Doit éviter les zones hémorragiques, nécrotiques ou infectées,
- Doit intéresser les zones de jonction entre tissu sain et pathologique (notamment pied d'implantation des tumeurs polypoïdes),
- Doit éviter la constitution d'hématomes ou d'abcès qui retarderait les traitements ultérieurs,
- Comportant suffisamment de tissu pour une analyse anatomopathologique de bonne qualité, Différenciation tumorale, grade histologique, étude de la vx, importance de la réaction stromale, d'embolies lymphatiques ou veineux, RH, facteurs de croissance par IHC, étude des oncogènes par hybridation in situ....
- Il faut savoir la répéter avant de rejeter l'hypothèse d'un cancer.

- Une biopsie ganglionnaire de tout le ganglion est souvent utile en cas de lymphome pour étudier la morphologie ganglionnaire.(42)

2.2.1.1.2. La chirurgie à visée curative

Exérèse de l'organe ou d'une partie de l'organe qui contient la tumeur et vérification de l'absence d'extension tumorale en bordure de la tumeur (marges de sécurité).

Une exérèse ganglionnaire y est souvent associée : ablation des ganglions lymphatiques qui drainent le territoire de la tumeur et dont l'examen histologique permet de déterminer l'extension régionale éventuelle de la tumeur.

2.2.1.1.3. La chirurgie des métastases

Exérèse de métastases (hépatiques, pulmonaires...) pouvant permettre une plus grande efficacité de la chimiothérapie dans un second temps, ou encore la diminution de symptômes compressifs, ou autres ; Ses indications restent limitées à certains cas de cancers.(43)

2.2.1.1.4. La chirurgie de réduction tumorale

Pour quelques KC, la chirurgie a seulement l'ambition de réduire au maximum le volume tumorale avant l'utilisation éventuelle d'une autre arme de traitement.

L'exemple le plus caricatural est constitué par le cancer de l'ovaire.(42)

2.2.1.1.5. La chirurgie d'exérèse ganglionnaire

On appelle exérèse du ganglion sentinelle l'intervention qui consiste à enlever le ou les premiers ganglion(s) lymphatique(s) de l'aisselle le(s) plus proche(s) de la tumeur pour vérifier, par analyse anatomopathologique, s'ils contiennent ou non des cellules cancéreuses. Cette technique permet de réserver le curage axillaire aux seules tumeurs qui le nécessitent, en cas d'envahissement ganglionnaire.(44)

2.2.1.1.6. La chirurgie prophylactique

Elle consiste à intervenir sur des lésions bénignes mais dont on connaît le potentiel d'évolution certain vers la malignité.

2.2.1.1.7. La chirurgie réparatrice ou reconstructrice.

Qui prend de plus en plus d'importance en cancérologie. La chirurgie réparatrice n'est pas seulement bénéfique par la restauration des formes et des fonctions qui améliore la qualité de la vie, mais elle permet également des exérèses plus larges et plus facilement acceptées du fait de la certitude d'une réparation de bonne qualité.(41)

2.2.2. La radiothérapie :

La radiothérapie est une méthode de traitement locorégional des cancers, utilisant des radiations pour détruire les cellules cancéreuses en bloquant leur capacité à se multiplier. L'irradiation a pour but de détruire toutes les cellules tumorales tout en épargnant les tissus sains périphériques.

La radiothérapie est utilisée chez plus de la moitié des patients ayant un cancer. Elle est, avec la chirurgie, le traitement le plus fréquent des cancers et peut entraîner une rémission nette à elle seule. Elle peut être utilisée seule ou associée à la chirurgie et à la chimiothérapie. Ses indications sont liées au type de la tumeur, à sa localisation, à son stade et à l'état général du patient. Elle peut être faite en ambulatoire, c'est-à-dire sans hospitalisation, car les séances sont de courte durée et les effets secondaires moindres que lors d'une chimiothérapie, hormis chez certains patients victimes d'une hypersensibilité individuelle aux rayonnements ionisants, hypersensibilité qui devrait bientôt pouvoir être diagnostiquée par des « tests de dépistage d'effets indésirables potentiels de la radiothérapie ». Des tests sont également attendus pour diagnostiquer une plus grande susceptibilité que la moyenne aux cancers radio-induits.(45)

2.2.2.1. Les types de la radiothérapie :

On distingue quatre grandes techniques de radiothérapie que sont la radiothérapie externe, la radiochirurgie, la curiethérapie et la radiothérapie métabolique. Chacune d'elles possède ses indications selon le type de tumeur et sa localisation.

2.2.2.1.1. La radiothérapie externe :

La radiothérapie externe est la plus connue et la plus utilisée, la source de rayonnement est à l'extérieur du patient. Les bombes au cobalt, qui utilisent une source radioactive γ de cobalt 60, ont pratiquement disparu, au moins dans les pays développés, au profit des accélérateurs linéaires d'électrons produisant des faisceaux de rayons X haute énergie et des faisceaux d'électrons. Il existe diverses techniques : la radiothérapie conventionnelle, la radiothérapie conformationnelle 3D (en trois dimensions), la radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité RCMi (Step and shoot, sliding windows et l'arc thérapie), la radiothérapie en condition Stéréotaxie et la tomothérapie ou radiothérapie hélicoïdale, ces deux dernières techniques sont peu répandues, mais tendent à se développer.(46)

2.2.2.1.2. La curiethérapie :

La source radioactive est placée pendant une durée limitée (le plus souvent quelques heures) ou définitivement, à l'intérieur du malade, dans la tumeur ou dans une cavité à son contact. Trois techniques principales, elles-mêmes se subdivisent en sous-techniques suivant leur débit de dose (bas débit et haut débit) et leur type de chargement (manuel ou différé). Il s'agit de la curiethérapie interstitielle, la curiethérapie endocavitaire et la curiethérapie endoluminale.

2.2.2.1.3. La radiothérapie métabolique.

Dans le cas de la radiothérapie métabolique vectorielle, la source radioactive non scellée, sous forme liquide ou de gélule, est injectable et va se fixer sur les cellules cibles. Ce type d'examen n'est pas placé sous la responsabilité du radiothérapeute mais du médecin spécialisé en médecine nucléaire

2.2.2.1.4. La radiochirurgie :

C'est une modalité spécifique de radiothérapie externe dont les indications sont particulières. Ce mode de traitement nécessite des appareillages spécifiques utilisant des faisceaux ultra-focalisés. Parmi les appareils utilisés, on trouve le Gamma knife, le Cyberknife et l'accélérateur adapté avec micro-multilames.(47)

2.2.2.2. Effets secondaires de la radiothérapie :

Les modalités modernes d'irradiations et les études dosimétriques par ordinateur, couplées aux images scanographiques, ont permis de réduire, sans cependant les éliminer complètement, les effets secondaires de l'irradiation au niveau des tissus sains.

Les effets secondaires précoces peuvent être gênants mais n'ont pas de caractère de gravité. Ainsi, l'irradiation des tumeurs abdominales et du bassin peut provoquer des diarrhées par atteinte des cellules saines de l'intestin.

La radiothérapie de la cavité buccale, du pharyngo-larynx ou de l'œsophage peut être à l'origine de difficultés à avaler (dysphagie), de la sécheresse de la cavité buccale (hyposialie – xérostomie).

Ces effets secondaires immédiats s'atténuent puis disparaissent en quelques semaines après la fin de la radiothérapie. Des traitements symptomatiques peuvent hâter leur guérison.

Les effets secondaires tardifs sont plus durables et doivent être évités. Ils doivent faire l'objet d'une attention particulière de la part du radiothérapeute.(41)

2.2.3. Les traitements médicamenteux :

Les traitements médicamenteux agissent de différentes façons dans le but de détruire les cellules cancéreuses, de les empêcher de se propager ou de ralentir leur croissance. Les médicaments utilisés pour traiter le cancer sont aussi appelés médicaments anticancéreux ou agents anticancéreux. Les médicaments peuvent aussi servir à atténuer ou à soulager les effets secondaires du cancer ou de son traitement.

2.2.3.1. Les types des traitements médicamenteux :

La chimiothérapie, parfois appelée chimio, détruit les cellules cancéreuses ou ralentit leur croissance. On administre dans certains cas un seul agent chimio thérapeutique à la fois. Mais dans la plupart des cas, on associe plusieurs agents chimio thérapeutiques pour détruire les cellules cancéreuses.

Le traitement ciblé a recours à des médicaments pour cibler des molécules spécifiques, comme des gènes ou des protéines, dans les cellules cancéreuses afin d'interrompre leur croissance et leur propagation. Cela signifie qu'en ciblant les cellules cancéreuses, ces médicaments n'endommagent pas de nombreuses cellules normales.

L'hormonothérapie ralentit la croissance de cancers comme les cancers du sein, de la prostate et de l'utérus qui utilisent les hormones sexuelles naturelles (comme l'œstrogène, la progestérone et la testostérone) pour se développer. L'hormonothérapie empêche les cellules cancéreuses d'utiliser les hormones dont elles ont besoin pour se développer, ou empêche le corps de fabriquer l'hormone qui provoque la croissance du cancer.

L'immunothérapie aide à renforcer ou à rétablir la capacité du système immunitaire à combattre le cancer.

Les médicaments de soutien préviennent, maîtrisent ou soulagent les effets secondaires causés par le cancer ou les traitements du cancer. Les bisphosphonates, par exemple, aident à renforcer les os et à les protéger des effets de certains cancers et de leur traitement.

2.2.3.2. Buts du traitement médicamenteux

Dans le cadre du traitement, on peut avoir recours au traitement médicamenteux des façons suivantes :

- Le traitement médicamenteux peut aider à **guérir** le cancer en détruisant toutes les cellules cancéreuses et en réduisant le risque de réapparition du cancer.
- Le traitement médicamenteux peut viser à **maîtriser** le cancer en interrompant la croissance et la propagation des cellules cancéreuses ou en détruisant les cellules cancéreuses qui se sont propagées à d'autres parties du corps.
- Le traitement médicamenteux peut aider à **prévenir** la croissance ou la propagation de nouvelles cellules cancéreuses.
- Le traitement médicamenteux peut aider à **soulager** les symptômes du cancer et vous aider à vous sentir plus confortable quand la guérison du cancer n'est pas possible. (48)

2.3. La chimiothérapie :

2.3.1. Définition :

La chimiothérapie est le type de traitement généralisé le plus répandu. Elle consiste en l'administration systémique de médicaments pour bloquer la croissance ou induire la mort des cellules cancéreuses. Les traitements de chimiothérapie peuvent donc atteindre et potentiellement affecter toutes les cellules du corps. Il en existe plusieurs catégories en fonction de leur cible. Ils sont divisés en deux grandes classes, soit les agents cytotoxiques et les agents ciblés. Ces composés peuvent être de petites molécules synthétiques ou d'origine naturelle, comme certains antibiotiques de la famille des anthracyclines. Des anticorps sont aussi utilisés pour cibler une protéine spécifique. Les agents cytotoxiques induisent la mort des cellules cancéreuses par des mécanismes généraux présents dans toutes les cellules. "La chimiothérapie est adaptée à chaque patient en fonction du type de cancer afin de proposer le traitement *approprié*, explique le Dr Jean-Baptiste Méric, oncologue et directeur du pôle santé publique et soins de l'Institut national du cancer.(49,50)

2.3.2. Types de chimiothérapie :

Il existe différentes chimiothérapies :

2.3.2.1. La chimiothérapie curative

La chimiothérapie curative est proposée lorsqu'on estime qu'elle peut suffire à la guérison du cancer, qu'elle soit associée ou non à une chirurgie ou une radiothérapie. Elle est donc utilisée pour des cancers qui sont souvent de bons répondeurs à ce type de traitement et dont l'évolution n'est pas encore trop avancée. On pratique alors des cures successives de chimiothérapie, à bonne dose et sous surveillance, dans le but de faire disparaître totalement la tumeur ou d'éviter sa récurrence après chirurgie. Elle est souvent efficace pour le traitement des hémopathies malignes.(51)

2.3.2.2. La chimiothérapie primaire ou Néoadjuvante :

2.3.2.2.1. Définition :

Ce concept a d'abord été développé à propos des cancers du sein localement avancés. 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.

2.3.2.2.2. Modalités pratiques :

Elle consiste en 2 ou 3 cures de chimiothérapie qui sont nécessaires pour juger de l'efficacité du traitement. On doit faire un nouveau bilan à l'issue de ce délai pour apprécier les possibilités d'un traitement chirurgical et/ou radiothérapie qui, rendu possible, donne un nouvel espoir de curabilité.

Enfin, l'utilisation de la chimiothérapie à un stade précoce de la tumeur peut retarder le développement de résistance à la chimiothérapie souvent observé dans les cancers étendus ou métastatiques.

2.3.2.2.3. Indications :

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.

2.3.2.2.4. Limitations :

Les inconvénients de cette technique sont :

- Le retard du traitement chirurgical ou la radiothérapie et, donc un risque de progression tumorale,
- L'augmentation du risque des complications per- et post-opératoires et des réactions radiques,
- Les difficultés pour les anatomopathologistes de bien classifier la tumeur après la chimiothérapie,
- L'induction d'une immunodépression et donc d'une plus grande sensibilité aux infections.(52,53)

2.3.2.3. La chimiothérapie adjuvante ou de prévention

2.3.2.3.1. Définition

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. L'utilisation de la chimiothérapie à un stade précoce de la tumeur peut retarder le développement de résistance à la chimiothérapie souvent observé dans les cancers étendus ou métastatiques.

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

2.3.2.3.2. Les critères

On propose une chimiothérapie adjuvante parce qu'on sait que, statistiquement, les malades ont plus de chances de survivre avec la chimiothérapie que sans.

Cependant, pour un malade donné, cela n'est pas forcément aussi clair car les complications de la chimiothérapie peuvent, dans certains cas, annihiler l'effet positif attendu de la chimiothérapie.

2.3.2.4. La chimiothérapie en phase métastatique :

2.3.2.4.1. Définition :

Elle est réalisée au stade métastatique, lorsque les cellules cancéreuses se sont diffusées dans l'organisme. Elle traite les cellules cancéreuses dans l'ensemble de la corpson appelle dans ce référentiel chimiothérapie palliative une chimiothérapie qui a pour but principal l'amélioration ou le maintien de la qualité de vie par son action anti tumorale. Le bénéfice sur la survie est probablement nul voire délétère. Elle concerne les patients en phase avancée de leur maladie. Cela ne concerne pas les patients à la phase initiale de la maladie métastatique ou localement avancée qui reçoivent une chimiothérapie pour prolonger la durée de vie, et ne devrait pas concerner les patients en phase terminale, chez qui la chimiothérapie n'est plus indiquée. Selon les études 20 à 40 % des patients atteints de cancers métastatiques reçoivent une chimiothérapie durant leur dernier mois de vie.(53)

2.3.2.4.2. Indications :

La chimiothérapie palliative est proposée quand le cancer est déjà évolué, dans le but de prolonger la survie et de soulager les symptômes, en espérant une régression même partielle du cancer. Cette régression permet d'améliorer l'état du malade, en diminuant les douleurs et en ralentissant la croissance de la tumeur. L'espérance de vie est alors prolongée, dans de meilleures conditions. Les doses de chimiothérapie palliatives sont souvent moins fortes afin de ne pas exposer le sujet à plus d'effets secondaires que bénéfiques.(54)

2.3.3. Les classes des cytotoxiques

Il existe plusieurs façons de classer les médicaments de chimiothérapie. Habituellement, La classification des agents anticancéreux cytotoxiques se fait actuellement en fonction de leur mécanisme d'action sur le cycle cellulaire et leur appartenance à des familles chimiques (Figure 1).

On distingue ainsi, les alkylants, les inhibiteurs de topoisomérases, les antimétabolites et les poisons du fuseau.

Les antimétabolites agissent en amont de la synthèse d'ADN. Les inhibiteurs de topoisomérases et les alkylants agissent directement sur l'ADN déjà formé. L'ensemble de ces

molécules vont induire des dommages à l'ADN et parfois à l'ARN (pour certains antimétabolites) et vont altérer les capacités de réplication et de transcription des gènes. Les poisons du fuseau agissent quant à eux en aval de la synthèse d'ADN, au moment de la mitose qui sera empêchée. Au final, les anti-cancéreux cytotoxiques vont inhiber la prolifération cellulaire et parfois déclencher des signaux de mort cellulaire par apoptose.

Certaines molécules, de par leur mécanisme d'action original, ne sont pas classés dans l'une de ces 4 catégories et seront décrites à part dans ce chapitre.

On compte actuellement plus de 60 molécules anti-cancéreuses cytotoxiques et pour faciliter l'exposé de ces classes médicamenteuses, seuls quelques représentants seront décrits dans ce chapitre, soit en raison de leur mécanisme d'action particulier, de leur usage fréquent ou de leur toxicité notable.(55)

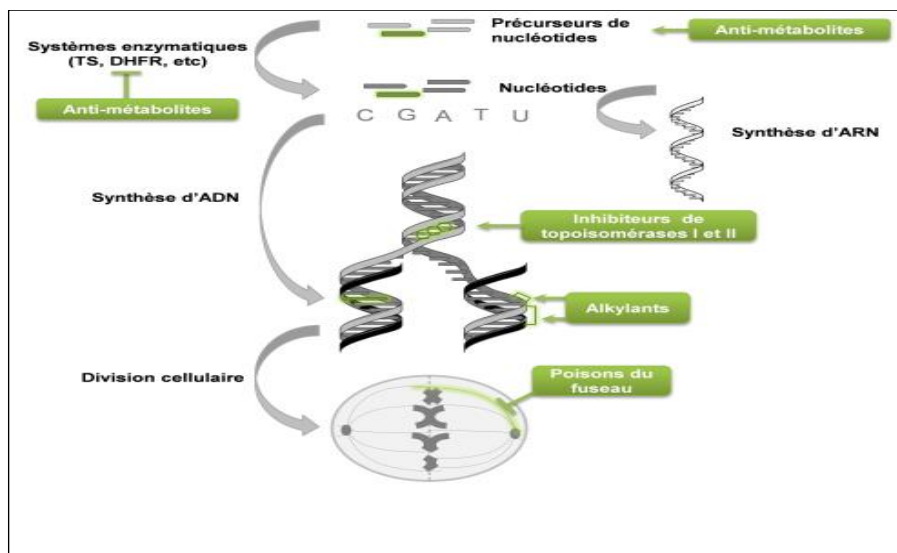


Figure 5 : Cibles des principaux anticancéreux cytotoxiques

2.3.3.1 Agents alkylants et apparentés

Les agents alkylants et apparentés possèdent un groupement chimique pouvant former des liaisons covalentes avec les acides nucléiques de la cellule. La première étape métabolique est la formation d'un ion carbonium, atome de carbone ne comprenant que 6 électrons dans sa couche externe. Cet ion est extrêmement réactif et réagit instantanément avec tout donneur d'électron du voisinage, comme un groupement amine, -OH ou SH. La plupart des alkylants utilisés en thérapeutique sont bifonctionnel (ils possèdent deux groupes alkyls) pouvant lié deux nucléotides adjacents. L'azote N7 de la guanine est probablement la cible moléculaire principale de l'alkylation, mais aussi N1 et N3 de l'adénine ou N3 de la cytosine peuvent être concernés.

Un agent bifonctionnel étant capable de réagir avec deux nucléotides, il formera des ponts intra ou inter-caténares, rendant impossible la transcription ou la réplication de l'ADN. De plus l'alkylation en N7 de la guanine conduit à son excision, et ainsi à la rupture de la chaîne

ADN. En cas de réparation de la guanine excisée, la paire guanine-cytosine peut être remplacée par la paire adénosine-thymine (mutation).

L'alkylation intervient essentiellement au moment de la réplication de l'ADN (phase S) quand les deux brins sont séparés et exposent ainsi les sites d'intérêt à l'action alkylante. Le blocage de la mitose en phase G₂ conduit à la mort de la cellule.

Tous les agents alkylants sont myélo-suppresseurs et provoquent des troubles gastro-intestinaux (diarrhée, nausées, vomissements). Après usage prolongé, s'ajoute des troubles de la gamétogénèse et une stérilité permanente chez l'homme, et un risque accru de leucémie aiguë non-lymphoblastique.

Cette classe pharmacologique comprend un très grand nombre de substances utilisées en thérapeutique. Les plus communément utilisés sont présentés ici.(55,56)

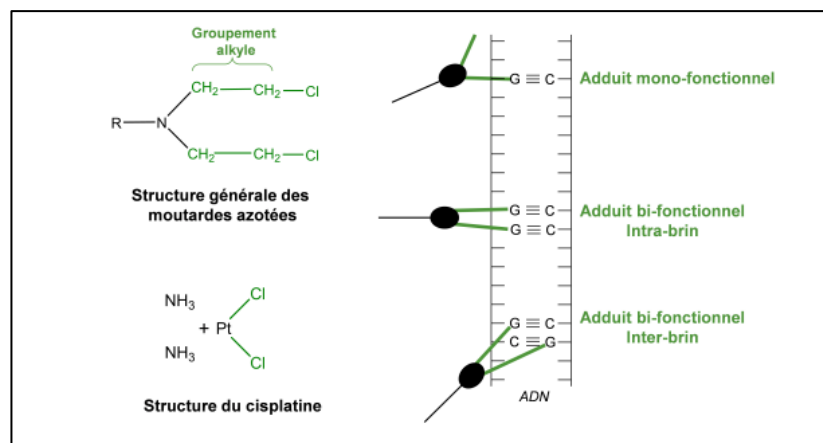


Figure 6 : Structure et mécanisme d'action des alkylants

2.3.3.1.1. Les moutardes à l'azote :

Elles sont toutes chimiquement liées au gaz moutarde utilisé comme gaz de combat pendant la première guerre mondiale. Leur formule de base est R-N-bis-(2chloroethyl). Dans l'organisme, chacune des chaînes latérales 2-chloroethyl est cyclisée avec libération d'ion chlore. Le dérivé éthylène - ammonium ainsi formé est très hautement réactif et peut réagir avec l'ADN ou d'autres molécules.

Le Cyclophosphamide est le plus couramment utilisé des produits alkylants. Il est inactif et doit être métabolisé par les cytochromes P450 hépatiques avant de donner deux métabolites l'un actif la moutarde phosphoramidée qui est l'agent alkylant, l'autre inactif l'acroléine, responsable des cystites hémorragiques qui compliquent le traitement par le cyclophosphamide. Cet effet indésirable peut être prévenu par augmentation de la diurèse et administration de mesna lequel antagonise les effets de l'acroléine. Le cyclophosphamide est myélotoxique, relativement plus pour la fonction lymphocytaire. A ce titre il est parfois utilisé comme *immunosuppresseur*. Le cyclophosphamide peut être administré par voie orale, mais aussi parentérale (iv, im, ip). Les principaux effets indésirables incluent la cystite hémorragique, la *myelosuppression*, et les nausées/vomissements.(55)

2.3.3.1.2. Nitroso-urées :

Les nitroso-urées sont des produits actifs sur un grand nombre de tumeurs, agissant par alkylation et probablement par un autre mode d'action non encore élucidé. Dans l'organisme ils sont spontanément dégradés de façon non-enzymatique pour former des dérivés alkylants. D'autres métabolites tel que les isocyanates organiques sont capables d'interagir avec les protéines et peuvent inactiver les enzymes de réparation de l'ADN.

Un exemple de nitroso-urée est la lomustine qui du fait de sa grande liposolubilité peut passer la barrière hémato-encéphalique et agir ainsi sur les tumeurs cérébrales et méningées.

Néanmoins, les nitroso-urées présentent une myélotoxicité importante, présentant deux caractéristiques péjoratives, la toxicité est cumulative et elle est retardée (3 à 6 semaines après début du traitement).(57)

2.3.3.1.3. Cisplatine :

L'action du cisplatine est homologue à celle des moutardes azotées. Il provoque par réaction avec l'ADN des ponts intra caténaux entre les résidus guanine adjacents. Le cisplatine est administré par voie iv lente. Après trois heures il est concentré dans les reins et après 40 heures dans l'intestin et le foie. Dans le plasma il est hautement lié aux protéines plasmatiques. Sa demi vie est biphasique avec une deuxième phase de plusieurs jours. Il est sévèrement néphrotoxique et nécessite des mesures d'hyperhydratation et diurèse forcée. Il est peu myélosuppresseur mais provoque des *vomissements* d'une extrême sévérité (ceux-ci peuvent être antagonisés par un 5-HT3 inhibiteur comme l'ondansétron). Le cisplatine est ototoxique, provoque des neuropathies périphériques, des réactions anaphylactiques et une hyperuricémie. C'est un produit qui a modifié le pronostic des tumeurs solides des lignées germinales (testicules et ovaires).(58)

2.3.3.2. Les antimétabolites :

Ces anti-cancéreux inhibent la synthèse des acides nucléiques de l'ADN (et parfois de l'ARN), première étape nécessaire à toute multiplication cellulaire, en inhibant des enzymes clés notamment en jouant le rôle de substrat piège (Figure 1). Ainsi ces cytotoxiques sont plus actifs sur les cellules en phase S du cycle cellulaire.

On distingue 3 types d'antimétabolites :

2.3.3.2.1. Les analogues de l'acide folique :

Cette sous-catégorie comporte 3 molécules qui ont en commun une parenté structurale avec l'acide folique ce qui leur confère une reconnaissance par les enzymes clés du cycle des folates. Cependant chaque molécule n'est pas active sur les mêmes cibles enzymatiques. Le méthotrexate (MTX) est un inhibiteur de la di-hydro-folate réductase (DHFR), qui en bloquant le cycle des folates, va inhiber de manière indirecte la thymidylate synthase (TS), enzyme indispensable pour la synthèse des bases pyrimidiques telle que la thymine (dTTP) qui entre dans la composition de l'ADN. Le raltitrexed est un inhibiteur direct et spécifique de

la TS. Le pemetrexed est une inhibitrice multi-kinase, empêchant principalement l'activité de la TS, mais aussi de la DHFR et de la glycinamide ribonucléotide formyltransférase (GARFT), inhibant ainsi la synthèse d'ADN et d'ARN.

Tous les analogues de l'acide folique empruntent les voies de transport (transport actif des folates) et les voies métaboliques de l'acide folique et notamment ils subissent une polyglutamatation qui leur confère une rétention prolongée à l'intérieur de la cellule.

2.3.3.2.2 Les analogues pyrimidiques :

Ce groupe comprend des médicaments qui ont en commun la capacité d'inhiber la synthèse des nucléotides pyrimidiniques. On distingue le 5-fluorouracile (5-FU) qui se différencie de l'uracile par l'ajout d'un atome de fluor. La molécule va interagir avec les enzymes du métabolisme des pyrimidines telles que la TS. De plus, le 5-FU est phosphorylé en triphosphate (FUTP) et incorporé à la place de l'uracile dans les ARN messenger. La capécitabine est une pro-drogue du 5-FU utilisable par voie orale et transformée en 5-FU après métabolisme hépatique et tissulaire (intra-tumoral).

La cytarabine est un analogue structural de la cytidine dont le ribose a été remplacé par l'arabinose (cytosine arabinoside = cytarabine). La gemcitabine, quant à elle, a pour origine l'ajout de 2 atomes de fluor sur la deoxycytidine. Comme précédemment, ces médicaments se comportent comme de faux substrat pour les enzymes du métabolisme des pyrimidines et peuvent être incorporés de manière anormale dans l'ADN (un mauvais empilement des bases conduit à un dysfonctionnement majeur de l'ADN).

La 5-azacitidine et son métabolite actif la décitabine (5-aza-2'-deoxycytidine) ont un mécanisme d'action proche de la cytarabine et possède par ailleurs la capacité à inhiber la DNA méthyl-transférase (DNMT), une enzyme clé de la régulation du code épigénétique. La méthylation des gènes suppresseurs de tumeurs, responsable de leur inactivation, est fréquemment observée dans les cancers et rend compte de leur résistance à l'apoptose. En inhibant la DNMT, l'azacitidine permet la réactivation des gènes qui induiront la mort des cellules cancéreuses. On parle d'agent déméthylant.(55)

2.3.3.2.3. Les analogues puriques :

Le développement de cette famille chimique a débuté dans les années 1940 et a conduit à la mise au point d'anti-cancéreux mais aussi d'antiviraux (aciclovir, zidovudine) et d'immunosuppresseurs (azathioprine). On distingue des analogues de l'adénine ou de l'adénosine (fludarabine, cladribine, pentostatine, clofarabine, nelarabine), un analogue de la guanine (6-thioguanine) et un analogue de l'hypoxanthine (6-mercaptopurine). Ces analogues de purines agissent principalement en inhibant l'adénosine desaminase, enzyme clé pour la synthèse des purines entrant dans la composition de l'ADN et des ARNs.

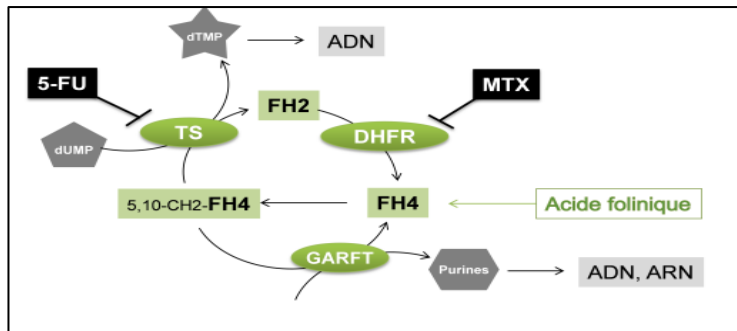


Figure 7 : Cibles des anti-métabolites analogues de l'acide folique et du 5-FU

2.3.3.3. Poisons du fuseau mitotique

Les poisons du fuseau ont en commun de se lier à la tubuline qui entre dans la composition du fuseau mitotique et qui joue un rôle important dans le maintien du cytosquelette. Ils vont ainsi désorganiser la ségrégation des chromosomes au moment de la mitose et entraîner la mort de la cellule. On distingue plusieurs types de poisons du fuseau (on parle aussi d'agents tubulo-affines) en fonction de leur structure, de leur origine (souvent naturelle) et de leur site de liaison sur la tubuline ayant des conséquences diverses sur les microtubules.(51)

2.3.3.3.1. Les alcaloïdes de la Pervenche :

Ouvinca-alcaloïdes (vinblastine, vincristine, vindésine, vinorelbine, vinflunine) empêchent la polymérisation des microtubules et les déstabilisent.

2.3.3.3.2. Les taxanes :

(Paclitaxel, dérivé de l'If du Pacifique *Taxus brevifolia*, docétaxel et cabazitaxel) sont, à l'inverse, des stabilisateurs du fuseau car ils empêchent sa dépolymérisation et stimule sa polymérisation.

2.3.3.3.3. L'eribuline :

Est un analogue de synthèse de l'halichondrine B qui provient d'une éponge marine *Halichondriaokadai*. Elle inhibe la croissance des microtubules sans altérer la phase de raccourcissement, la tubuline étant piégée dans des agrégats non productifs.(57)

2.3.3.4. Inhibiteurs de topoisomérases

Historiquement, les médicaments de ce groupe étaient appelés antibiotiques cytotoxiques en raison de leur origine microbienne. La première molécule identifiée fut la dactinomycine ou D-actinomycine isolée à partir d'une actinobactérie du genre *Streptomyces* en 1963. A partir de cette même source fut identifiée une autre structure active conduisant à la classe des anthracyclines. Le suffixe « rubicine » des anthracyclines rappelle leur couleur rubis caractéristique. La daunorubicine (1967) a été la première anthracycline, suivie quelque

temps plus tard de la doxorubicine (1991), qui est la molécule de référence, très largement utilisée aujourd'hui encore. La plupart de ces molécules sont des agents intercalants. C'est-à-dire qu'ils s'insèrent entre 2 paires de base de l'ADN modifiant les fonctions de transcription et de réplication du génome. Cependant il a été montré que l'intercalation est nécessaire mais non suffisante pour induire l'effet cytotoxique. Un autre mécanisme a ainsi été décrit par la suite et consiste en l'inhibition des topoisomérases (ou DNA-gyrases). Ainsi le mécanisme essentiel des anthracyclines serait l'inhibition des topoisomérases de type II. Les anthracyclines ont également d'autres propriétés comme la capacité à générer des radicaux libres et à induire une peroxydation lipidique au niveau membranaire (ces propriétés sont responsables de la toxicité cardiaque des anthracyclines). L'ensemble de ces effets toxiques conduit à des coupures dans l'ADN et à la mort de la cellule.

A côté des anthracyclines, il existe d'autres inhibiteurs de topoisomérase II (mitoxantrone, étoposide et amsacrine). A noter que l'étoposide, dérivé de la podophyllotoxine, n'est pas intercalant. Ces autres inhibiteurs de topoisomérase II n'induisent généralement pas de radicaux libres et de peroxydation lipidique (donc pas de toxicité cardiaque).

Topotécan et irinotécan sont des dérivés semi-synthétiques de la camptothécine extraite de l'arbre chinois « Camptotheca acuminata ». Ce sont des inhibiteurs de la topoisomérase I. Ils ne sont pas cardiotoxiques et ne présentent pas de résistance croisée avec les anthracyclines.

Enfin, un dernier antibiotique cytotoxique est présenté dans ce paragraphe. Il s'agit de la bléomycine, un agent scindant, qui se comporte comme une endonucléase, réalisant de multiples cassures de la molécule d'ADN (indépendamment des topoisomérases) par oxydation au niveau des thymidines.(50)

2.3.4. Effets indésirables

Le traitement cytotoxique agit efficacement sur les cellules cancéreuses qui se divisent plus rapidement que les cellules normales, mais manque de sélectivité, ce qui provoque des effets secondaires qui sont variables et inconstants selon les patients.

On distingue 4 grands types de toxicité qui sont quasi-systématique (mais à des degrés divers) pour tous les cytotoxiques. Par ailleurs on distingue des toxicités spécifiques en fonction des molécules ou des classes thérapeutiques.

2.3.4.1 Toxicité hématologique

- **Neutropénie** : (polynucléaires neutrophiles inférieurs à 1,5 G/L) réversible, non cumulative et dose-dépendante. Elle survient le plus souvent entre le huitième et le quatorzième jour suivant l'administration de la chimiothérapie. Elle est considérée comme sévère (on parle alors d'aplasie médullaire) en dessous de 0,5 G/L. En cas d'aplasie ou de neutropénie prolongée, le risque d'infection est important. Une antibiothérapie préventive peut être proposée, de même que des facteurs de croissance leucocytaires.

- **Thrombopénie** (nombre de plaquettes inférieur à 150 G/L) : risque majeur d'hémorragie nécessitant des transfusions plaquettaires.
- **Anémie** : fréquente, en particulier après plusieurs cures (surtout avec les dérivés du platine), elle peut être prévenue par l'injection d'EPO. Une transfusion sanguine doit être réalisée si l'hémoglobinémie est inférieure à 80 g/L.(50,54)

2.3.4.2. Toxicité digestive

- **Nausées et vomissements** : aigües ou retardées, les nausées sont très fréquentes mais leur incidence varie en fonction des molécules et des doses utilisées (Tableau 2). Il convient de les prévenir par des antiémétiques comme le métoclopramide ou la métopimazine éventuellement associés aux corticoïdes si le risque est faible voire des sétrons (antagonistes 5HT3) ou l'aprépitant (anti NK1) pour les molécules les plus émétisantes (voir les chapitres correspondants).
- **Mucite et stomatite** : la gravité des mucites dépend des molécules utilisées. En l'absence d'une bonne prévention (par une hygiène bucco-dentaire parfaite), le traitement symptomatique passe par des antalgiques et un antifongique comme l'amphotéricine B ou le fluconazole.
- **Diarrhées** : due au traitement médicamenteux, l'origine de la diarrhée peut aussi être infectieuse. Elle peut être traitée par le loperamide et une hydratation parentérale. Il s'agit d'une toxicité limitante dans le cas de l'irinotecan, avec une diarrhée aigüe et une diarrhée retardée plus de 24h après l'administration.

2.3.4.3. Toxicité cutanéomuqueuse et sur les phanères

- **Alopécie** : la perte de cheveux est réversible mais s'accompagne un fort impact psychologique. La pose d'un casque réfrigérant est le seul moyen préventif, mais d'efficacité médiocre. Si le malade raccourcit ses cheveux, leur chute est moins spectaculaire et le port d'une perruque plus facile.
- **Syndrome main-pied ou erythrodysesthésie palmoplantaire** : c'est une réaction inflammatoire qui se caractérise par une fragilisation des micro vaisseaux, une atteinte des kératinocytes et se développe généralement de manière symétrique sur la paume des mains et la plante des pieds. Ce syndrome débute par l'apparition d'une rougeur douloureuse, d'un gonflement, d'une sécheresse de la peau qui peut alors desquamier. Il débute plus d'1 mois après le début du traitement, il est médicament, dose et durée d'exposition dépendant. Il n'existe pas de traitement spécifique et seule la prévention (hydratation, rafraichissement des mains et des pieds, élimination des zones d'hyperkératose) peut s'opposer à ce syndrome très douloureux et limitant pour la poursuite du traitement. Médicaments concernés : 5-FU, capécitabine, cytarabine, docétaxel, doxorubicine, clofarabine, éribuline.
- **Atteinte des ongles** : taxanes, anthracyclines, etc
- **Extravasation** : il existe un risque important de vénite (risque de phlébite) et de nécrose des tissus qui entourent la veine utilisée pour la perfusion lors de l'utilisation de certaines molécules particulièrement vésicantes (anthracyclines, vinca-alcaloïdes,

dacarbazine). L'utilisation d'une chambre implantable reliée à un cathéter veineux central limite ce genre d'accident. En cas d'extravasation par les anthracyclines, il convient de tamponner la zone concernée avec du DMSO (diméthylsulfoxyde) et des pansements froids en association à des corticoïdes par voie générale ou locale (SC). Dans le cas des vinca-alcaloïdes on peut utiliser des injections SC de hyaluronidase couplées à des pansements chauds.

- **Hyperpigmentation cutanée** : causée par busulfan
- **Photosensibilisation** : causée par :dacarbazine, 5-FU
- **Toxicité gonadique** : aménorrhée, ménopause précoce chez la femme Azoospermie chez l'homme (on conseillera la cryoconservation de sperme chez les jeunes hommes)

2.3.4.4. Toxicité endo-buccal

2.3.4.4.1. Les manifestations précoces

2.3.4.4.1.1. Les mucites

- **Définition et épidémiologie**

La mucite est une inflammation des muqueuses localisée le plus souvent au niveau de la bouche (stomatite) et du tube digestif, mais peut être associée à des lésions plus diffusées (muqueuse génitale et conjonctive de l'œil). La mucite buccale est un effet indésirable fréquent des traitements cytotoxiques induits par chimiothérapie.

L'incidence des mucites chimio-induites est très variable, comprise entre 15% et 90%, tous stades de mucite confondus.

Dans une étude publiée en 2012, la fréquence des mucites chimio-induites a été estimée à 64% tous cancers et protocoles confondus, avec une plus grande incidence observée dans le cancer du sein (76,5%).(59–61)

- **Mécanisme d'apparition**

La mucite orale peut survenir à la suite d'effets directs (interférence de la molécule dans la prolifération cellulaire, la maturation et le renouvellement cellulaire) et indirects (action des médicaments myélosuppresseurs, induisant une dérégulation du système immunitaire, responsable des surinfections) de la chimiothérapie.(62)

La nature de la chimio, la dose et le nombre de cycles administrés sont des facteurs influençant l'apparition d'une mucite. Les antimétabolites et les agents alkylants sont plus particulièrement mucitogènes entraînant une plus grande incidence et une plus grande sévérité de la mucite.

L'administration prolongée ou répétée à petites doses d'agents cytotoxiques est associée à un risque supérieur de développer une mucite en comparaison à l'administration en bolus.(60,63)

- **Classification**

Tableau 4:Classification de la gravité de la mucite selon L'OMS(64)

	Classification de l'OMS
Grade 0	Pas de mucite
Grade 1	Erythème, sensation désagréable (douleur)
Grade 2	Erythème, ulcères, alimentation solide possible
Grade 3	Ulcères, alimentation liquide uniquement possible
Grade 4	Alimentation per os impossible, alimentation entérale ou parentérale obligatoire

2.3.4.4.1.2.La xérostomie

- **Définition et épidémiologie**

Le mot « xérostomie » vient du grec : « xéro » signifiant sec et « stomie » la bouche. La xérostomie se définit donc par un état de sécheresse de la cavité buccale et des lèvres ressenti de façon subjective par le patient. Elle s'agit d'une atteinte directe ou indirecte des glandes salivaires qui se traduit soit par une diminution du flux salivaire, appelé aussi hyposialie, soit par une sécrétion salivaire nulle ou asialie. Elle peut entraîner de nombreuses anomalies en raison des rôles variés de la salive et un déséquilibre de la flore buccale.

La prévalence de xérostomie varie de manière importante dans la population selon les études. Cette pathologie se développe à tout âge. Cependant le syndrome sec salivaire est très fréquent dans la population âgée, avec une prévalence variant de 17% à 39% selon les auteurs. Les femmes sont plus fréquemment atteintes.(65,66)

- **Mécanisme d'action**

Selon certains auteurs, les agents de chimiothérapie donneraient lieu à une délitation canalaire, à une dégénérescence des cellules acineuses, à la formation de kystes et à une inflammation dans les tissus glandulaires engendrant une réduction de la sécrétion salivaire. Après le traitement, le flux salivaire revient à la normale. Parfois, l'hyposialie persiste mais n'entraîne pas de sensations importantes de sécheresse buccale.(63)

- **Classification**

L'évaluation de la xérostomie est basée sur l'examen clinique, sur des questionnaires standardisés et sur la mesure du flux salivaire. Il existe trois degrés de sévérité :

Tableau 5 : Classification de la xérostomie selon l'OMS (67)

Grade	Paramètres d'évaluation subjectifs et objectifs
Grade 0	Aucun symptôme
Grade 1	(sécheresse ou salive épaisse) sans altération significative de la nutrition ; flux salivaire non stimulé > 0,2 ml/min

Grade2	Symptomatique et altération significative de la nutrition v.o. (ex : prise excessive d'eau, utilisation de lubrifiants, régime type purée, prise d'aliments humidifiés) ; flux salivaire non stimulé entre 0,1 et 0,2 ml/min
Grade 3	Symptômes empêchant une alimentation orale adéquate ; hydratation iv, sonde nasogastrique, indication à la gastrostomie ; flux salivaire non stimulé de < 0,1 ml/min

- **Les facteurs favorisants**

La xérostomie est l'un des problèmes de la bouche les plus courants induits par la chimiothérapie. Certains facteurs peuvent favoriser l'état de sécheresse, comme :

- Des situations de stress ou d'émotion.
- Le diabète.
- Les respirateurs buccaux (dus à une mauvaise perméabilité nasale).
- Les changements hormonaux (grossesse, ménopause).
- L'âge (personnes âgées).
- Absence de la mastication.
- La déshydratation.
- Le tabac, l'alcool.(65,67)

2.3.4.4.2. Les infections

Pour les patients sous chimiothérapie, les infections sont les complications les plus importantes et les plus menaçantes. Elles peuvent être le point de départ d'une septicémie, toujours grave pour les patients en aplasie médullaire. Toutes ces infections orales sont extrêmement dangereuses et potentiellement mortelles. Elles sont liées à l'importance de la leucopénie et sa durée.

Ces infections peuvent être bactériennes, fongiques ou virales et résultent des effets immunosuppresseurs des molécules utilisées dans la chimiothérapie.(68,69)

2.3.4.4.2.1. Les infections bactériennes

Les infections bactériennes sont essentiellement d'origine dentaire ou muqueuse et peuvent toucher n'importe quelle partie de la muqueuse buccale. Chez le patient en aplasie médullaire, tout micro-organisme présent dans les VADS peut potentiellement devenir un agent pathogène. L'agressivité bactérienne est en fonction de leur quantité.

Les germes mis en cause lors de ces infections sont variés. On note les germes à gram négatif comme *LePseudomonas* qui provoquerait des abcès et des nécroses muqueuses et osseuses, et des germes gram positif tels que *les streptocoques* et *les staphylocoques*, qui euxprovoqueraient des lésions souvent surinfectées à *Candidas Albicans (CA)* ou à *Herpès Simplex Virus (HSV)*. (68,69)

- **Les cellulites**

Tout foyer infectieux dentaire ou péri dentaire (foyer infectieux apical, accident d'éruption...) a tendance à se propager plus facilement chez le patient neutropénique, rendant le patient très vulnérable.

Les cellulites peuvent être aiguës et circonscrites, séreuses ou suppurées. La propagation et la multiplication peuvent aboutir à des ostéites.(65–66-67)

- **Lesostéites**

Les ostéites sont des affections inflammatoires du tissu osseux lorsqu'il est infecté par une ou plusieurs bactéries le plus souvent au *staphylocoque*, ou d'une atteinte parasitaire ou chimique. Les causes des ostéites de la face sont essentiellement microbiennes et locales tout particulièrement dentoalvéolaire.

Le polymorphisme clinique est important, la majorité des formes sont localisée mais il existe des formes diffuses. Elles peuvent être aiguës ou chroniques.

Ce foyer infectieux est facilement propagé chez un patient neutropénique.(73)

- **Les abcès dentaires**

L'abcès dentaire est une infection de la bouche sous forme d'une poche de bactérie contenant de pus formé de débris tissulaires nécrosés, de germes encore actifs ou détruits et de macrophages plus ou moins altérés. Elle a toujours une cause bucco-dentaire bien précise, Il existe deux types d'abcès dentaire:

- **L'abcès parodontal:**

Est une infection purulente localisée au niveau des tissus parodontaux, cette lésion est le terrain idéal pour que les bactéries se développent et prolifèrent dans les tissus.

- **L'abcès péri apical:**

Est un abcès purulent qui survient au niveau de la racine, dans la pulpe dentaire et à l'intérieur de l'os alvéolaire. Cet abcès est provoqué par la présence d'une carie et par la nécrose du nerf.

Le pus d'un abcès dentaire propage ensuite dans la gencive par le canal dentaire dans lequel passe les vaisseaux sanguin et les nerfs.

Cette infection est plus grave devant un patient en aplasie médullaire où la propagation des bactéries dans les tissus est plus facile.(72,74)

- **Les parodontopathies :**

Les maladies parodontales désignent l'ensemble des affections à composantes inflammatoires résultant d'une agression bactérienne de l'espace gingivo-dentaire, modulées par les facteurs immunologiques de l'hôte qui en déterminent l'évolution.

Les formes agressives des maladies parodontales sont essentiellement dues à un défaut de la fonction des neutrophiles et des lymphocytes.

L'intégrité muqueuse perturbée et la fonction immunologique altérée permettent aux micro-organismes et à leurs toxines de diffuser dans le tissu environnant et génèrent un abcès parodontal.(71)

- **Les gingivites bactériennes**

La gingivite ulcéro-nécrotique aiguë (GUNA) neutropénique est causée par la synergie entre la *Fusobacterie* et la *BorreliaVincentii* (*Spirochète Oral*). Elle peut débiter au niveau d'une dent ou d'un groupe de dents mais elle s'étend souvent aux deux arcades. Elle évolue à partir d'une forme banale d'inflammation d'origine bactérienne.

Elle est caractérisée par une ulcération et une nécrose de la papille inter dentaire et de la gencive libre recouvertes d'un enduit sale jaune grisâtre. La gencive est très rouge, œdématisée et douloureuse. L'halitose est sévère et une intense hémorragie gingivale avec de mobilités dentaires. Des saignements spontanés peuvent apparaître.(71,74)



Figure 8:Gingivite ulcéro-nécrotique (74)

- **La parodontite ulcéro-nécrotique**

Elle affecte pour sa part les tissus parodontaux superficiels (nécrose interproximales) et le parodonte profond (perte d'attache, destruction osseuse). Elle dépend de la neutropénie et de l'état bucco-dentaire préalable du patient.(75)



Figure 9 : Parodontite ulcéro nécrotiques (75)

- **Les thrombophlébites**

Tous les germes peuvent être responsables. Il s'agit d'une inflammation d'une veine dans laquelle va se former un caillot, la symptomatologie est riche et douloureuse.

Les patients cancéreux ont un risque augmenté d'évènements thromboemboliques veineux. Certaines substances utilisées lors de la chimiothérapie sont également associées au développement de thrombus.(76)

2.3.4.4.2.2. Les infections fongiques

Le principal germe responsable des infections buccales fongiques est le *Candida Albicans*, on parle alors de candidose.

La candidose buccale est une mycose superficielle due à des levures, du genre *candida albicans*, saprophytes buccaux qui deviennent pathogènes ; ils adhèrent à la surface de l'épithélium par des matériaux polymères extra cellulaire et pénètre par la libération d'enzymes. Elle se manifeste sous plusieurs formes.(63,77)

- **Les formes aiguës ou Muguet**

C'est la candidose pseudomembraneuse, qui se présente sous forme de pseudomembrane, s'annonce par une sensation de gout métallique ou de cuisson bientôt suivie par l'apparition de macules rouges sur la face interne des joues et des lèvres, la langue, le palais et le voile. Ces macules vont avoir tendance à confluer. Un enduit blanchâtre apparaît d'abord au centre des macules puis s'étend en nappes irrégulières plus ou moins épaisses. Elles sont facilement détachables au raclage ou à l'abaisse langue sans saignement ou bien laisse apparaître de petites plaies superficielles qui saignent légèrement.



Figure 10:Enduit blanchâtre sur la face dorsale de la langue

Quatre formes particulières peuvent être rencontrées :

- Forme érythémateuse = candidose atrophique aiguë
- Forme avec érythème discret ou absent
- Forme pseudomembraneuse vraie
- Forme partielle, parfois seulement érythémateuse, comme la glossite décapillante.(63,77,78)



Figure 11: Candidose érythémateuse (79)

2.3.4.4.2.3. Les infections virales

Les virus les plus incriminés dans les manifestations buccales appartiennent à la famille des *herpesviridae*, virus à ADN comprenant les espèces suivantes : *Herpès simplex virus* (HSV), le cytomégalovirus (CMV), le virus Epstein –Barr (EBV), le virus varicelle – zona (VZV).

- **Herpès simplex virus**

L'infection à l'herpès simplex virus est la principale infection d'origine virale, elle survient à la suite d'une réactivation de ce virus chez les sujets déjà infectés, après une primo-infection, le virus reste quiescent et peut se manifester à tout moment sous des formes cliniques parfois graves. D'après certaines études, le virus HSV est retrouvé chez environ 15% à 50% des patients traités par chimiothérapie et régresserait naturellement en 7 à 10 jours.

L'*herpès simplex* se manifeste cliniquement par de grandes ulcérations douloureuses au niveau du palais dur, des lèvres et de la gencive. Un érythème peut également être vu autour des lésions ulcéreuses, avec des bords irréguliers et un exsudat fibrineux. Il est parfois difficile de faire la différence entre une ulcération herpétique et une mucite. (71,76,77)

- **La varicelle et zona**

Les virus de la varicelle et du zona sont également retrouvés en manifestations buccales des complications infectieuses des chimiothérapies.

La varicelle et le zona sont des infections éruptives vésiculeuses, causées par le même virus herpétique HHV3. La varicelle représente la primo infection et la zona la forme récurrente. (80,81)

- **Cytomégalovirus**

Les infections intra-orales de CMV peuvent se présenter sous forme d'ulcérations pseudomembraneuses irrégulières avec une base granulomateuse. La dissémination de CMV peut se produire et de telles infections sont souvent mortelles chez les patients immunodéprimés. (82)



Figure 12: Ulcération CMV chez un patient sous chimiothérapie

- **Autres infections virales**

Des lésions liées au *papillomavirus (HPV)* peuvent apparaître sur les surfaces de la muqueuse buccale mais sont plus fréquemment notées sur les surfaces hautement kératinisées comme la gencive, le palais dur, la lèvre lors de la phase de récupération immunologique et à long-terme chez un patient greffé.(71)

2.3.4.4.3. Les hémorragies

L'hémorragie est un saignement, un écoulement de sang hors du circuit naturel. Nous aborderons, ici, uniquement les hémorragies externes touchant la cavité buccale. Dans le cadre d'un traitement par chimiothérapie, les hémorragies buccales sont dues à une thrombopénie avec un nombre de plaquettes souvent en dessous 20G/l. La chimiothérapie entraîne aussi des lésions gastro-intestinales et hépatiques qui peuvent avoir comme conséquences une diminution de l'absorption des vitamines liposolubles et la perturbation de la synthèse de certains facteurs de coagulation, comme le complexe prothrombine qui dépend de la vitamine K. A cela s'ajoute l'état inflammatoire des muqueuses buccales qui accroît le risque hémorragique.

A partir d'un taux de thrombocytes inférieur à 60 000/microlitre, le risque hémorragique spontané dans la cavité buccale s'accroît considérablement. Ces saignements ont, comme localisation première la lèvre dans 49% des cas, puis la langue dans 35% des cas et enfin les gencives.(76,80,83)



Figure 13 : Hémorragies spontanées chez un patient traité par chimiothérapie (84)

- **Les gingivorragies**

Sont des saignements de gencives, elles peuvent être provoquées ou spontanées. Elles se caractérisent par un temps de saignement allongé.

Les gingivorragies Liées à la thrombopénie se traduisent par un suintement de sang un peu pâle au niveau de la sertissure gingivale du collet des dents.

L'inflammation gingivale causée par des maladies parodontales, une hygiène médiocre, un traumatisme ou encore une prothèse mal adaptée va exacerber les saignements.(80)



Figure 14 : Purpura sur la face interne



Figure 15 : Bulles hémorragiques de la lèvre inférieure endobuccales

2.3.4.4.4. Autres anomalies

- **Microdentie**

Reste encore discutable, certains auteurs comme ALPASLAN ne trouve pas de microdentie ni de malformation coronaire après un traitement par chimiothérapie. Contrairement à d'autres comme HOLTA qui considère que la réduction de la taille des dents serait due à une perturbation du développement de la racine.

L'influence de la chimiothérapie n'est pas la même sur toutes les dents atteintes. La taille et la forme de la couronne peuvent être affectées sur certaines dents, alors que sur d'autres la taille est réduite mais la forme n'est pas atteinte, cela s'explique par la structure des couronnes dentaires qui est guidée par les nœuds d'émail, centre émetteur de signaux dans l'épithélium de germe de dent. Les centres déterminent également

l'emplacement et la taille des cuspidés des dents. Si le nœud d'émail est inhibé par la chimiothérapie, la dent changera de forme et de taille, sinon seule la taille de la dent sera diminuée.(69,85)

- **Nanisme**

Au cours d'une chimiothérapie, il existe un nanisme corono-radicaire de certaines dents comme les secondes prémolaires et les secondes molaires et est souvent associé à un retard d'éruption.(85)

- **Taurodontisme**

C'est une anomalie de morphologie caractérisée par des dents dont la chambre pulpaire s'étend bien au-delà du collet, avec une hauteur apico-occlusale plus importante que la normale. Les molaires et en particulier les premières molaires sont les plus affectées, isolement ou non, uni ou bilatéralement, en denture temporaires et surtout en denture définitive. Le taurodontisme apparaît essentiellement chez les patients âgés de moins de 8 ans lors du début de traitement anticancéreux.(85,86)

- **Anomalies radiculaires**

Selon l'étude de ROSENBERG, les perturbations du développement radicaire lors d'une chimiothérapie concerneraient 76,5 % des patients. Avant l'âge des 5 ans, les atteintes sont les plus sévères et touchaient prioritairement les incisives et les premières molaires. Par contre, si la thérapie est commencée plus tardivement, les prémolaires et les deuxièmes molaires seraient les plus touchées.

La chimiothérapie, en perturbant les échanges transmembranaires des cellules, perturbe leurs fonctions sécrétoires et donc altère des odontoblastes ce qui peut entraîner :

- La formation des racines courtes, fines ou émoussées.
- « V shaped root » : racine courte en forme de V.
- Racines fines et grêles avec chambre pulpaire élargie.
- Fermeture apicale prématurée.(63,85,86)

- **L'agénésie**

D'après certains auteurs, les agénésies des dents dont la maturation est plus tardive seraient plus fréquentes après une chimiothérapie comme par exemple les deuxièmes prémolaires ou encore les canines.(69)

- **Les dents surnuméraires**

De type odontomes.(63)

- **Les anomalies de structure**

Elles peuvent concerner l'émail ou de la dentine.

- **Les dysplasies de l'émail**

Elles comprennent les hypoplasies et les opacités de l'émail. (71)

- **L'hypoplasie de l'émail**

Elle s'agit d'un défaut quantitatif localisé à une partie plus ou moins importante de la surface de l'émail d'une dent. Les aspects cliniques sont variés. La présence de puits ou de stries et aussi des plages d'émail normal. L'émail est translucide parfois d'aspect rugueux ou piquetés. Les zones atteintes se colorent secondairement en brun. Elle est très fréquemment rencontrée chez les patients après une chimiothérapie. Elle est liée à un

trouble cellulaire de l'améloblaste pendant l'odontogenèse, s'exprimant par des altérations de la reproduction améloblastique, de la fonction sécrétoire, de la perméabilité membranaire et de l'échange de calcium à travers la membrane cellulaire, l'améloblaste sécréterait transitoirement une substance anormale, inapte à la minéralisation normale. Les perturbations de la minéralisation induites par la chimiothérapie sont dans la plupart de cas des bandes d'hypo minéralisation avec seulement quelques cas d'hypoplasie totale. Ces anomalies sont ponctuelles, proportionnelles à la durée de la chimiothérapie. Elles s'arrêtent brusquement dès que la cause cesse et l'amélogénèse reprend. (69,71)

- **Opacités de l'émail**

L'opacité se définit comme un défaut quantitatif de l'émail, visuellement identifiée comme une anomalie de translucidité de l'émail. Les taches sont mates, blanchâtres, ou jaunâtres, opaques sur la face vestibulaire des incisives. Des altérations de la production des améloblastes (fonction sécrétoire), la modification de la perméabilité membranaire et des échanges de calcium peut être à leur origine. L'association chimiothérapie + radiothérapie sont toujours des facteurs aggravants.(71)

- **Les dysplasies dentinaires**

Elles intéressent les deux dentures, La dentine atypique et granuleuse avec de pseudo vaisseaux au sein de tubulianormaux. Des lésions microscopiques peuvent être observées au niveau de la dentine. Dans plusieurs études, l'examen histologique des dents permanentes extraites montre une accentuation des lignes d'incrément dentinaire. Le nombre et la distribution de ces lignes sont corrélés avec l'administration intraveineuse de VINCRISTINE. La minéralisation n'est pas affectée, il s'agit plutôt d'une diminution de la sécrétion de lamatrice dentinaire par les odontoblastes. Le dépôt de calcium est normal mais dans une matrice diminuée d'où l'apparition de bandes hyper calcifiées.(71)

- **La susceptibilité à la carie**

La salive a un rôle antibactérien, anti cariogène et de protection des surfaces dentaires.

Un certain nombre d'études ont rapporté une augmentation de l'incidence de la carie chez Les patients soumis à une chimiothérapie, notamment chez les enfants. Les caries seraient indirectement liées à la xérostomie et à l'altération de la flore buccale chimio-induites, ainsi qu'à une alimentation plus cariogène et une mauvaise hygiène bucco-dentaire. La dureté dentinaire serait altérée par la chimiothérapie, ce qui favoriserait la propagation carieuse.

Ces caries (touchent toutes les dents et commencent par une hyperesthésie dentinaire, les collets sont principalement touchés sous forme de caries rampantes qui peuvent évoluer jusqu'à une fracturecorono-radiculaire. Les surfaces amélo-dentaires présentent une coloration brunâtre ou noire (dent d'ébène).(63,76,80)



Figure 16 : Carie rampante

Les chimio-caries se distinguent des autres caries par :

- Leur agressivité.
- Leur fréquence.
- Leur rapidité d'installation.
- Une sévérité qui est proportionnelle à l'hyposialie.

De plus, ces caries sont le plus souvent asymptomatiques. Seules les dents incluses ou isolées de la salive se trouvent épargnées

2.3.4.5. Toxicités spécifiques

- **Toxicité cardiaque**

Les anthracyclines sont caractérisées par une toxicité cardiaque liée à la production de radicaux libres et à une peroxydation des membranes des cardiomyocytes conduisant à leur mort par apoptose. A court terme on observe des altérations de l'ECG et une diminution réversible de la fraction d'éjection. A long terme, les patients présentent une toxicité cumulative, proportionnelle à la dose qui se manifeste par une insuffisance cardiaque irréversible, d'où l'intérêt de surveiller la fraction d'éjection systolique pendant le traitement mais aussi à long terme notamment lorsque les patients traités sont jeunes. Le développement de formulations liposomales ± pégylées (Daunoxome®, Caelyx®) améliore la diffusion tumorale (l'endothélium des vaisseaux tumoraux étant plus perméable aux liposomes). Les tissus sains comme le myocarde sont ainsi moins exposés au cytotoxique. Le dexrazoxane Cardioxane®, un chélateur du fer qui limite la peroxydation lipidique des cardiomyocytes, est utilisable chez l'adulte uniquement (risque cancérigène qui interdit son utilisation chez l'enfant) en prévention de la toxicité cardiaque.

5-FU : risque de vasospasme coronaire, de troubles du rythme et rarement d'infarctus du myocarde lors de perfusion continue. Une surveillance de l'ECG est recommandée.

Troubles du rythme avec le paclitaxel.

- **Toxicité neurologique ou neurosensorielle**

Les microtubules sont très nombreux dans les neurones (dendrites, axones) où ils assurent le transport de nombreux éléments telles que les vésicules synaptiques. C'est pourquoi les poisons du fuseau sont tous caractérisés par une toxicité neurologique, avec notamment une neuropathie périphérique avec paresthésies des mains et des pieds, perte de réflexes

tendineux, constipation et faiblesse musculaire. Une toxicité neurologique centrale (risque de convulsions et syndrome dépressif) est également à craindre.

Convulsions : busulfan (*per os*)

- **Toxicité auditive et neuropathie périphérique induites par le cisplatine**

Neuropathie : pentostatine, fludarabine

Troubles visuels : fludarabine

Cérébellite, convulsions, troubles du comportement, encephalite : aracytine (surtout voie intrathécale et forte dose).

- **Toxicité pulmonaire**

Busulfan : concerne moins de 5% des patients, lors de traitement *per os* au long cours (dose cumulative de 3000 mg). Il s'agit d'une pneumopathie interstitielle conduisant à une fibrose irréversible d'évolution défavorable.

Carmustine : 20 à 70% pour des doses cumulées > 1200 mg/m², dyspnée et fibrose pulmonaire plus ou moins sévère, précoce ou retardée (jusqu'à 12 ans après le traitement).

Gemcitabine : dyspnée, hypoxie, bronchospasme réversible, risque de pneumopathie interstitielle.

Bléomycine : en raison de la forte distribution pulmonaire et de l'absence d'hydrolase responsable de la dégradation au niveau du poumon.

Toxicité hépatique

Methotrexate, toxicité cumulative avec élévation des enzymes hépatiques et risque de fibrose hépatique

Busulfan : hyperbilirubinémie + augmentation des enzymes hépatiques

Fotémustine

Epirubicine

- **Toxicité rénale**

Cyclophosphamide et ifosfamide : cystite hémorragique qui peut être en partie prévenue par une hydratation IV ou orale (eau alcaline type Vichy) et pour les doses élevées de cytotoxique par l'administration de mesnaUromitexan®, qui inhibe la production d'acroléine.

Cisplatine : ne pas dépasser les doses cumulées de 600 à 1000 mg/m², toujours associer une hyperhydratation, adapter la posologie en fonction de la créatininémie. On peut associer l'amifostineEthyol® un protecteur tissulaire vis-à-vis des alkylants par la présence de groupement thiols.

Méthotrexate

- **Toxicité générale**

Syndrome cholinergique : irinotécan

Syndrome pseudogrippal : dacarbazine, gemcitabine

Réaction allergique : pemetrexed, pentostatine ; réaction d'hypersensibilité immédiate : paclitaxel et cabazitaxel (pré-médication obligatoire par corticoïde + anti-histaminiques H1 et H2), L-asparaginase ;

Fatigue, insomnie, céphalées : azacitidine, decitabine, clofarabine, nelarabine

Syndrome de lyse tumorale, lorsque la masse tumorale est importante, avec risque d'hyperuricémie (prévention par hydratation et éventuellement hypo-uricémiant) : fludarabine

Œdèmes : nelarabine

- **Risque de second cancer, risque leucémogène**

Les anti-cancéreux sont connus pour être des agents mutagènes et cancérigènes. Avec l'augmentation de l'espérance de vie des patients cancéreux, l'incidence des seconds cancers est en augmentation. On décrit principalement des leucémies, des syndromes myélodysplasiques et des seconds cancers à distance des premières phases de traitement. Ils apparaissent en moyenne 2.5 à 5 ans après la fin du premier traitement et les molécules en cause sont surtout les anthracyclines, l'étoposide et les alkylants.

2.4. La thérapie ciblée :

2.4.1. Définition :

Les avancées scientifiques en termes de biologie moléculaire et de compréhension de l'oncogénèse ont permis le développement des thérapies ciblées anticancéreuses, qui se définie comme : un médicament ou une substance bloquant la croissance et la propagation du cancer en interférant avec des molécules spécifiques impliquées dans la croissance et la progression tumorales,(87) différemment de la chimiothérapie traditionnelle qui inhibent et détruisent simplement les cellules.

Ces nouveaux agents englobent des anticorps qui se complexent aux antigènes de la surface cellulaire cancéreuse, ainsi que de petites molécules capables de bloquer des réactions enzymatiques essentielles en intracellulaire.

2.4.2. Les anticorps Monoclonaux :

Les anticorps monoclonaux ciblant les tumeurs sont aujourd'hui largement utilisés pour le traitement de patients atteints de cancer et leur nombre est en constante augmentation. Ces molécules sont actives soit directement par leur activité intrinsèque conduisant à l'apoptose(88)soit indirectement en induisant une réponse immunitaire de type ADCC (AntibodyDependantCellMediatedCytotoxicity) par recrutement et activation des cellules effectrices de système immunitaire comme le Natural Killer NK, les neutrophiles ou macrophage. Ou bien par l'activation de la cascade de compliment. Ils peuvent aussi être impliqués dans blocage de l'interaction ligand-recepteur induisant une inhibition de la signalisation intracellulaire.(89)

2.4.2.1. Historique :

La production d'anticorps monoclonaux d'origine murine a été rendue possible par les travaux de Kohler et Milstein en 1975 qui ont développé la technique des hybridomes.(90) Cette technique fournit une source illimitée d'Ac monoclonaux murins aux propriétés antigéniques et physico-chimiques stables qui sont ainsi produits à grande échelle.(91) Les premières applications thérapeutiques sont apparues en 1981 avec le muromomab (Orthoclone®), utilisé dans le traitement des épisodes de rejet aigu en transplantation d'organe.

Cependant, l'amélioration des Ac est rapidement devenue une nécessité pour leur utilisation in vivo chez l'homme a cause l'affinité imparfaite pour les antigènes humains (faible fixation de ces Ac sur les récepteurs humains), ce qui conduit à des propriétés effectrices non optimales. Des importantes réponses immunitaires anticorps de souris (réponse HAMA pour human anti-mouse antibodies) ont été développées par les patients recevant ces traitements. Ainsi, des réactions allergiques et même, rarement, des chocs anaphylactiques ont été rapportés.(92)

L'évolution des technologies de la biologie moléculaire ont permis de créer, à partir de 1984, des anticorps chimériques humain-souris.(93)

Leur production consiste à fusionner des gènes codant les régions variables d'un anticorps murin et les régions constantes d'une immunoglobuline (Ig) humaine. Ces chimères possèdent la capacité d'interagir avec les cellules humaines sans perdre la spécificité et l'affinité de l'anticorps murin parental. Ce qui a amélioré le profil de tolérance(94) et a augmenté la demi-vie à plusieurs jours,(95) ainsi que la cytotoxicité due à une interaction de meilleure affinité avec les récepteurs présents sur les cellules effectrices des patients. Afin d'augmenter la part humaine de ces molécules, un progrès supplémentaire a pu être obtenu. Des Ac, qualifiés d'humanisés, ont été produits dans les années 1988-1991.(96) Des Ac entièrement humains et biocompatibles ont été recherchés pour l'immunothérapie passive et sont devenus accessibles à partir de 1994. La technique des hybridomes a progressivement été remplacée par d'autres méthodes dont la technologie de l'ADN recombinant, la technique du « phage display » et le recours à des souris transgéniques.(97) Ces Ac humains apportent un meilleur profil de tolérance par rapport aux Ac humanisés et chimériques.

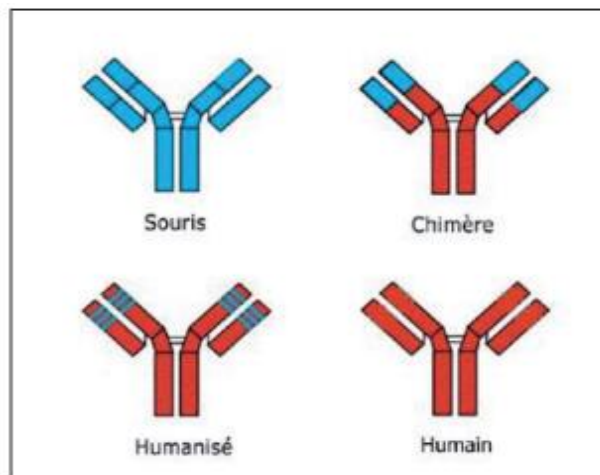


Figure 17 : Illustration schématique des 4 grands types d'anticorps monoclonaux

2.4.2.2. Nomenclature

Tous les Ac monoclonaux utilisés en thérapeutique ont une dénomination commune internationale (DCI) qui permet d'en déduire les caractéristiques grâce à leur terminologie. Tous les noms des anticorps monoclonaux finissent par le suffixe « mab » pour « monoclonal antibody ». La syllabe précédant le suffixe mab détermine la source de l'anticorps, o pour murin, xi pour chimérique, zu pour humaniser, u pour les AC totalement humains. (Tableau 6)(91)

Tableau 6 : Nomenclature internationale simplifiée des différentes catégories d'anticorps monoclonaux

Type d'anticorps	Suffixe	% humain	Antigénicité	Quelques exemples
Murins	Omab	0	+++	Muromomab Ibridomomab
Chimériques	Ximab	60-70	+	Infliximab Rituximab
Humanisés	Zumab	>90	±0	Trastuzumab Bévacizumab
Humaines	Mumab	100	±0	Adalimumab

Outre, le suffixe indiquant la source de l'Ac monoclonal, la syllabe précédant ce dernier oriente également vers l'organe-cible. (Tableau 7).(98)

Enfin le préfixe par lequel commence le nom de l'anticorps est unique pour chaque anticorps.

Tableau 7 : Nomenclature internationale détaillée des différents types d'anticorps monoclonaux, tenant également compte de la cible potentielle

Préfixe	Syllabe précédant le suffixe	Cible
Variable	-o- -co- -ci- -mu- -ma- -go- -pr-	Os Tumeur colique Cardio-vasculaire Musculosquelettique Tumeur mammaire Tumeur testiculaire Tumeur prostatique

2.4.2.3. La cible des anticorps monoclonaux

Les anticorps monoclonaux ciblent des antigènes membranaires dits associés aux tumeurs (AAT) qui peuvent être utilisés dans le suivi biologique et clinique (comme des marqueurs tumoraux) aussi bien que dans l'immuno-ciblage.

Ces derniers doivent être surexprimés dans les tissus tumoraux et absents ou très peu exprimés dans les tissus sains, avec une fraction circulante en très faible quantité au moment de l'injection de l'anticorps thérapeutique pour éviter l'élimination rapide de complexe formé avec ce dernier.

Ainsi, l'antigène cible doit être stable dans la tumeur primaire et ses métastases, avec un épitope extracellulaire.

La cible peut être un récepteur de facteur de croissance, un antigène associé aux tumeurs, ou un produit d'oncogenèse voire une molécule liée à l'angiogenèse.(88)

2.4.3. Les inhibiteurs de tyrosine kinase

Les tyrosines kinases sont des enzymes ayant un rôle clé dans la signalisation cellulaire. Elles garantissent le transfert d'un groupement phosphate de l'adénosine triphosphate (ATP) vers une protéine effectrice impliquée dans de nombreux processus de cycle cellulaire.

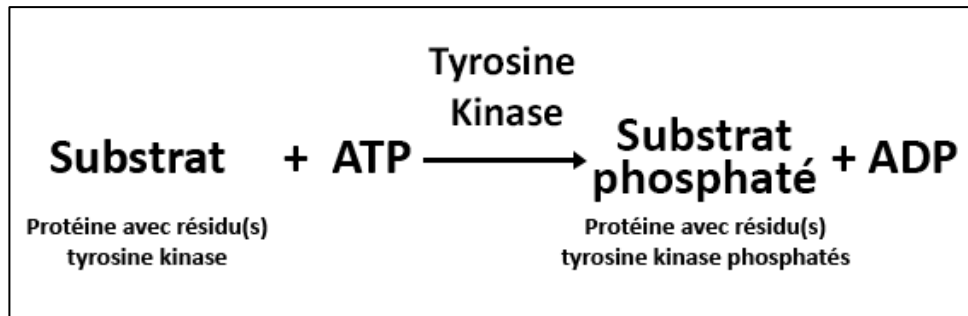


Figure 18 : Mécanisme d'action des tyrosines kinases

Ces kinases peuvent être associées aux récepteurs à activité tyrosine kinase (RTK) ou simplement des kinases intracellulaires impliquées dans les voies de signalisation.

2.4.3.1. Les récepteurs à activité tyrosine kinase RTK

Les récepteurs à activité tyrosine kinase sont des protéines transmembranaires impliquées dans la transduction intra cytoplasmique des signaux émanant du niveau extracellulaire. (Figure 19) Ces signaux contrôlent l'activation des protéines tyrosine kinases cytoplasmique et permet d'induire la prolifération et la croissance cellulaire tumorale, de réprimer l'apoptose, et de promouvoir l'angiogenèse et la diffusion métastatique. (99)

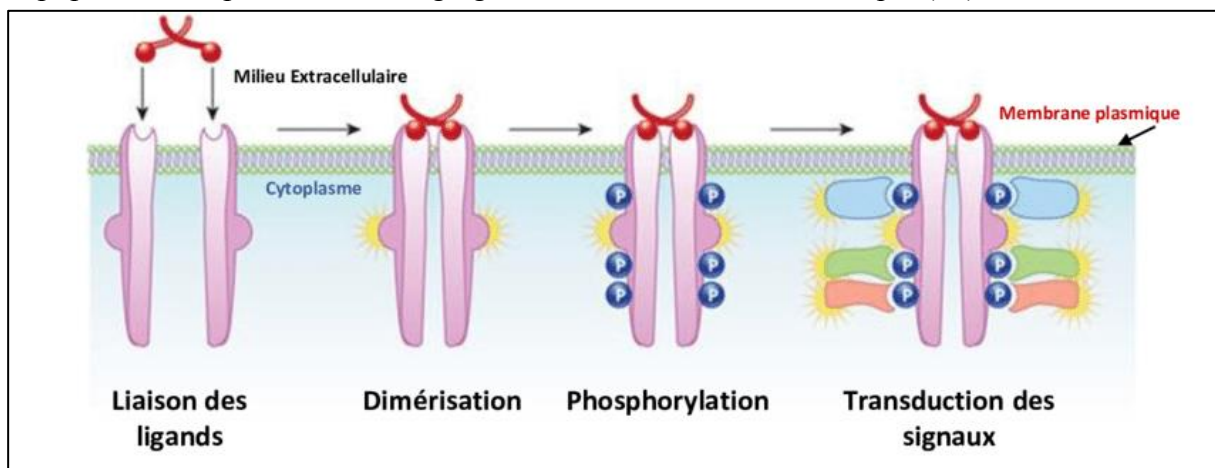


Figure 19: Fonctionnement général d'un récepteur à activité tyrosine kinase

Quand le ligand bivalent se lie à ses récepteurs, il entraîne leur dimérisation. Cette dimérisation entraîne une phosphorylation du domaine intracellulaire via des enzymes de type tyrosine kinase. Des protéines cytoplasmiques peuvent alors venir se lier aux domaines phosphorylés et induire différentes réponses cellulaires.

Parallèlement à l'activation de ces enzymes par l'intermédiaire de facteurs de croissance, l'auto activation des tyrosines kinases liées à l'acquisition d'anomalies génétiques au cours de l'oncogenèse est un phénomène fréquemment observé.

2.4.3.2. Les inhibiteurs de tyrosine kinase

Les inhibiteurs de tyrosine kinase sont de petites molécules capables de passer aisément la membrane plasmique. Ce sont des inhibiteurs mimétiques de l'ATP, qui entrent en compétition avec cette dernière dans le mécanisme de phosphorylation caractéristique des kinases. En conséquence, la signalisation cellulaire est interrompue, rétablissant ainsi le contrôle de la prolifération et la survie cellulaire et inhibant l'angiogenèse et de la diffusion métastatique. (Figure 3)

Les principales cibles ayant abouti au développement d'inhibiteurs de tyrosine kinase sont Bcr-Abl, les récepteurs de la famille de l'human epidermal growth factor receptor (HER), les récepteurs au platelet derived growth factor (PDGFR) et au vascular endothelial growth factor (VEGFR)

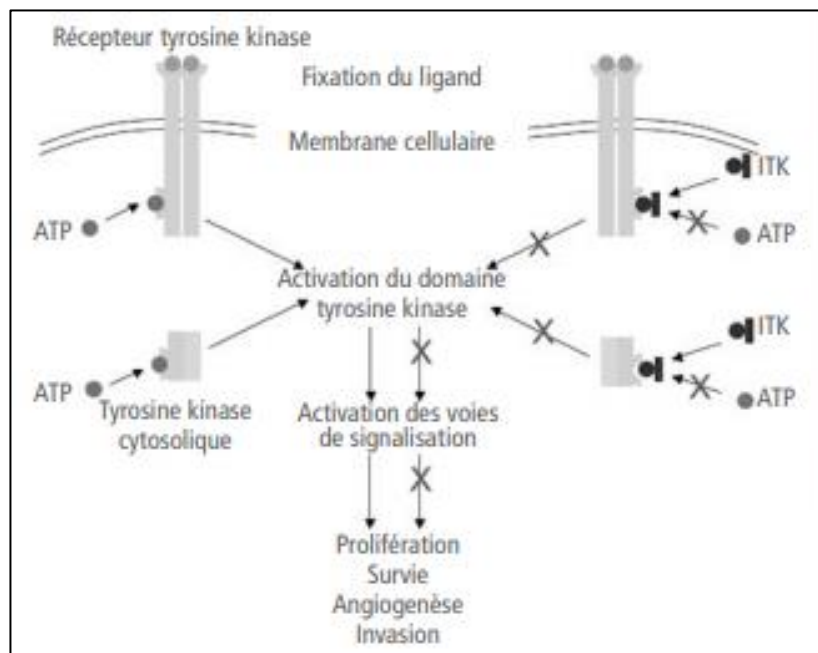


Figure 20 : Mécanisme d'action des ITK et leur influence sur le cycle cellulaire

2.4.3.3. Nomenclature et Historique

On distingue les inhibiteurs Tyrosine Kinase par le suffixe « nib » pour « Inhibiteur »
En 2001, Imatinib a été le premier inhibiteur de tyrosine kinase mis sur le marché, ciblant la protéine Bcr-Abl le c-kit et le PDGFR. Il a été indiqué dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique (LMC) et la leucémie aiguë lymphoblastique (LAL). Depuis, le nombre d'inhibiteurs de tyrosines kinases est en constante augmentation.

2.4.4. Classification selon la voie de signalisation

2.4.4.1. Les antis angiogéniques :

2.4.4.1.1 L'angiogenèse

L'angiogenèse est définie comme la formation de nouveaux vaisseaux sanguins à partir du réseau vasculaire préexistant, Ce phénomène physiopathologique joue un rôle important au cours du développement embryonnaire, dans certaines phases de la reproduction et au cours des phénomènes de cicatrisation.

Dans des conditions physiologiques normales, l'angiogenèse est finement contrôlée par une balance dite angiogénique. Elle maintient l'équilibre entre les facteurs inducteurs d'angiogenèse (pro-angiogénique) comme le VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), les angiopoïétines, le FGF (Fibroblast Growth Factor), et les facteurs répresseurs d'angiogenèse (anti-angiogéniques) tels que la thrombospondine, l'angiostatine et l'endostatine.(100)

Quand une agression survient, la réaction inflammatoire stimule l'angiogenèse par l'augmentation des facteurs pro-angiogéniques, dont l'effet dépasse celui des facteurs anti-angiogéniques. L'activation de l'angiogenèse favorise la cicatrisation. Quand celle-ci est achevée, les facteurs pro-angiogéniques diminuent, la stimulation de l'angiogenèse s'éteint et l'équilibre est retrouvé.(101)

Néanmoins, dans le cas des phénomènes inflammatoires chroniques, l'angiogenèse est stimulée de façon anormale ou excessive. Elle a alors un effet délétère et peut aggraver le phénomène inflammatoire, créant des lésions spécifiques qui génèrent un processus pathologique propre.

L'angiogénèse est donc un processus complexe et strictement régulé. De part cette complexité, la survenue de dysfonctionnements dans le mécanisme peut entraîner de nombreuses pathologies. Une angiogenèse insuffisante entraîne des ischémies tissulaires aboutissant à des accidents vasculaires cérébraux, des pré éclampsies ou des neuropathies. A l'inverse une angiogenèse incontrôlée se retrouve dans les maladies telles que l'obésité, la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA), l'arthrite ainsi que dans les cancers.

2.4.4.1.2. L'angiogenèse tumorale

Au cours de la progression tumorale l'activation de l'angiogenèse est un phénomène indispensable, une tumeur ne peut croître au-delà de quelques millimètres cube sans une angiogenèse efficace.(102)

Une fois vascularisée, la tumeur dispose d'un accès à l'oxygène et aux nutriments favorisant son développement tout en lui permettant d'évacuer les déchets cataboliques. Cette néovascularisation permet également à des cellules issues de la tumeur primaire, de passer dans la circulation sanguine afin de coloniser les tissus voisins ou distants. L'apparition de

ces nouvelles tumeurs appelées métastases engage alors fortement le pronostic vital du patient.(103)

Ce pendant l'angiogenèse tumorale est très mal régulée contrairement à l'angiogenèse physiologique, les néovaisseaux sont désorganisés et leur structure est anormale (Figure 4). Ils sont dilatés, tortueux, hémorragiques et avec des connections anarchiques, ces anomalies structurales du réseau vasculaire tumoral contribuent à une grande hétérogénéité dans l'influx sanguin. De plus, les contraintes mécaniques de pressions exercées par les cellules tumorales compressent les vaisseaux et provoquent des zones d'hypertensions interstitielles, d'hypoxie et d'acidose.(104)

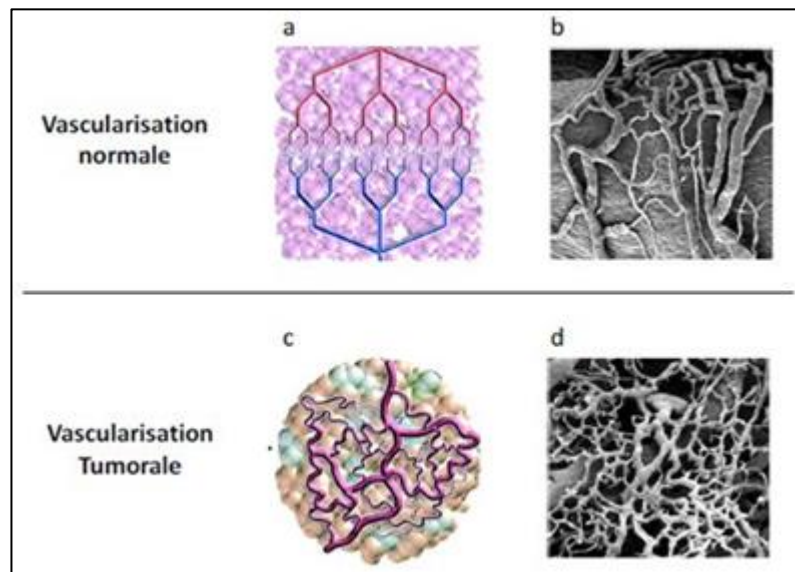


Figure 21 : Comparaison des vascularisations normale et tumorale

(a,b) Représentation schématique et photographique au microscope électronique d'une vascularisation normale. (c,d) Représentation schématique et photographique au microscope électronique d'une vascularisation tumorale. Les vaisseaux y sont beaucoup plus nombreux, désordonnés et déformés.(105,106)

2.4.4.1.3 Vascularendothelialgrowth factor VEGF

Dans un tissu sain existe un équilibre entre facteurs angiogéniques et facteurs anti-angiogéniques. Cet équilibre se modifie au cours du processus de cancérisation aboutissant à l'angiogenèse indispensable pour la progression tumorale. Cette modification correspond à ce que l'on appelle le «Switchangiogénique », Dont le VEGF-A semble être un facteur clé.(107)

Le VEGF est un mitogène spécifique des cellules endothéliales, il est impliqué dans l'angiogenèse physiologique aussi bien que pathologique. Il se trouve sous 4 isoformes principales : 121, 165, 189 et 206 acides aminés. L'isoforme la plus abondante est la forme VEGF165. Le VEGF interagit avec des récepteurs spécifiques les VEGF-R.

Les VEGF-R sont des récepteurs tyrosine kinase (RTK). Ces protéines possèdent une région extracellulaire site de liaison des ligands, un domaine transmembranaire et une région

cytoplasmique portant l'activité tyrosine kinase. Ils sont en nombre de 3: le VEGF-R1, VEGF-R2 et VEGF-R3. (figure 5)

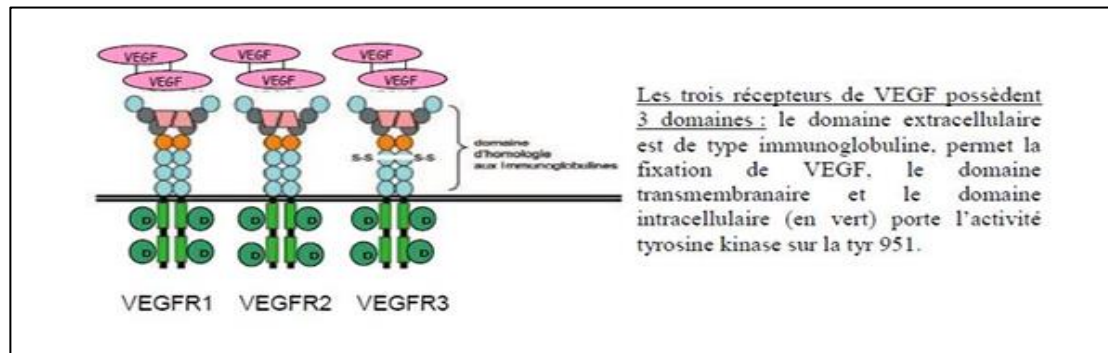


Figure 22: Les différents domaines des récepteurs de VEGFA

Lorsque la taille de tumeur est inférieure à 2 mm³ l'apport d'oxygène et des nutriments aux cellules tumorales est assuré par diffusion simple. (108) Avec le temps, la tumeur grossit au-delà des limites de diffusion simple de l'oxygène ce qui génère un état d'hypoxie. Cette hypoxie induit une sur-expression des gènes angiogéniques comme le gène HIF1 (Hypoxia Inductible Factor 1 α), qui va stimuler la production de VEGF-A. Les facteurs pro-angiogéniques sont alors en excès par rapport aux agents anti-angiogéniques, et vont alors déclencher l'angiogenèse tumorale.

Les cellules endothéliales acquièrent de nouvelles propriétés de prolifération et d'invasion tissulaire, elles vont synthétiser les métalloprotéinases et les heparinases, des enzymes qui dégradent la matrice extracellulaire soutenant les vaisseaux. (109)

Libérées de la matrice extracellulaire, les cellules endothéliales prolifèrent et migrent en direction la tumeur. Les principaux facteurs de croissance intervenant au cours de cette étape de l'angiogenèse sont le FGF, et le VEGF. Arrivées à proximité du stimulus, les cellules endothéliales se réorganisent en créant de nouveaux vaisseaux fonctionnels mais immatures. Ayant mis en place sa propre vascularisation, la tumeur va croître de manière exponentielle et exprimer tout son potentiel agressif.

2.4.4.1.4. Stratégies anti-angiogéniques

Du fait de rôle majeur de l'angiogenèse dans la progression tumorale, elle est rapidement apparue comme une cible thérapeutique prometteuse pour le traitement de cancers.

Parmi les stratégies anti-angiogéniques développées, la destruction de la vasculature tumorale a été visée en premier temps. Cette destruction aboutit à une régression rapide de la tumeur qui devienne nécrotique et très hypoxique. La forte hypoxie générée cause très généralement une récurrence plus agressive avec des cellules tumorales pro-métastatique et résistant aux traitements. Actuellement, la normalisation de la vascularisation est considérée comme plus efficace (Figure 6).

La normalisation, comme son nom l'indique, a comme but de ramener la vascularisation tumorale a la normale au lieu de la détruire. Favorisant une meilleure maturation des vaisseaux, ce qui diminue l'hypoxie dans le microenvironnement tumoral. Des vaisseaux normalisés améliorent également la réponse immunitaire, assurent un meilleur chemin pour les traitements chimio thérapeutiques jusqu'à la tumeur et rétablissent une pression interstitielle normale diminuant alors les risques d'œdème.(110)

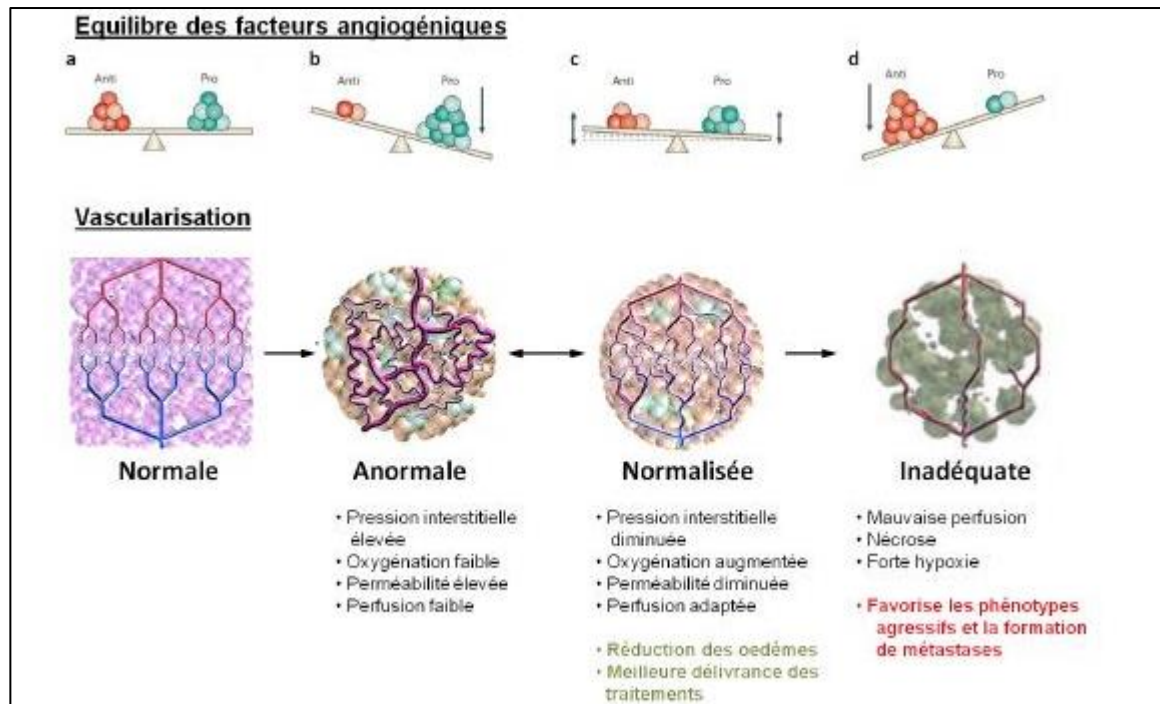


Figure 23 : Normalisation de la vascularisation au cours d'un traitement anti-angiogénique

a) en condition physiologique, il y a un équilibre entre les facteurs pro- et anti-angiogénique de manière à maintenir le réseau vasculaire organisé et fonctionnel. b) la tumeur ainsi que les composants du microenvironnement tumoral produisent des facteurs pro-angiogéniques qui favorisent une vascularisation anormale, anarchique et désorganisée. c) la prise d'un traitement anti-angiogénique permet de rétablir un état d'équilibre entre les facteurs pro- et anti-angiogéniques induisant un retour partiel à une vascularisation normale. Cela améliore l'efficacité des traitements anti-cancéreux. d) Une inhibition trop intense ou prolongée de l'angiogénèse entraîne une destruction des vaisseaux et de la tumeur mais favorise une récurrence plus agressive. (D'après Jain RK, Nature Reviews Neuroscience. 2007)

2.4.4.1.5. Les principales molécules ciblant l'angiogénèse

Plusieurs molécules sont développées, certaines consistent à bloquer la fonction tyrosine kinase du récepteur VEGF donc inhiber la voie de signalisation, d'autres ont pour but d'empêcher la fixation du VEGF à son récepteur.

2.4.4.1.5.1. Bevacizumab

Bevacizumab est un anticorps monoclonal humanisé capable de se lier au VEGF-A, l'empêchant ainsi de se fixer à son récepteur et d'activer la cascade de signalisation qui provoque l'angiogénèse (Figure 7).

Cette molécule était indiquée principalement pour le traitement des cancers colorectaux métastatiques en association avec la chimiothérapie, son utilisation a rapidement été étendue à

d'autres types de cancers. Il est indiqué dans le traitement du cancer du rein métastatique, cancer du poumon non à petites cellules, cancer de sein métastatique, et le carcinome de l'ovaire et du col de l'utérus.

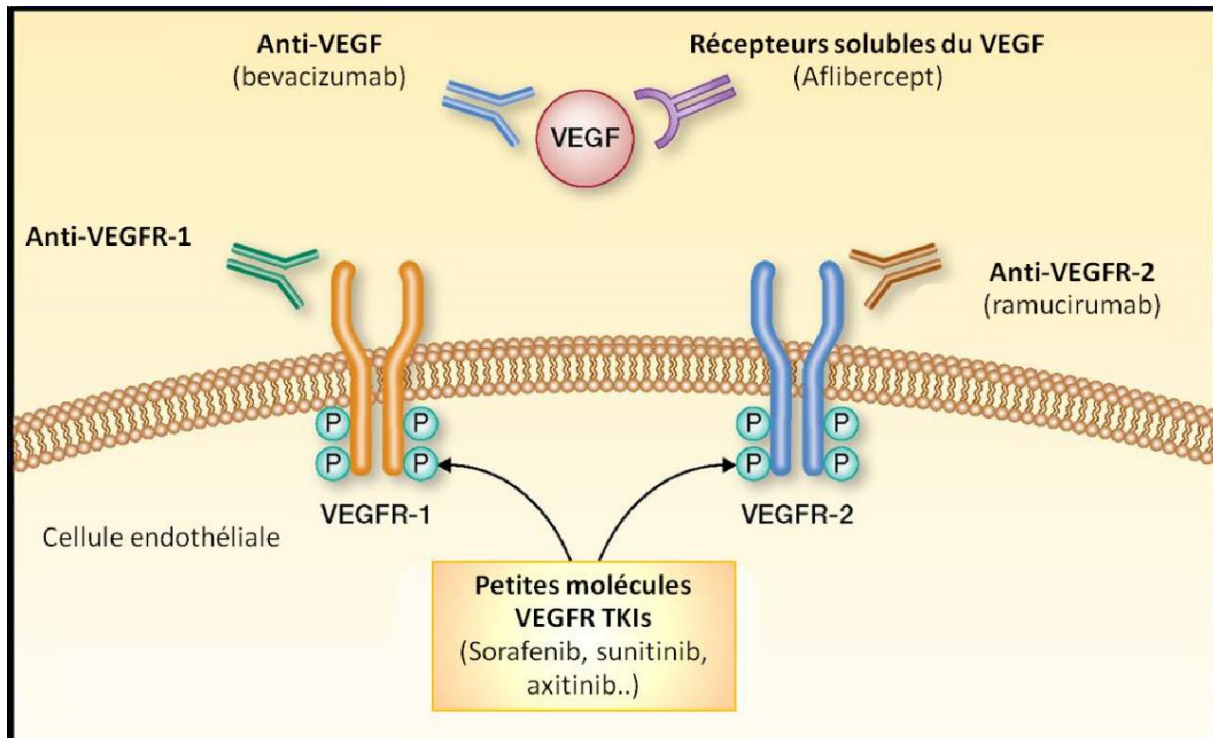


Figure 24 : Mode d'action de différentes molécules antiangiogéniques

Bevacizumab est un anticorps monoclonal qui se lie au VEGF et l'empêche de se fixer à ses récepteurs. L'aflibercept agit de la même manière mais est constitué des domaines extracellulaires des VEGFR. Le ramucirumab est un antagoniste des récepteurs VEGFR-2 et empêche la fixation des VEGFs. Le sorafenib, le sunitinib et l'axitinib sont des inhibiteurs de kinases intracellulaires impliquées dans les voies de signalisation du VEGF.

Les toxicités directement liées au Bevacizumab sont essentiellement la protéinurie, l'hypertension artérielle et les hémorragies muqueuses mineures (épistaxis),(111) Au niveau buccal, la langue géographique présente la principale complication liée à cette molécule,(112) Elle apparaît souvent plus douloureuse que les formes habituelles, parfois même associées à une dysgueusie. Néanmoins, elle ne nécessite pas de modification thérapeutique.



Figure 25 : Langue géographique chez une patiente traitée par Bevacizumab (112)

Bevacizumab provoque aussi un retard de cicatrisation muqueuse et favorise le saignement gingivale.(113)Cependant, l'incidence des mucites reste rare.(114)

2.4.4.1.5.2. Sunitinib

Sunitinib est un inhibiteur multi kinases ciblant VEGFR, PDGFR. Il possède des activités anti-angiogéniques et antiprolifératives directes.

Le PDGF (Platelet-derived growth factor) fait partie de la famille de facteurs de croissance a récepteur tyrosine kinase, il est normalement produit par les plaquettes et joue un rôle important dans la maturation des vaisseaux.

Des études précliniques ont montré que l'inhibition simultanée du VEGFR et du PDGFR avait un effet antitumoral supérieur a l'inhibition d'un seul récepteur,(115) *Sunitinib* est indiqué dans les cas de cancer du pancréas avancé non opérable, cancer rénal avancé et le cancer gastro-intestinal.

Sur le plan général *Sunitinib* présente plusieurs effets indésirables tels que les troubles gastro-intestinaux, troubles respiratoires et affections cutanés. En plus de l'hypertension artérielle et l'épistaxie rencontrée aussi lors de l'utilisation de *Bevacizumab*.

La mucite apparait relativement fréquente avec *Sunitinib* mais les formes sévères restent rares (1 à 3 %). Elle ne nécessite souvent pas d'adaptation posologique, ni l'arrêt de traitement.(113)

La dysgueusie présente aussi une complication fréquente lors de traitement par *Sunitinib*, Elle est notée chez 50 % des patients traités,(114) la durée prolongée de prise de traitement allant jusqu'à plusieurs mois ou années peut nécessiter une rééducation au goût pour limiter la perte d'appétit ou de poids trop sévère. La xérostomie et la langue géographique ont été aussi associées avec cette molécule.(116) (Figure 8)

Une coloration jaunâtre de la peau est souvent présente chez les patients traités par *Sunitinib*, Elle peut s'observer de façon exceptionnelle au niveau muqueux.(117)

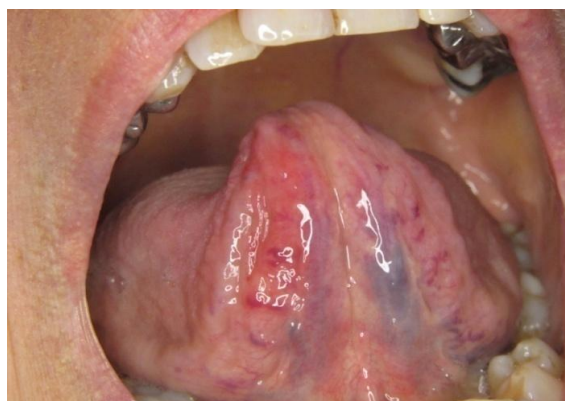


Figure 26 : Coloration jaunâtre de la muqueuse buccale favorisée par le sunitinib (117)

2.4.4.1.5.3. Sorafénib

Sorafénib est un inhibiteur oral multicibles inhibant VEGFR, PDGFR, ainsi que la voie de signalisation RAS/RAF. Il est indiqué dans le traitement des carcinomes hépatocellulaires avancés, les cancers du rein métastatiques, et les carcinomes thyroïdiens progressifs, localement avancés ou métastatiques.

Les protéines RAS jouent un rôle clé dans la transmission de signaux extracellulaires vers le noyau, ils contrôlent les principales voies de signalisation (RAS/MAPK et PI3K/AKT) aboutissant à la régulation de la prolifération, de la survie, de la différenciation et de la migration cellulaire, ainsi que l'angiogénèse.

Les toxicités les plus importantes consistaient en une hypertension artérielle, des troubles cardiovasculaires, un syndrome main-pied, des troubles gastro-intestinaux, une toxicité rénale et une fatigue.(118)

Au niveau buccal, Les mucites sont peu fréquentes avec *Sorafénib*, cependant des études récentes suggèrent une corrélation avec la survenue de syndrome main-pied et des stomatites.(119)Parfois même causant une modification du plan de traitement.

La langue géographique, la xérostomie et la dysgueusie peuvent aussi apparaître lors de prise de ce médicament.(120)

2.4.4.1.5.4. Pazopanib

Pazopanib est un inhibiteur oral de tyrosine-kinase, il cible les VEGFR, PDGFR et le récepteur du facteur de cellule souche (c-KIT). Il inhibe également les récepteurs des facteurs de croissance des fibroblastes (FGFR-1 et FGFR-3).

Il est indiqué dans le traitement des Cancers du rein avancés et les Sarcomes des tissus mous.

L'hypertension, la diarrhée, la décoloration des cheveux et les nausées présentent les effets secondaires les plus rencontrés lors de prise du *Pazopanib*, Au niveau buccal, cette molécule présente une rare incidence de mucite, une dysgueusie a été notée dans certaines cas.(114)

2.4.4.2. Les inhibiteurs HER2

2.4.4.2.1 HER2

Le HER 2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor) connu aussi sous le nom de HER2-neu ou ErbB-2 est le deuxième membre de la famille HER, contrairement aux trois autres récepteurs HER, le HER2 possède un domaine extracellulaire capable d'adopter une conformation spéciale en se liant aux autres récepteurs HER. Ce qui lui permet de se dimériser même en absence de ligand. (Figure08)

Il est surexprimé dans plusieurs types de tumeurs agressives, tel que le cancer de l'ovaire, les poumons et l'estomac. Cependant c'est dans le cancer du sein qu'il a été le plus étudié.

Il est considéré un facteur de mauvais pronostic par une diminution de la survie globale et du délai de rechute. Ces tumeurs dite « HER2+ » sont plus agressives avec un développement

rapide et une capacité métastatique importante, ils sont plus résistants à la chimiothérapie.(121) Néanmoins le développement des traitements spécifiques ciblant ce récepteur améliore la survie et présente une moindre toxicité que la chimiothérapie conventionnelle.

2.4.4.2.2. Les principales molécules ciblant le HER 2 :

2.4.4.2.2.1. Trastuzumab

Trastuzumab est un anticorps monoclonal humanisé ciblant le blocage du récepteur HER2, il induit également une réponse immunitaire de type ADCC (Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity).(122)(figure8)

Il est disponible sous forme de perfusion et a une longue demi-vie permettant des injections séparées par une à plusieurs semaines. Il est principalement indiqué dans les cas de cancer du sein précoce ou métastatique HER2 +, ainsi dans le cas de Cancer gastrique métastatique HER2+.

Les principales réactions indésirables rapportées avec l'utilisation de Trastuzumab sont : un dysfonctionnement cardiaque, des réactions liées à la perfusion, une hématotoxicité, des infections et des réactions indésirables pulmonaires. Cependant il ne présente pas de toxicité endobuccale.(113)

2.4.4.2.2.2. Lapatinib

Lapatinib est un inhibiteur oral de tyrosine kinase qui agit sur le HER2 et L'EGFR. Il est indiqué dans le traitement du cancer du sein, avec surexpression des récepteurs HER2 (ErbB2) soit en monothérapie ou en association avec *Trastuzumab* ou d'autres molécules de chimiothérapie conventionnelle telle que la *Capécitabine*.

Il est bien toléré avec une faible incidence de cardiotoxicité, la diarrhée et les altérations cutanées sont les principaux effets indésirables.(123)

Au niveau buccal, des stomatites et une dysgueusie sont les principales complications liées à la prise de *Lapatinib*.(113)

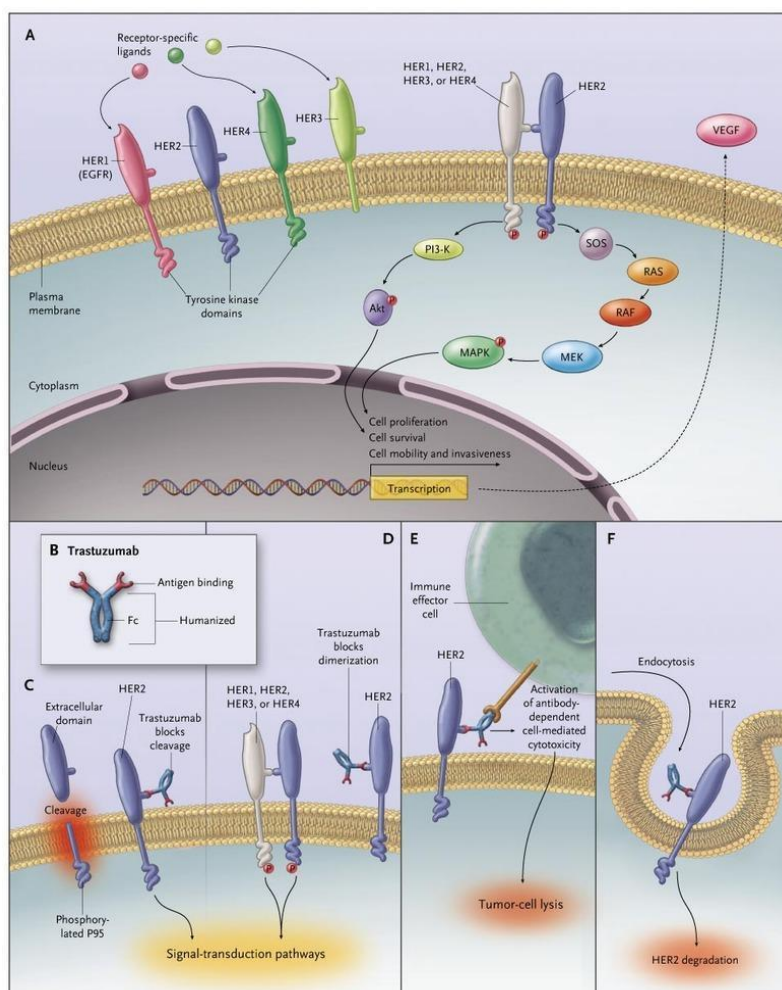


Figure 27 : Mécanisme d'action du trastuzumab

A : La famille HER avec ses Ligands. B : Composition de Trastuzumab. C : Blocage de liaison du ligand au récepteur par Trastuzumab. D : Blocage de dimerisation de récepteur par Trastuzumab. E : Recrutement des cellules du système immunitaire par Trastuzumab. F : Endocytose de HER2 après sa liaison avec Trastuzumab

2.4.4.3. Les inhibiteurs EGFR

2.4.4.3.1. L'EGFR

L'EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) connue aussi sous le nom de HER1 est une glycoprotéine transmembranaire à activité tyrosine kinase. Il comporte un site de fixation de ligand, un domaine transmembranaire permettant l'ancrage de récepteur et un domaine intracellulaire.

Les principaux ligands capables de se fixer sur l'EGFR sont : l'EGF (Epidermal Growth Factor) et le TGF- α (Transforming Growth Factor-Alpha). L'héparine-binding (Hb)-EGF, l'amphireguline, la betacelluline et l'épigéline peuvent aussi être à l'origine de cette activation.

Après fixation du ligand et dimerisation, il se produit une modification structurale de la portion intracellulaire du récepteur induisant par phosphorylations l'activation des voies de transduction du signal de prolifération cellulaire, notamment la voie des MAP-kinases qui est

essentielle pour la prolifération et la différenciation cellulaire, des phosphatidylinositol-3 kinases (PI3K) qui contrôle l'apoptose, et la voie de STAT impliqué dans l'angiogénèse.(122)

Ces voies de signalisation donnent à l'EGFR un rôle majeur dans la survie cellulaire à l'état physiologique. Ce pendant son surexpression dans certaines tumeurs dont les cancers colorectaux, les cancers ORL, et les cancers broncho-pulmonaires provoque une prolifération cellulaire mal contrôlé, une inhibition de l'apoptose, et une stimulation de l'angiogénèse. Ce qui lui rend une cible importante sur le plan thérapeutique.

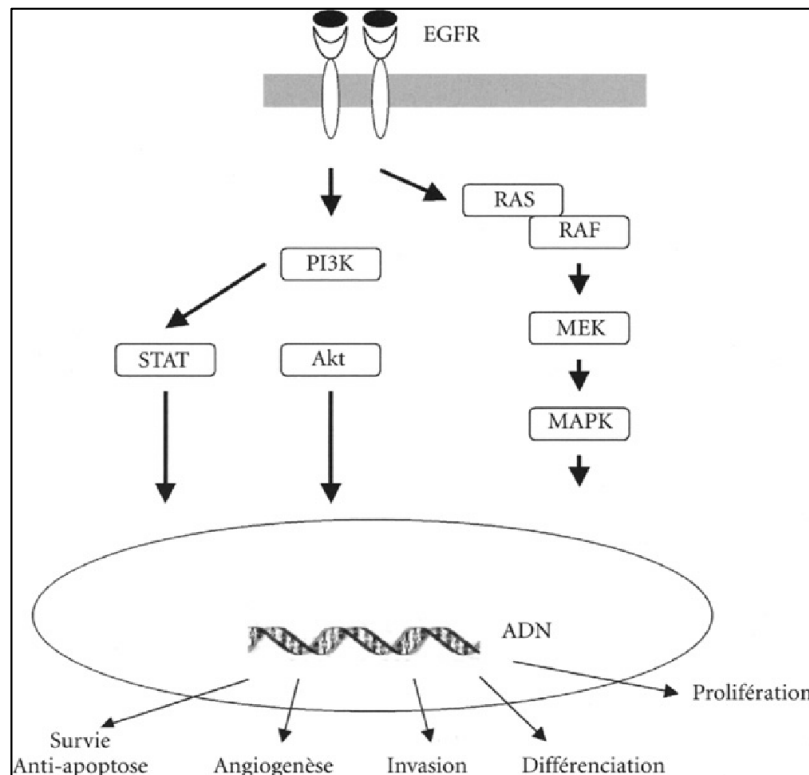


Figure 28: Schéma simplifié des voies de transduction du signal intracellulaire dépendantes du récepteur de l'EGF.

2.4.4.3.2. Les principales molécules ciblant l'EGFR

2.4.4.3.2.1. Cetuximab :

Cetuximab est un anticorps monoclonal chimérique dirigé contre le récepteur EGFR, sa fixation empêche la liaison de ligand et bloque donc les différentes voies de signalisation cellulaires. De plus, il possède un effet cytotoxique sur les cellules tumorales par recrutement des NK(ADCC).(124)

Cetuximab est indiqué en monothérapie ou en association à la chimiothérapie dans les cancers colorectaux métastatiques exprimant l'EGFR, et en monothérapie ou en association à la radiothérapie dans les carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou.

Il est administré sous forme de perfusion une fois par semaine, et nécessite une prémédication par un antihistaminique et un corticostéroïde une heure avant.

Les réactions cutanées, les mucites(125) et les réactions liées à la perfusion sont les principaux effets indésirables de *Cetuximab*.

En plus des mucites, une xérostomie, une dysphagie, et des pharyngites peuvent faire leur apparition lors du traitement par *Cetuximab*.

L'association avec la chimiothérapie augmente l'incidence et l'intensité des mucites, par contre l'association avec la radiothérapie ne semble pas significative.(113)



Figure 29 : Stomatite chez un patient traité par *Cetuximab* (113)

2.4.4.3.2.2. Panitumumab

Panitumumab est un anticorps monoclonal humain ayant une haute affinité et spécificité pour le récepteur à l'EGF. Il est utilisé dans la prise en charge de cancers colorectaux métastatiques exprimant le gène KRAS. Soit en association avec la chimiothérapie ou bien en monothérapie en cas d'échec de traitement initial. Il est administré en perfusion une fois toutes les deux semaines.

Comme toutes les molécules ciblant l'EGFR *Panitumumab* est liée aux réactions cutanées. Cependant, les anticorps humains ont été développés pour améliorer le profil de tolérance c'est pour quoi ces réactions sont souvent légères ou modérées.(126) Au niveau buccal plusieurs études suggèrent une faible incidence de stomatite et de mucite.

2.4.4.3.2.3. Nimotuzumab

Nimotuzumab est un anticorps monoclonal humanisé. Il entre en compétition avec l'EGF et se fixe sur la portion extracellulaire de l'EGFR. En désactivant ce dernier il interrompt la transduction du signal cellulaire.

Il possède des capacités antiprolifératives, anti angiogéniques, pro-apoptotiques et radio sensibilisantes.(127)

Il est indiqué dans le traitement des tumeurs avancées de la tête et du cou en combinaison avec la radio ou chimiothérapie, le traitement de l'astrocytome malin récurant chez les patients pédiatriques en monothérapie, le traitement du glioblastome multiforme en combinaison avec la radiothérapie. et le traitement des tumeurs œsophagiennes malignes

inopérables d'origine épithéliale en association avec la radio-chimiothérapie. Il est administré en perfusion une fois par semaine.

Le nimotuzumab est très bien toléré, il présente une faible toxicité cutanée, les effets indésirables liés à cette molécule sont une fièvre, des frissons, et une asthénie. Une sécheresse buccale a été noté dans certain cas

2.4.4.3.2.4. Gefitinib

Géfitinib est un inhibiteur oral de tyrosine kinase ciblant l'EGFR. Cette petite molécule empêche la liaison de l'ATP au domaine tyrosine kinase intracellulaire de l'EGFR, inhibant ainsi l'autophosphorylation des récepteurs et bloquant la transduction du signal. (Figure 10) Il est indiqué en monothérapie dans le traitement des cancers bronchique non a petite cellule localement avancé ou métastatique avec mutations activatrices de l'EGFR.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont une diarrhée et des réactions cutanées. Des nausées, des vomissements, des événements hémorragiques et neurologiques et des maladies pulmonaires interstitielles sont plus rare mais peuvent survenir. (128)

Géfitinib présente rarement de toxicité orale sous forme de légère mucite/stomatite et une sécheresse buccale. (113)

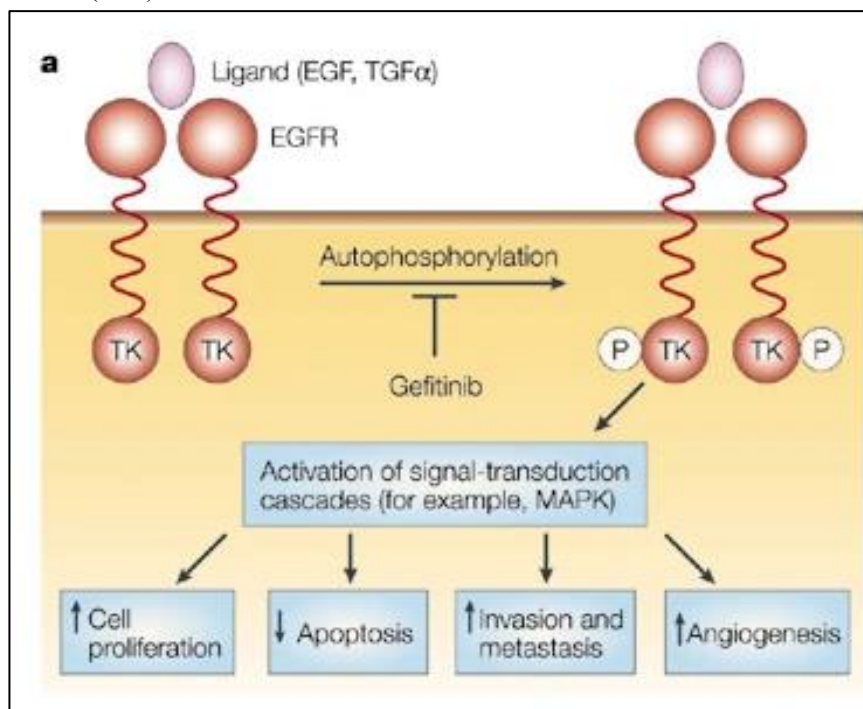


Figure 30 : Illustration simplifiée de la transduction du signal à travers le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR)

La liaison au ligand provoque une dimérisation du récepteur. Cela conduit à une autophosphorylation des récepteurs, qui est inhibée par le géfitinib.

2.4.4.4. Les inhibiteurs de C-kit

2.4.4.4.1. Le récepteur C-Kit

La protéine c-kit est un récepteur transmembranaire à activité tyrosine kinase dont le ligand naturel est le facteur de croissance *Stem Cell Factor* (SCF).

Lorsque le récepteur kit est activé par la fixation de son ligand ou une mutation, des signaux intracellulaires sont transmis par de multiples voies métaboliques de signalisations dont la voie RAS/MAPK, et la voie PI3K/Akt.

Cette cascade de réactions moléculaires intracellulaires permettant la transduction du message cellulaire entraîne la prolifération, la différenciation, la croissance et la survie de la cellule.

Le récepteur c-kit, est exprimé à la surface des cellules souches hématopoïétiques, des mélanocytes, des cellules de la lignée germinale et de la lignée neurectodermique, il joue un rôle important dans l'hématopoïèse, la mélanogenèse, la spermatogenèse et la genèse des cellules de Cajal.(129)

C-KIT est le siège de multiples mutations dans les leucémies aiguës myéloïdes, les syndromes myélodysplasiques, dans les mastocytoses systémiques, certains Lymphomes (NK nasosinusiens), certaines tumeurs germinales, et les GIST.

Des mutations peuvent être à l'origine d'une activation spontanée de ce récepteur indépendamment de sa liaison avec son ligand spécifique.(130)

2.4.4.4.2. Les principales molécules ciblant C-Kit

2.4.4.4.2.1. Imatinib

Imatinib est un inhibiteur sélectif des tyrosines kinases KIT, *Platelet-Derived Growth Factor Receptors* (PDGFRs), et la voie de signalisation BCR-ABL.

Bcr-abl est une oncoprotéine intracellulaire activée en permanence et surexprimée dans les cellules tumorales déclenchant une signalisation accrue et une croissance cellulaire anarchique.

L'imatinib est une petite molécule orale qui agit par inhibition compétitive avec le site de fixation de l'ATP, inhibant de ce fait l'activité de la kinase et bloquant l'activation des voies de la transduction du signal impliquées notamment dans la prolifération cellulaire et l'apoptose.(131)

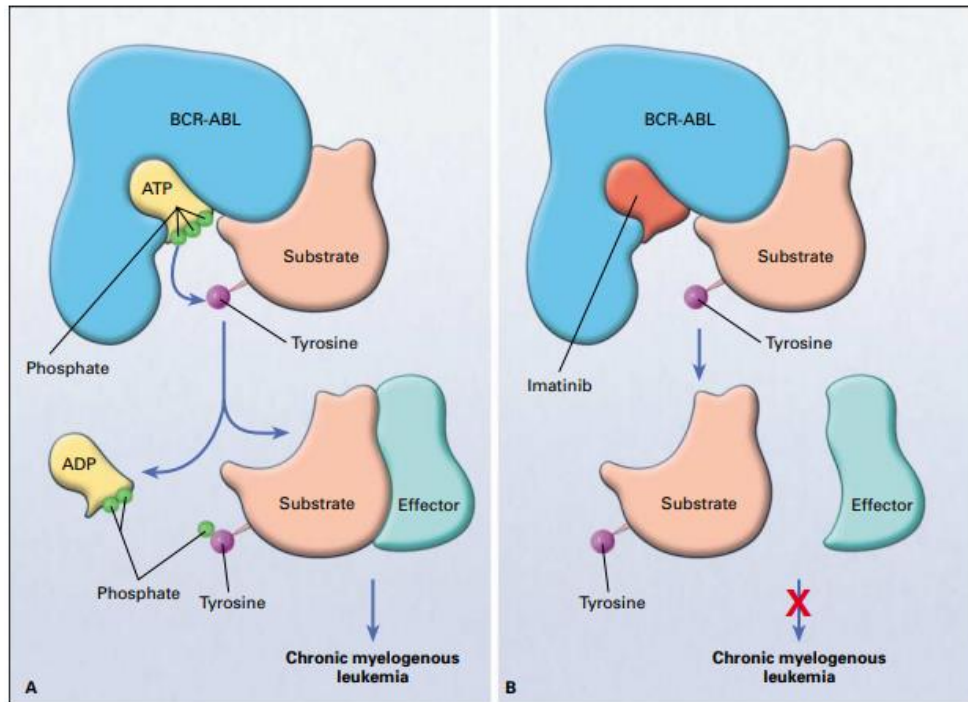


Figure 31 : Mécanisme d'action de BCR-ABL et son inhibition par l'Imatinib

A : liaison de l'ATP à l'encoprotein BCR-ABL est activation de substrat par phosphorylation de résidu tyrosine.
 B : Imatinib occupe le site de liaison de l'ATP en inhibant l'action de BCR-ABL

Imatinib est indiqué dans les cas de leucémie myéloïde chronique, leucémie aiguë lymphoïde, et les tumeurs stromales gastro-intestinales. Plusieurs essais cliniques dans le traitement des cancers bronchique à petites cellules, cancers de prostate, et les glioblastomes ont été effectuées dans les années précédentes.

Les effets secondaires les plus fréquents sont des œdèmes, des diarrhées, des nausées des crampes musculaires et des douleurs musculosquelettiques. Cependant ils sont le plus souvent modères.

Des neutropénies, thrombopénies et des anémies de grade 3-4 ont été noté dans certains cas. (132)

Au niveau buccal, l'imatinib peut être à l'origine de l'apparition de lichen plan.(133) Ces lésions sont dose dépendantes et débutent souvent plusieurs mois après le traitement par Imatinib touchant les joues les lèvres et la face dorsale de la langue. Il peut être aussi responsable de coloration bleuté ou grisâtre au niveau de palais.

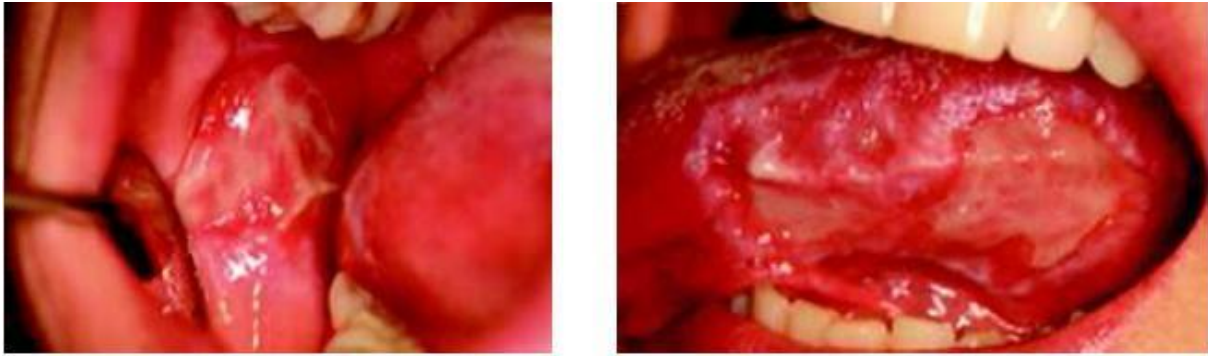


Figure 32: Réaction lichénoïde de la muqueuse jugale et de la face latérale de langue

2.4.4.5. Les inhibiteurs de mTOR

La voie PI3K-AKT-mTOR fait partie de nombreuses voies de signalisation contrôlant la vie cellulaire. Il s'agit d'une voie complexe dont l'activation peut se faire soit au niveau extracellulaire via des récepteurs à activité tyrosine kinase, ou bien par mutation ou surexpression de protéines au niveau intracellulaire.(134)

Elle peut être activée par la fixation de ligands spécifiques tels certains facteurs de croissance (IGF-1, PDGF, EGF) ou des interleukines (IL-2 notamment) sur des récepteurs à activité tyrosine kinase. La liaison de ces ligands aboutit à la dimérisation du récepteur. Conduisant à la transphosphorylation des résidus tyrosine kinase.

2.4.4.5.1. mTOR :

La protéine mammalian target of rapamycin (mTOR) est une sérine/thréonine kinase intracellulaire qui a été découverte en 1994 en étudiant le mécanisme d'action de la rapamycine utilisée jusque-là comme un macrolide. Elle joue un rôle important dans l'angiogenèse tumorale, en régulant la production de HIF Hypoxia-Inducible Factor qui stimule la production de VEGF et le PDGF.(135)

La rapamycine (ou sirolimus) a été le premier inhibiteur de mTOR mis sur le marché depuis une trentaine d'années. Initialement étudié comme antifongique, c'est un antibiotique de la famille des macrolides.

Dans un deuxième temps, ont été développés le temsirolimus, l'évérolimus et le ridaforolimus qui apportent une meilleure solubilité et une meilleure stabilité que la molécule principale. Ils font partie de la classe d'inhibiteurs dits de première génération de mTOR. Ce sont des molécules qui vont former un complexe avec la protéine mTOR et inhiber son activité empêchant donc la transmission du signal

2.4.4.5.2. Les principales molécules ciblant mTor

2.4.4.5.2.1. Evérolimus

Évérolimus est un inhibiteur oral de tyrosine kinase qui fait partie de la famille des rapalogues agissant sur la protéine mTOR. Il a été développé comme un immunosuppresseur puis utilisé en oncologie pour ses capacités antitumorales.

Il est utilisé dans le traitement des cancers de rein, les tumeurs neuroendocrines d'origine pancréatique, et en association avec l'hormonothérapie dans le traitement des cancers de sein avancés.

Cette molécule est bien tolérée sur le plan général, d'une demi-vie de 30 heures et dont la dose recommandée est de 10 mg en une prise par jour.

Les toxicités doses limitantes sont essentiellement de type mucite-stomatite, d'hyperglycémie ou de dyslipidémie (hypercholestérolémie et/ou hypertriglycéridémie). La fatigue l'asthénie et les rashes cutanés ont été rapporté aussi.

Les lésions décrites au niveau buccal sont des ulcérations aphtoides grise blanchâtre de forme ovoïde de petite taille avec un contour érythémateux. Causant des douleurs importantes et rendant l'alimentation difficile. Ils apparaissent en moyenne 10 jours après le début de traitement, et se localisent au niveau des lèvres, les joues, le palais mou et la langue. (136)



Figure 33 : Stomatite grade : Ulcération multiples de la lèvre inférieure chez une patiente traitée par everolimus (137)



Figure 34 : Ulcerations multiples chez un patient traité par everolimus sur les faces latérales de la langue

2.5. Anti Rank-L

2.5.1. Définition :

C'est un anticorps monoclonal dirigé contre l'activateur du récepteur de l'élément nucléaire kappa beta ligand (RANKL RANKL) avec l'exercice anti ostéoclastique potentiel et antinéoplasique. Lors de l'administration, l'anticorps monoclonal anti-RANKL GB-223 se lie particulièrement à RANKL et bloque l'interaction de RANKL avec RANK, un récepteur situé sur les surfaces des cellules ostéoclastes. Il en résulte une inhibition de l'activité ostéoclastique, une diminution de la résorption osseuse et une prolifération potentielle de la densité minérale osseuse. En interceptant l'activation de la voie de signalisation à médiation RANK/RANKL, GB-223 peut également réduire la destruction osseuse associée à la tumeur et peut prendre une rétrogression tumorale dans les excroissances osseuses avec des expressions RANK et RANKL élevées. RANKL, une protéine exprimée par les cellules ostéoblastiques, joue un rôle important dans la distinction et l'activation ostéoclastiques. RANKL et RANK sont surexprimés dans certaines tumeurs osseuses, et la voie de signalisation RANK/RANKL joue un rôle important dans certaines excroissances osseuses.(138)

2.5.2. Les différentes molécules :

2.5.2.1. Acide Zolédronique:

C'est un médicament utilisé pour traiter l'hypercalcémie (taux élevé de calcium dans le sang) causée par le cancer. Il est trop utilisé avec d'autres médicaments anticancéreux pour traiter de nombreux myélomes et cancers qui se sont propagés à l'os. Il est également étudié dans le traitement d'autres types de cancer. L'acide zolédronique peut aider à empêcher les os de se décomposer et à prévenir la perte de calcium des os. C'est une variété de bisphosphonate. également appelé zolédronate et Zometa.(139)

2.5.2.2. Dénosumab:

C'est un médicament qui est un anticorps monoclonal génétiquement manipulé qui réduit la résorption osseuse et augmente la masse osseuse en inhibant le format et la fonction de l'ostéoclaste et qui est administré par injection pour aider les fractures associées à l'ostéoporose et aux excroissances osseuses malveillantes et pour traiter l'hypercalcémie associée aux cancers polychromatiques. L'injection de Denosumab peut augmenter la menace de craquer l'os de cuisse (s). Il est possible de ressentir de la douleur dans les hanches ou cuisses pendant plusieurs semaines ou mois, il est aussi possible de déterminer que l'un des os de la cuisse ou les deux se sont cassés même si le patient n'est pas tombé ou n'a pas subi d'autres traumatismes. Il est anormal que l'os de l'épingle se brise chez les personnes en bonne santé, mais les personnes atteintes d'ostéoporose peuvent briser cet os en vérité si elles ne prennent pas l'injection denosumab. l'injection de Denosumab peut également provoquer des fractures osseuses pour guérir lentement et peut endommager la croissance osseuse et empêcher les dents d'apparaître correctement chez les enfants.(140,141)

2.6. Hormonothérapie :

2.6.1. Définition:

C'est le traitement de l'infirmité ou des symptômes avec des hormones artificiellement ou naturellement raisonnées. L'expression est habituellement utilisée pour décrire l'emploi de remèdes contenant à la fois des œstrogènes et des progestatifs pour réduire ou arrêter les altérations à court terme associées à la périménopause. Dans le sens plus général, le remède hormonal peut être utilisé pour traiter certaines formes de cancer, en profitant du fait que certains d'entre eux dépendent des hormones pour mûrir. Il peut également être utilisé pour les infirmités thyroïdiennes, et les infirmités liées au travail hormonal ou l'utilisation de Remède hormonal peut contenir donner des hormones au cas ou en utilisant des remèdes qui réduisent la station des hormones dans le corps.(142)

2.6.2. Les différentes familles :

2.6.2.1. Anti-œstrogènesSERM :

Les SERM (de l'anglais «Selective Estrogen Receptor Modulators ») participent en compétition avec les œstrogènes en les remplaçant au niveau des récepteurs hormonaux, les inhibent et exercent leur effet sur les cellules cancéreuses. Les SERM utilisés pour le cancer du sein sont le tamoxifène et le toremifène. Ces médicaments sont consommés sous forme de comprimés.(143)

2.6.2.1.1. Tamoxifène :

Le tamoxifène est le plus ancien et le plus spécifié modulateur du récepteur des œstrogènes (SERM SERM). Le tamoxifène est approuvé par la U.S. Food and Drug Administration (FDA) pour traiter :

- Les femmes et les hommes chez à qui on a diagnostiqué un cancer du sein à un stade précoce et positif aux récepteurs hormonaux après une intervention chirurgicale (ou peut-être une chimiothérapie et une radiothérapie) pour réduire le risque de récurrence du cancer (renouvellement).
- Les femmes et les hommes chez qui on a diagnostiqué une maladie à un stade avancé ou à récepteur hormonal métastatique.

Tamoxifène est utilisé d'une autre part pour : réduire le risque de cancer du sein chez les femmes qui n'ont pas été diagnostiquées, mais qui présentent un risque de cancer du sein progressif à la moyenne.

Tamoxifène ne pourra pas marcher sur l'hormone réceptrice négative du cancer de sein. Le tamoxifène est disponible sous deux formes : une pilule prise une fois par jour (Nolvadex) ou une forme liquide (Soltamox). Néanmoins, Soltamox peut aider à rendre plus facile de rester sur votre plan de traitement. Si les pilules de tamoxifène sont désagréables ou il est difficile de les avaler.

La plupart des docteurs recommandent de prendre tamoxifène au même moment chaque jour. Le tamoxifène ne doit pas être pris dans le cas où la femme allaite, si elle est enceinte, si elle tente de tomber enceinte, ou s'il y a une occasion où elle peut être enceinte. Le tamoxifène

peut endommager la croissance des embryons. Un type de contraceptif non hormonal efficace doit être appliqué, qui correspond aux préservatifs, au diaphragme et au spermicide pendant la prise du tamoxifène et pendant deux mois par la suite. Les effets secondaires de tamoxifène peuvent comprendre des symptômes de ménopause, gain de poids, irrégularité ou perte de jours menstruels, enflure de la jambe, nausée, pertes vaginales, éruption cutanée, dysfonction érectile, fatigue et maux de tête.(144,145)

2.6.2.2. Anti-œstrogènesSERD :

Les SERD (de l'anglais « Selective Estrogen Receptor Degradation ») ont le rôle d'action sur les récepteurs hormonaux des cellules en les abîmant et inhibent de cette façon les œstrogènes d'exercer leur action sur les cellules cancéreuses. La molécule commercialisée est sous la dénomination de fulvestrant. Le fulvestrant est administré sous forme liquide par injection intramusculaire.(143)

2.6.2.2.1. Fulvestrant:

Fulvestrant (FaslodexFaslodex) est un antagoniste du récepteur des œstrogènes qui se lie au récepteur des œstrogènes dans une approche concurrentielle avec une connexion correspondant à celle de l'estradiol. Fulvestrant diminue la régulation cellulaire d'estrogène et de la progestérone réceptrice. Il est destiné au traitement du cancer du sein métastatique positif des récepteurs hormonaux chez les femmes postménopausées présentant une progression de complication suite à un traitement curatif anticœstrogène. Le fulvestrant est métabolisé initialement dans le foie avec excrétion principalement dans les matières fécales. L'élimination rénale est faible. Fulvestrant est appliqué sous forme d'injection intramusculaire de 250 mg une fois par mois. Il n'y a pas de traitements médicaux connus. Les conséquences indésirables les plus fréquentes sont les symptômes gastro-intestinaux, les maux de tête, les maux de dos, la vasodilatation et la pharyngite, réactions au point d'injection (douleur, enflure, rougeur), nausées, vomissements, perte d'appétit, constipation, diarrhée, maux d'estomac, étourdissements, mal de tête, fatigue, faiblesse, mal de tête, maux de dos, douleurs articulaires, douleur musculaire, douleur dans les bras ou les jambes, autres douleurs ou douleurs corporelles, bouffées de chaleur et transpiration, fatigue, toux, difficulté à dormir, ou difficulté à respirer.(146,147)

2.6.2.3. Anti-aromatases :

Les anti-aromatases (ou inhibiteurs de l'aromatase) sont des médicaments qui sont en compétition avec l'aromatase (une enzyme qui contribue à la continuation de production des œstrogènes par leur transformation chez la femme ménopausée). Ils inhibent l'action de l'aromatase, c'est-à-dire que les androgènes ne sont plus capables de se transformer en oestrogènes (Ils ont un rôle sur la croissance de certaines cellules cancéreuses). Les oestrogènes ont disparu et ne peuvent donc plus se lier aux récepteurs de la cellule tumorale hormonosensible pour stimuler sa croissance. La croissance de cette dernière est donc inhibée.(143)

2.6.2.3.1. Anastrozole:

C'est un Inhibiteur non stéroïdien du composé d'œstrogènes qui ressemble au paclitaxel dans sa structure chimique. En tant qu'inhibiteur de l'aromatase de troisième génération, l'anastrozole se lie particulièrement à l'aromatase et l'arrête de façon réversible, un complexe enzymatique cytochrome P-450 dans des cellules multiples impliquant celles de l'ovaire préménopause, le foie et le sein; l'aromatase catalyse l'aromatation de l'androstènedione du testostérone en estrone et en estradiol, dernière étape de la biosynthèse des œstrogènes. Dans les tumeurs oestrogène-conditionnées, l'anastrozole peut arrêter la croissance. Les effets secondaires les plus connus sont: faiblesse, mal de tête, bouffées de chaleur, transpiration, douleur à l'estomac, nausées, vomissements, perte d'appétit, constipation, diarrhée, brûlure d'estomac, gain de poids, douleurs articulaires, osseuses ou musculaires, douleur au sein, changements d'humeur, dépression, difficulté à s'endormir ou à rester endormi, nervosité, étourdissements, saignements vaginaux, sécheresse ou irritation vaginale, douleurs, brûlures ou picotements dans les mains ou les pieds, bouche sèche, amincissement des cheveux.(148,149)

2.6.2.3.2. Létrozole:

C'est un médicament employé pour traiter certains types de cancer du sein chez les femmes ménopausées. Des recherches ont été faites concernant Letrozole dans le traitement d'autres types de cancer. Letrozole abaisse la quantité d'œstrogène produite par le corps. Cela peut inhiber le développement des cellules cancéreuses qui exigent l'œstrogène pour se développer. Letrozole est un type d'inhibiteur de l'aromatase. Aussi appelé Femara. Les effets indésirables peuvent se présenter par des bouffées d'air chaud, sueurs nocturnes, nausées, vomissements, perte d'appétit, constipation, diarrhée, brûlure d'estomac, douleur à l'estomac, changements de poids, douleurs musculaires, articulaires ou osseuses, fatigue excessive, mal de tête, étourdissements, faiblesse, enflure des mains, des pieds, des chevilles ou du bas des jambes, difficulté à s'endormir ou à rester endormi, saignement vaginal ou irritation, douleur au sein, perte de cheveux, vision floue.(150,151)

2.6.2.3.3.Examestane:

C'est un médicament employé pour traiter les femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein progressif ou d'un cancer du sein primitif positif au récepteur des œstrogènes (ER ER). Il est utilisé dans les cas dont le cancer a déjà été traité avec du tamoxifène. Des études sur ce dernier sont en cours dans le traitement d'autres types de cancer. L'exemestane abaisse la quantité d'œstrogènes produite par le corps. Cela peut inhiber la maturation des cellules cancéreuses qui nécessitent le développement d'œstrogènes. L'exemestane est un type d'inhibiteur de l'aromatase. Aussi appelé Aromasin. Les effets secondaires se présentent par des douleurs générales ou des douleurs articulaires et musculaires. Les symptômes de la ménopause, mauvaise humeur et dépression, difficulté à dormir, fatigue (fatigue extrême), ostéoporose (amincissement des os).(152,153)

2.6.2.4. Analogue de la LH-RH:

Les agonistes (ou analogues) de la LH-RH sont des médicaments qui ont pour but d'inhiber, chez la femme non ménopausée, la production des œstrogènes par les ovaires. Un analogue est une substance qui ressemble à une autre substance, qui de ce dernier peut la remplacer et remplir son rôle en se faisant passer pour elle. L'administration d'analogues de la LHRH a pour résultat d'hyperstimuler l'hypophyse. Hyperstimulée, l'hypophyse va finir par ne plus répondre et donc arrêter de stimuler à son tour les ovaires. La production d'œstrogènes est ainsi inhibée. Cela revient à induire une ménopause avec les symptômes qui lui sont associés.(154)

2.6.2.4.1. Goséreliné:

La goséreliné est un type d'hormonothérapie appelée inhibition de l'hormone lutéinisante. Cela signifie qu'il inhibe la libération de l'hormone lutéinisante (LH LH) de la glande pituitaire. Cela inhibe la sécrétion de l'hormone sexuelle masculine (la testostérone). Le cancer de la prostate dépend de la testostérone pour se développer. L'objectif de l'hormonothérapie pour le cancer de la prostate est d'abaisser ou d'inhiber la sécrétion de la testostérone, ce qui ralentit le développement du cancer ou le réduit. Les effets secondaires courants de Zoladex comprennent: bouffées de chaleur, transpiration, mal de tête, étourdissements, changements d'humeur, sécheresse/démangeaisons/pertes vaginales, intérêt accru ou diminué pour le sexe, impuissance, moins d'érections que la normale, enflure ou sensibilité des seins, douleur osseuse, nausées, vomissements, diarrhée, constipation, perte d'appétit, nausées, diarrhée, problèmes de sommeil (insomnie), acné, ou légère éruption cutanée ou démangeaisons.(155,156)

2.6.2.4.2. Leuproréline:

C'est un médicament employé pour traiter le cancer de la prostate progressif. Il est également étudié dans le traitement d'autres types de cancer. L'acétate de leuprolide empêche les testicules de produire de la testostérone en arrêtant d'autres hormones qui sont essentiels pour sa production. Cela peut arrêter le développement des cellules cancéreuses qui ont besoin de testostérone pour se développer. L'acétate de leuprolide est un type d'agoniste de l'hormone libérant la gonadotrophine (GnRH). Aussi appelé Eligard et Lupron Depot. Les effets secondaires courants de l'injection de lupron comprennent: rougeur/brûlure/piqûre/douleur/ecchymose au point d'injection, bouffées de chaleur (rinçage), transpiration accrue, sueurs nocturnes, fatigue, mal de tête, maux d'estomac, nausées, diarrhée, constipation, douleur à l'estomac, enflure ou sensibilité des seins, acné, douleurs ou douleurs articulaires/musculaires, troubles du sommeil (insomnie), intérêt sexuel réduit, inconfort/sécheresse/démangeaisons/pertes vaginales, saignements vaginaux, enflure des chevilles/pieds, miction accrue la nuit, étourdissements, hémorragie importante chez une enfant de sexe féminin au cours des deux premiers mois de traitement contre le leuprolide, faiblesse, frissons, peau moite, rougeur de la peau, démangeaisons ou desquamation, douleur testiculaire, impuissance, dépression, augmentation de la croissance des poils faciaux, ou problèmes de mémoire.(157,158)

2.6.2.4.3. Triptoréline:

La triptoréline, un décapeptide, est une hormone agoniste libérant la gonadotrophine employée comme celles d'acétate ou de pamoate. En provoquant une stimulation fréquente de l'hypophyse, elle diminue la sécrétion hypophysaire des gonadotrophines, hormone lutéinisante. Comme d'autres agonistes de la GnRH, la triptoréline peut être employée dans le traitement de cancers sensibles aux hormones comme le cancer de la prostate ou le cancer du sein, la puberté précoce, les conditions dépendantes des œstrogènes, et dans la réplacation soutenue. Les effets secondaires courants peuvent comprendre : douleur, enflure, démangeaisons ou rougeur lorsqu'une injection a été administrée ; bouffées de chaleur, baisse de l'intérêt pour le sexe, l'impuissance, la difficulté à avoir un orgasme, maux de tête, douleurs osseuses, douleurs ou enflure dans les jambes; nausées, vomissements, diarrhée, maux d'estomac, saignements vaginaux ou symptômes de rhume ou de grippe (nez bouché, éternuements, toux, mal de gorge, douleur aux oreilles).(159,160)

3. Partie pratique

3.1 Introduction

Le cancer est un problème de santé publique majeur, chaque année, il touche des millions de personnes à travers le monde, son traitement a des répercussions sur l'état général du patient parmi lesquels nous citons : l'asthénie, l'anorexie, les vomissements, l'immunodépression et les atteintes bucco-dentaires tel que les mucites, l'hyposialie et la langue géographique.

La cavité buccale est un milieu septique, elle regorge de germes et de microorganisme de nature différente qui vivent en symbiose avec l'hôte mais qui deviennent pathogènes lorsque certaines conditions se présentent.

A travers cette étude, nous cherchons à décrire et à comparer le profile bactérien entre les sujets sous traitement antinéoplasique et les sujets sains.

3.2. Matériel et méthode

3.2.1. Cadre de l'étude

Cette étude a été réalisée dans le cadre du mémoire de fin de stage d'internat en médecine dentaire, pour l'obtention du titre de docteur en médecine dentaire.

3.2.2. Design de l'étude

Nous avons réalisé une étude longitudinale descriptive sur les sujets recevant un traitement antinéoplasique pour leur maladie cancéreuse et les sujets n'ayant pas reçu de traitement antinéoplasique.

3.2.3. Lieu de l'étude:

L'étude s'est déroulée à la clinique dentaire Ahmed Zaabana et le service d'oncologie médicale du CAC Blida.

3.2.4. Durée de l'étude :

Le recrutement des sujets s'est déroulé sur une période de deux mois, du 07/02/2021 jusqu'au 12/4/2021.

3.2.5. Population de l'étude :

Nous avons inclus dans notre étude :

- ❖ Groupe A : L'ensemble des sujets ayant reçu un traitement antinéoplasique au niveau du service d'oncologie médicale CAC Blida
- ❖ Groupe B : Des volontaires indemnes de toutes pathologies néoplasiques (sans traitement antinéoplasique)

Ces 2 groupes sont soumis aux critères ci-dessous :

- Critères d'inclusion :
 - Ayant plus de 18 ans.
 - Présentant une maladie néoplasique pour le groupe A.
 - Ne présentant pas de maladie néoplasique pour le groupe B.
 - Ayant accepté de répondre au questionnaire et de faire l'objet d'un prélèvement bactériologique de la flore buccale.

- Critères d'exclusion :
 - Les femmes enceintes ou allaitantes.
 - Les sujets dont l'état général ne permettait pas de réaliser le prélèvement.
 - Les sujets souffrant de trouble psychiatrique.

3.2.6. Objectif de l'étude :

- **Objectif primaire :**
 - Décrire le profil bactériologique de la flore buccale chez les sujets sous traitement antinéoplasique.
- **Objectifs secondaires :**
 - L'évaluation de l'hygiène bucco-dentaire chez la population.
 - Description du profil bactériologique chez les sujets édentés.
 - Description du profil bactériologique chez les sujets présentant des pathologies bucco-dentaires.
 - Estimation du taux des troubles de la sécrétion salivaire chez les sujets sous traitement anti cancer.

3.2.7. Variables d'étude :

- La maladie néoplasique : correspond à une prolifération anormale de nouvelles cellules, donnant naissance à un nouveau tissu dit néoplasme aussi appelé tumeur.
- Age : l'âge du sujet au moment du prélèvement.
- Sexe : sexe du sujet (Homme ou femme)
- BMI : Body Mass Index (Indice de masse corporel) est le rapport entre le poids et la taille en mètre au carré suivante ($BMI = \text{poids [kg]} / \text{taille}^2 [\text{m}^2]$)
 - Un BMI inférieur à 18,5 indique un sous poids.
 - Un BMI entre 18,5 et 25 indique le poids idéal.
 - Un BMI supérieur à 25 indique un surpoids.
- Les antécédents de la maladie générale : l'ensemble des maladies dont souffre le sujet
 - Le diabète : (Type 1 et type 2) se traduit par un taux de glucose à jeun dans le sang supérieur à 1,2g/l à 2 reprises.
 - HTA est une maladie caractérisée par une pression artérielle trop élevée. Les valeurs mesurées au repos, sont supérieures aux valeurs normales : 140 mm Hg (millimètres de mercure) pour la pression systolique. Et 90mmHg pour la pression diastolique.
 - Autres maladies : cardiopathie, hémopathie, lupus, dysthyroïdie, épilepsie, hypercholestérolémie, herpès...

- Prise médicamenteuse : les différents médicaments ayant été pris par les patients avant la réalisation du prélèvement pour traiter les différentes maladies générales. (La prise d'antibiotiques a été mentionnée si le patient avait pris un antibiotique pendant les 15 derniers jours).
- Localisation de maladie néoplasique : selon le site de la maladie néoplasique (estomac, sein, cavum...)
- Traitement anti néoplasique : les différents protocoles suivis pour traiter les maladies néoplasiques tel que : Folfox, Txt, Somatuline,..ect
- Remise en état buccodentaire : si le patient a été orienté chez un médecin dentiste pour éliminer tout foyer infectieux présent dans la cavité buccale.
- Habitudes toxiques : Le notion de consommation tabagique (à fumer, à chiquer ...)
- Hygiène : Classée selon l'état de la cavité buccale des patients en : bonne hygiène, hygiène moyenne ou mauvaise hygiène.
- Le brossage : rechercher la notion de brossage régulier chez les sujets.
- Les bains de bouche : rechercher l'utilisation actuelle des bains de bouche.
- Foyers infectieux : La présence ou non des foyers infectieux au niveau de la cavité buccale :
 - Gingivite : c'est une inflammation des gencives.
 - Parodontite : une atteinte des tissus parodontaux (c'est -à -dire des tissus de soutien de la dent : os, ligament, gencive, cément).
 - Carie : une maladie infectieuse de la dent provoquant la déminéralisation de l'émail puis la dentine en formant une cavité.
- L'édentement : Perte partielle ou totale des dents.
- Troubles de la sécrétion salivaire : Présence d'une sécrétion salivaire normale (normosialie), une réduction du volume de sécrétion salivaire (Hyposialie) ou l'absence de sécrétion salivaire (Asialie)

3.2.8. Déroulement de l'étude :

○ Eligibilité des sujets

Nous avons vérifié l'éligibilité des sujets en s'assurant de l'absence de critères d'exclusion. le consentement éclairé est de règle

○ Consultation et réalisation de prélèvement buccale

Un examen clinique a été réalisé avant d'entamer le prélèvement comprenant l'anamnèse et l'examen endo buccale en respectant les règles d'asepsie (port de gants, bavettes, utilisation des abaisses langues à usage unique).



Figure 35 : Moyens de protection utilisée pour l'examen clinique



Figure 36 : Abaisse-langue utilisée pour l'examen clinique

Le recueil des données a été fait à partir d'une fiche clinique individuelle pour chaque sujet (Annexe 1) qu'on a rempli lors de la consultation. La fiche clinique comportait les renseignements généraux, les renseignements liés à la maladie néoplasique et le traitement antinéoplasique et les résultats de l'examen de la cavité buccale.

Pour les renseignements généraux nous avons cherché pour tous les sujets : le nom, le prénom, l'âge, le sexe, le poids, la taille, l'origine, l'adresse, les antécédents d'ordre général, les médications, la prise d'antibiotiques, les antécédents familiaux, les habitudes toxiques, l'état nutritionnel et le dernier repas pris avant le prélèvement.

Les renseignements de la cavité buccale qui ont été notés sont : l'hygiène, la fréquence et la technique de brossage, le type de brosse utilisée, les bains de bouche, l'halitose, l'état des muqueuses, le grade et la localisation des altérations, la sécrétion salivaire, la formule dentaire et l'indice CAO, et la remise en état buccodentaire avant la première séance de traitement.

Les renseignements liés à la maladie et le traitement antinéoplasique sont : la localisation de la tumeur, le type de traitement, le protocole, les molécules, les doses, le cycle, la date du début du traitement, l'historique du traitement.

▪ Le prélèvement

Plusieurs objectifs peuvent amener le clinicien à pratiquer un prélèvement en vue de mettre en évidence les bactéries. Le plus fréquemment, le clinicien veut connaître la bactérie responsable de l'infection. Cependant, dans certains cas, il veut savoir si la bactérie a été éradiquée par le traitement qu'il a administré ou alors il veut s'assurer de l'absence de portage bactérien chez son patient (bactéries multirésistantes -BMR le plus souvent).

Les prélèvements pour culture bactériologique sont ainsi très divers et dépendent du site anatomique prélevé. L'étiquetage des prélèvements doit être rigoureux de façon à éviter toute erreur.

Le prélèvement doit être adéquat c'est-à-dire que le site de prélèvement doit correspondre au site où se trouve la bactérie. Dans notre cas, deux prélèvements buccaux ont été réalisés pour chaque sujet en frottant les parois internes des joues, le fonds de vestibule, le plancher lingual, la langue, le palais, et les faces vestibulaires et linguales des dents en utilisant des écouvillons.



Figure 37 : Ecouvillon utilisées pour les prélèvements

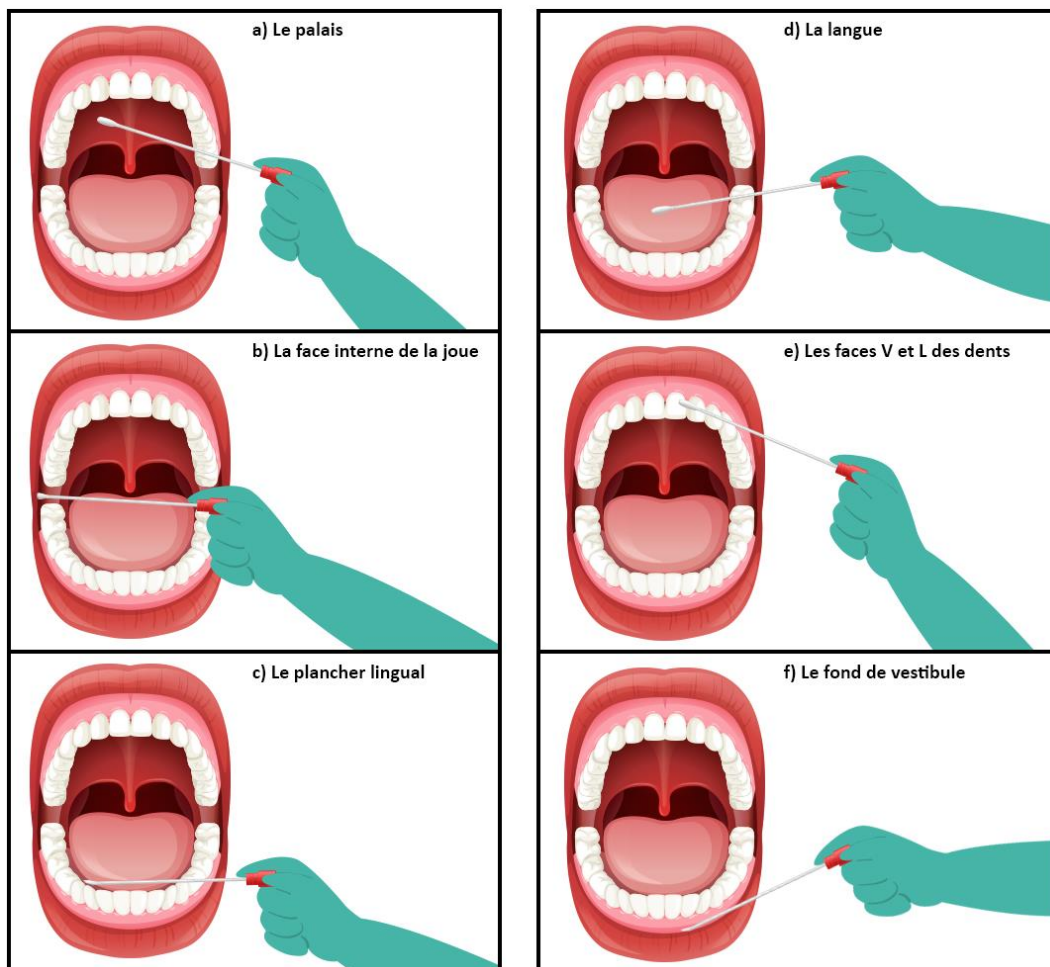


Figure 38 : Les différents sites de prélèvements

- **Transport et acheminement :**

Les délais d'acheminement des prélèvements doivent être le plus court possible. De recommandations concernant l'acte de prélèvement, le dispositif de prélèvement ainsi que les précautions à prendre pour l'acheminement au laboratoire dans de bonnes conditions sont précisées dans le manuel de prélèvement de chaque laboratoire d'analyses de biologie médicale. Dans notre cas, le laboratoire de microbiologie du CHU Franz Fanon nous recommande de transporter les prélèvements dans les 30 minutes qui suivent l'acte.



Figure 39 : Préparation des écouvillons au niveau de laboratoire de microbiologie

- **Diagnostic bactériologique classique :**

- **L'examen microscopique :**

Il peut se faire soit à l'état frais soit à la coloration :

- **L'état frais :**

L'observation d'un échantillon entre lame et lamelle permet de voir la forme bactérienne (cocci, bacilles, vibrions), le mode de groupement (amas, chaînettes) ainsi que la mobilité. D'autres techniques comme le microscope à fond noir sont utilisées pour la mise en évidence des tréponèmes tels que *Treponema pallidum* (agent de la syphilis).(161)



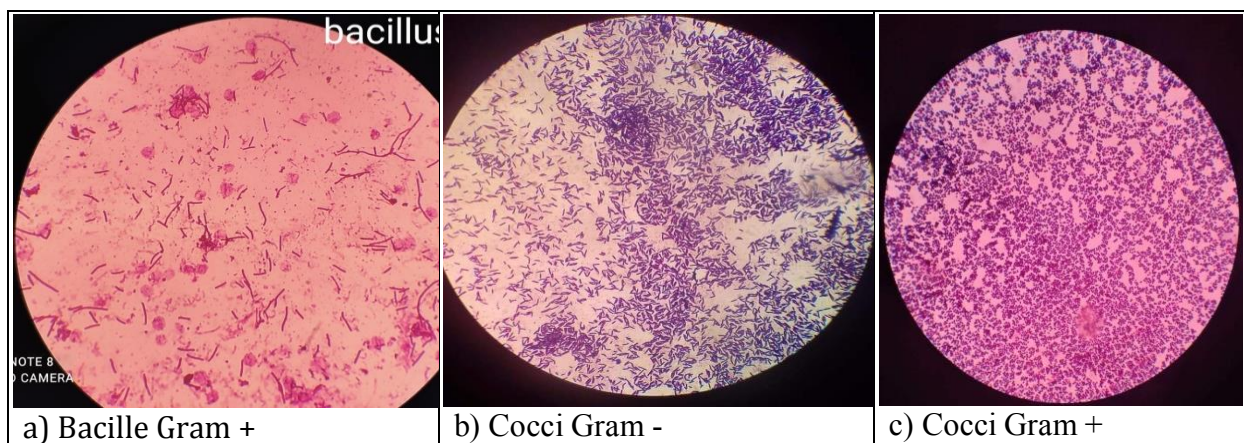
Figure 40 : Microscope optique utilisé dans l'identification

▪ Après coloration :

La coloration de gram en bactériologie est fondamentale et dépend de la constitution de la paroi bactérienne.

Elle permet de **colorer** les bactéries et de les distinguer à l'examen direct par leur aptitude à fixer le violet de gentiane (**Gram +**) ou la fuchsine (**Gram -**). Dont les étapes sont :

- Réalisation d'un frottis.
- Coloration de Gram :
 - Recouvrir le frottis au violet de Gentiane et laisser agir pendant 1min.
 - Mordançage au Lugol : chasser le violet de Gentiane avec le Lugol ensuite laisser agir ce dernier pendant 30sec.
 - Rinçage.
- Contre coloration : recouvrir le frottis avec de la fuchsine et laisser agir pendant 30sec à 1min.
- Rinçage.
- Séchage.
- Observation à immersion au GX 100.



- La mise en culture :

La majorité des bactéries d'intérêt médical peuvent être cultivées au laboratoire. Cette étape consiste à ensemer un échantillon du prélèvement sur un milieu de culture, permettant d'obtenir dans certaines conditions (température, pH, atmosphère, nutriments...) une croissance bactérienne sous forme de colonies.(161)

Milieux de culture:

Toutes les bactéries ne possèdent pas les mêmes exigences de culture. Il existe ainsi des milieux de base permettant la croissance de bactéries peu exigeantes et des milieux enrichis en différentes substances (vitamines, sang, œuf...) permettant la croissance d'espèces bactériennes plus exigeantes. Ces milieux se présentent dans notre cas sous forme solide par addition d'un agent gélifiant (milieux gélosés : gélose au sang, gélose au sang cuit...).

En fonction du type de prélèvement et des bactéries recherchées, il existe également des milieux de culture plus particuliers. Ainsi, pour des prélèvements contaminés par de la flore

bactérienne endogène (crachats, selles...), certains milieux sont dits « sélectifs » de certaines espèces bactériennes par addition d'antibiotiques, d'antiseptiques. De même, pour permettre l'identification de certaines espèces bactériennes, il existe des milieux dits « chromogènes » qui vont permettre de mettre en évidence une activité enzymatique spécifique de l'espèce recherchée, entraînant l'apparition de colonies bactériennes colorées.

Depuis plusieurs années, des automates de culture sont apparus dans les laboratoires de Bactériologie. Ces automates sont encore limités à certains types de prélèvements (hémocultures, liquides de ponction, recherche de tuberculose...). Leur principal avantage est de détecter automatiquement et très rapidement toute croissance bactérienne en mesurant régulièrement la production de CO₂ due à la multiplication bactérienne. Cependant, l'identification bactérienne complète devra être effectuée selon les méthodes d'identification classique décrites plus bas.



Figure 42 : Mise en culture

Conditions de culture :

L'atmosphère :

Toutes les bactéries n'ont pas les mêmes exigences en matière d'oxygène pour se développer :

- Présence obligatoire d'oxygène : bactéries aérobies strictes.
- Absence obligatoire d'oxygène : bactéries anaérobies strictes.
- Obligation d'une faible concentration d'oxygène : bactéries micro-aérophiles.
- Indifférence vis-à-vis de l'oxygène : bactéries aéro-anaérobies.

Température :

La majorité des bactéries d'intérêt médical se développent à une température proche de 35°C.

Durée d'incubation :

Dans notre cas, les bactéries de la flore buccale se cultivent en 24 à 48h.

- L'identification:

En fonction de l'aspect macroscopique et microscopique des colonies et des conditions de culture dans lesquelles elles ont été obtenues, le bactériologiste va pouvoir s'orienter vers un genre ou une espèce bactérienne. Néanmoins, il convient d'identifier précisément les bactéries isolées de prélèvements cliniques afin de connaître leur pouvoir pathogène et leur implication ou non dans l'infection, ainsi que leur sensibilité naturelle vis-à-vis des antibiotiques.

L'identification bactérienne peut se faire selon des méthodes phénotypiques et/ou génotypiques, mais dans notre cas on va s'intéresser à la méthode phénotypique :

- Méthode phénotypique :

Elle comprend quelques tests simples enzymatiques (recherche d'une catalase, d'une oxydase...) permettant d'orienter le diagnostic. La mise en évidence des enzymes respiratoires comprend deux tests :

- **Test de la catalase :** Sur une lame ou un couvercle de boîte de Pétri déposer 1 goutte d' H_2O_2 à 10V, mettre par-dessus une colonie bactérienne prélevée l'aide d'une pipette Pasteur, le dégagement de bulles de gaz indique une réaction positive.
- **Test cytochrome oxydase :** Disque de papier buvard imprégné du réactif p-diméthyl p-phénylène diamine (prêt à l'emploi) + eau physiologique + colonies bactériennes. L'apparition d'une coloration violacée instantanée indique que la réaction est positive.

o Collecte et Analyse des données

Nous avons effectué un dépouillement manuel afin de classer les données collectées sur la fiche clinique (Annexe1) et corriger les insuffisances de remplissage.

Les données collectées ont été introduite sur une table Excel 2013 puis convertis en table des données SPSS.

Les données ont été analysées avec IBM SPSS Statistics 26, les variables quantitativement représentées par des moyennes, le test de Student est effectué pour la comparaison des moyennes. Les données qualitatives étaient représentées par des taux. Le test de Khi-2 est utilisé pour la comparaison des pourcentages (Test exact de Fisher en cas d'effectif théorique inférieur à 5).

3.4. Résultats :

3.4.1. Caractéristiques :

Nous avons inclus dans notre étude 252 sujets répartis en deux groupes :

- **Groupe A** : 178 sujets atteints de maladie néoplasique, soit 71%.
- **Groupe B** : 74 sujets ne présentant pas de maladie néoplasique, soit 29%.

Les caractéristiques des sujets sont représentées sur le tableau 8.

Tableau 8 : Caractéristiques des sujets

Caractéristiques	Groupe A		Groupe B		Total	
	N	%	N	%	N	%
N	178	71%	74	29%	252	
Sexe						
Homme	87	49%	50	68%	137	54%
Femme	91	51%	24	32%	115	46%
Age						
< 20	0	0%	2	3%	2	1%
[20 - 30[0	0%	59	80%	59	23%
[30 - 40[11	6%	5	7%	16	6%
[40 - 50[35	19%	4	5%	39	15%
[50 - 60[47	26%	2	3%	49	19%
[60 - 70[58	33%	0	0%	58	23%
[70 - 80[22	12%	2	3%	24	10%
[80 - 90[5	3%	0	0%	5	2%
BMI						
<18,5 (8	4%	2	3%	10	4%
18,5<-<25	80	45%	55	74%	135	54%
>25	90	51%	17	23%	107	42%
ATCD						
Aucun	114	64%	68	92%	212	84%
Diabete	27	15%	1	1%	28	11%
Hypertension	37	21%	1	1%	38	15%
Autre	12	7%	5	7%	17	7%
Medication						
Aucun	116	65%	70	95%	186	74%
Glucophage	19	11%	1	1%	20	8%
Insuline	9	5%	0	0%	9	4%
Antihypertenseur	24	13%	1	1%	25	10%
Autre	31	17%	5	7%	36	14%
Antibiotherapie						
Aucune	167	94%	69	93%	236	94%
Betalactamine	7	4%	4	5%	11	4%
Metronidazole	2	1%	0	0%	2	1%
Rovamycine	1	1%	0	0%	1	1%
Spiramycine/Metronidazole	0	0%	1	1%	1	1%
Peniciline/Metronidazole	1	1%	0	0%	1	1%

- **Le sexe :**

- Parmi les sujets inclus dans l'étude nous avons :
 - 54% des sujets sont des hommes.
 - 46% des sujets sont des femmes.
 - Le sexe ratio chez le groupe A est de 0,95.
 - Le sexe ratio chez le groupe B est de 2.

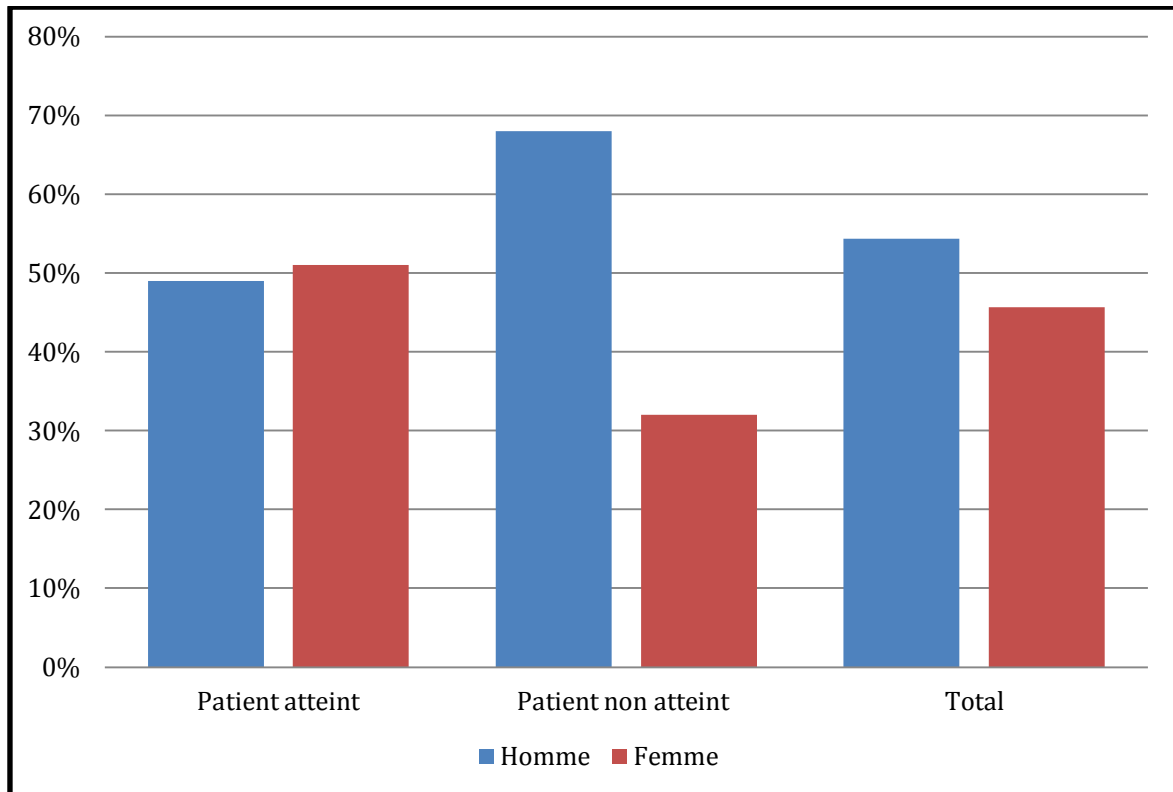


Figure 43 : Répartition des sujets selon le sexe

- **L'âge :**

- La moyenne d'âge générale est de 49 ans avec un écart type de 18 ans
- Parmi les sujets de groupe A nous avons :
 - 33% des sujets dont l'âge est compris entre 60 et 70 ans
 - L'âge moyen est de 58 ans avec un écart type de 12 ans.
- Parmi les sujets de groupe B nous avons :
 - 80% des sujets dont l'âge est compris entre 20 et 30 ans
 - L'âge moyen est de 27 ans avec un écart type de 10 ans.

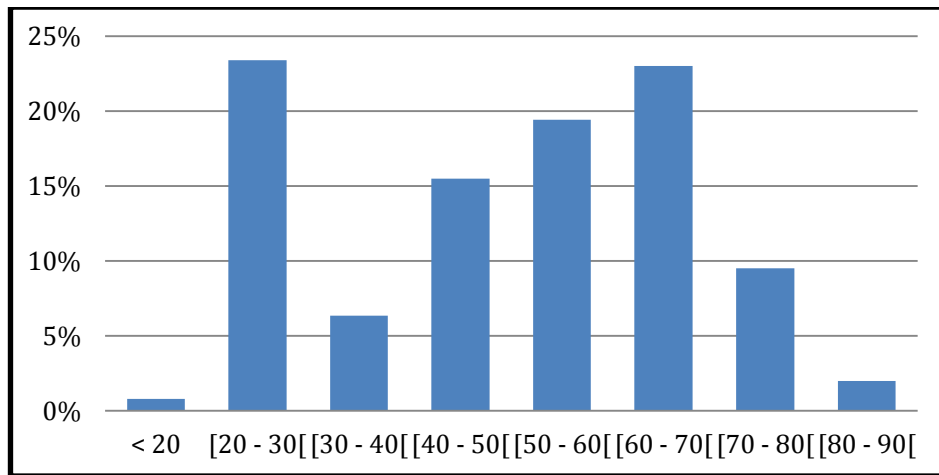
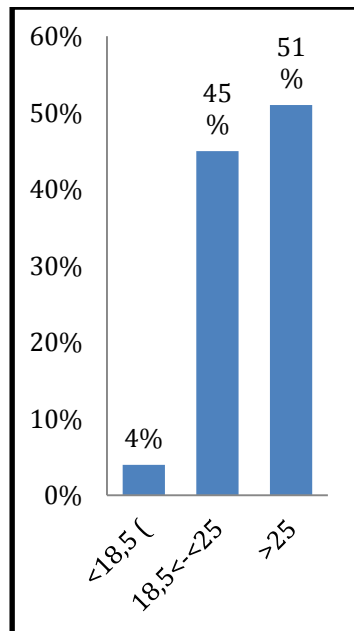


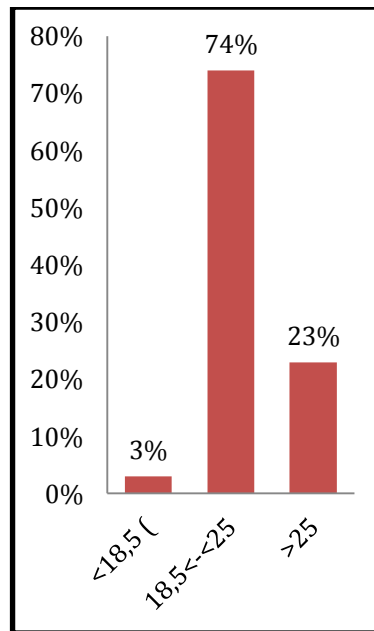
Figure 44 : Répartition des sujets selon les tranches d'âge

○ **Body Mass Index (BMI) :**

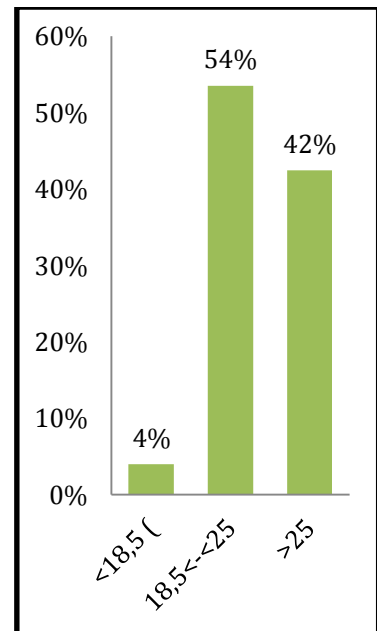
- Parmi les sujets du groupe A nous avons :
 - 4% Des sujets qui présentent un sous-poids (BMI < 18.5).
 - 45% Des sujets qui présentent poids idéal (18.5<-<25).
 - 51% Des sujets qui présentent un surpoids (BMI > 25).
 - Le BMI moyen est de 26.
- Parmi les sujets du Groupe B :
 - 3% Des sujets qui présentent un sous-poids (BMI < 18.5).
 - 74% Des sujets qui présentent un poids idéal (18.5<-<25).
 - 23% Des sujets qui présentent un surpoids (BMI > 25).
 - Le BMI moyen est 23.
- Parmi les sujets du sexe masculin nous avons :
 - 5% Des sujets qui présentent un sous-poids (BMI < 18.5).
 - 62% Des sujets qui présentent poids idéal (18.5<-<25).
 - 33% Des sujets qui présentent un surpoids (BMI > 25).
 - Le BMI moyen est de 24.
- Parmi les sujets du sexe féminin :
 - 3% Des sujets qui présentent un sous-poids (BMI < 18.5).
 - 43% Des sujets qui présentent un poids idéal (18.5<-<25).
 - 54% Des sujets qui présentent un surpoids (BMI > 25).
 - Le BMI moyen est 26.



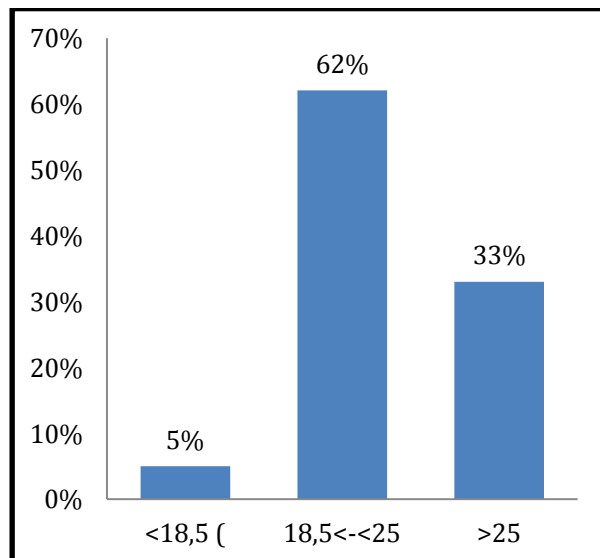
a) BMI chez le Groupe A



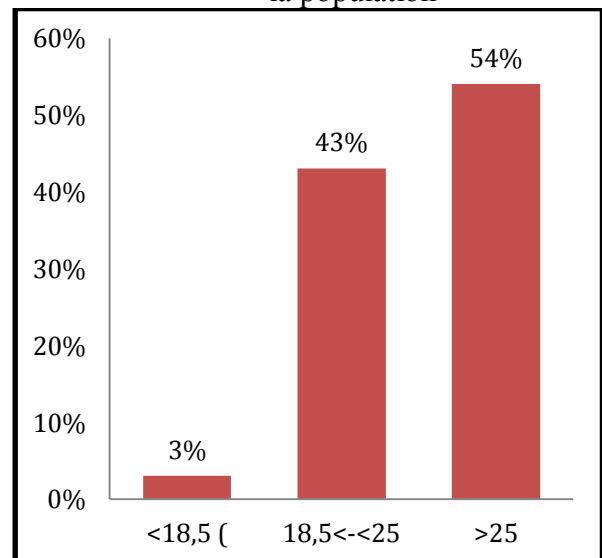
b) BMI chez le groupe B



c) BMI chez l'ensemble de la population



d) BMI chez les sujets de sexe masculin



e) BMI chez les sujets de sexe féminin

Figure 45 : Répartition des sujets selon le BMI

○ **Habitudes toxiques :**

- Parmi les sujets de groupe A nous avons :
 - 87% Des sujets ne présentant aucune habitude toxique.
 - 8% Des sujets sont des fumeurs.
 - 5% Des sujets utilisent le tabac à chiquer.
- Pour les sujets de groupe B nous avons :
 - 86% Des sujets ne présentent aucune habitude toxique.
 - 14% Des sujets sont des fumeurs.

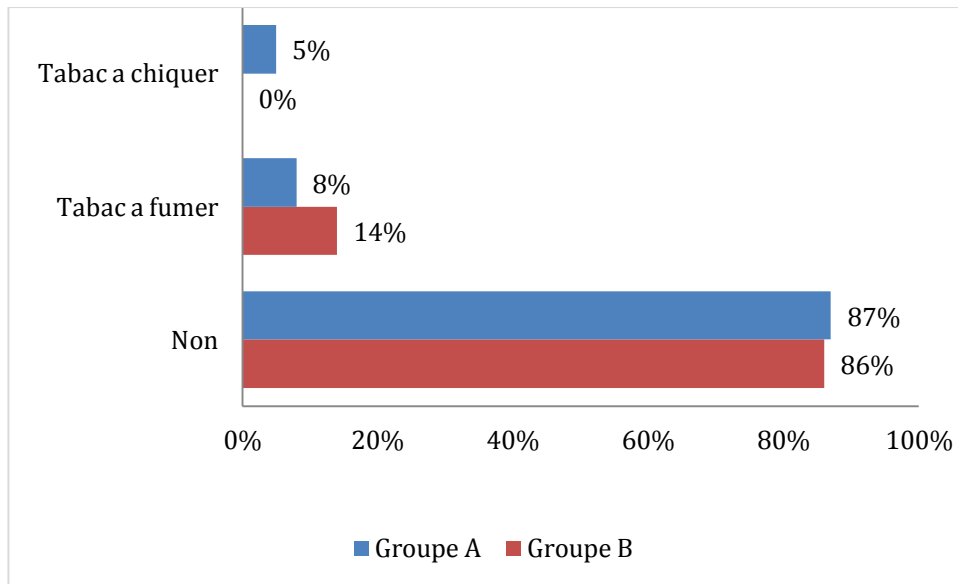


Figure 46: Répartition des sujets selon les habitudes toxiques

○ **Antécédents**

- Parmi les sujets de groupe A nous avons :
 - 64% Des sujets ne présentant aucune autre maladie d'ordre générale.
 - 15% Des sujets souffrant de diabète.
 - 21% Des sujets atteints d'hypertension.
 - 7% Des sujets présentant une maladie autre que celles déjà citées.

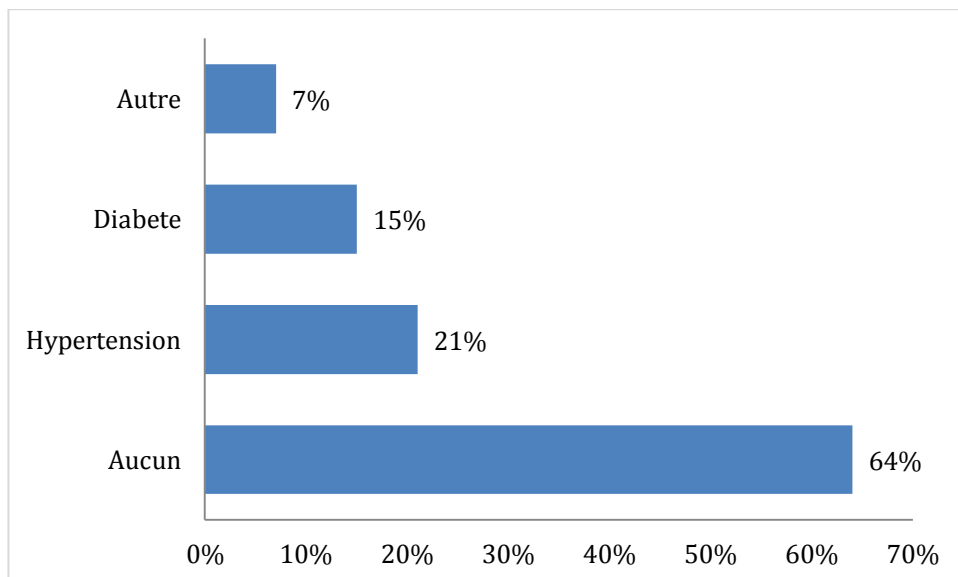


Figure 47 : Répartition des sujets de groupe A selon les antécédents généraux

- Parmi les sujets de groupe B nous avons :
 - 92% sujets ne présentant aucune maladie d'ordre générale.
 - 1% Des sujets diabétique.
 - 1 Des sujets hypertendus.
 - 7% Des sujets présentant une maladie autre que celles déjà sus citées.

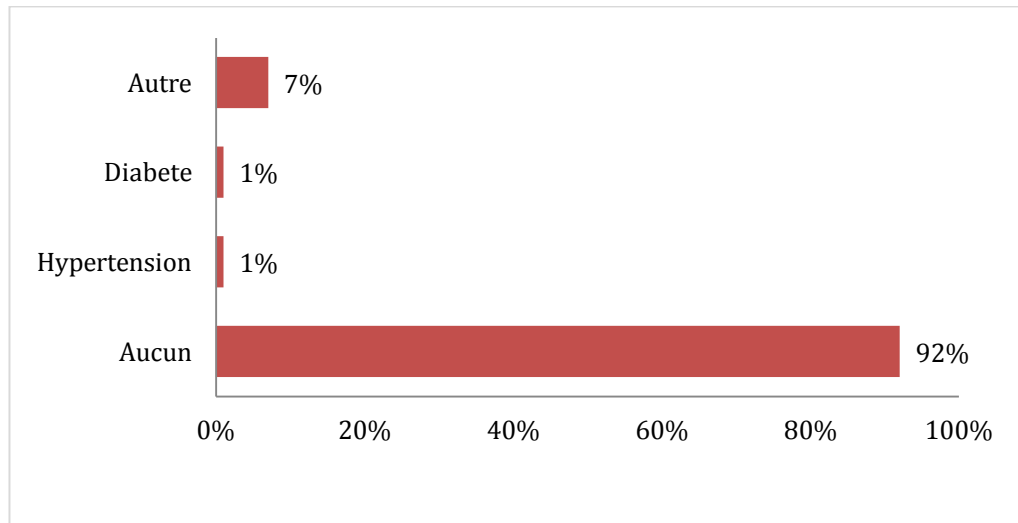


Figure 48 : Répartition des sujets de groupe B selon les antécédents généraux

- **Les médicaments :**

- Parmi les sujets de groupe A nous avons :
 - 95% Des sujets ne sont sous aucun traitement.
 - 11% Des sujets sont sous Glucophage.
 - 5% Des sujets sont sous Insuline.
 - 13% sujets sont sous antihypertenseur.
 - 17% Des sujets sont sous autres traitements.
- Parmi les sujets de groupe B nous avons :
 - 65% Des sujets ne sont sous aucun traitement.
 - 1% Des sujets sont sous Glucophage.
 - 1% Des sujets sont sous antihypertenseur.
 - 7% Des sujets sont sous autres traitements.

- **Antibiothérapie**

- Parmi les sujets de groupe A nous avons :
 - 4% Des sujets sont sous Bêtalactamine.
 - 1% Des sujets sont sous Métronidazole.
 - 1% Des sujets sont sous Rovamicine.
 - 1% Des sujets sont sous Pénicilline/Métronidazole.
- Parmi les sujets de groupe B nous avons :
 - 5% Des sujets sont sous Bêtalactamine.
 - 1% Des sujets sont sous Spiramycine/Métronidazole.

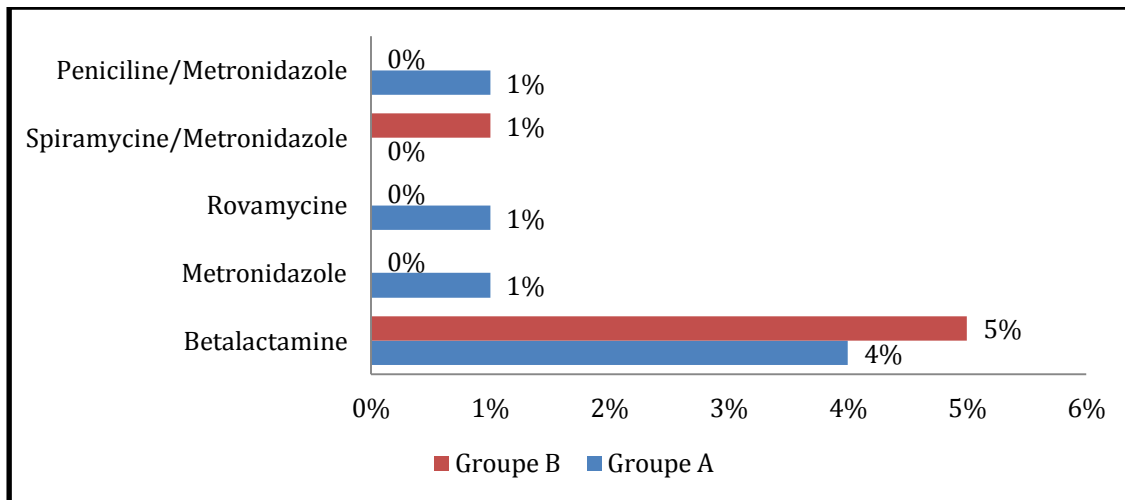


Figure 49 : Répartition des sujets selon la prise d'antibiotique dans les deniers 15 jours

- **Localisation primaire du cancer**

- Parmi les patients de groupe A nous avons :
 - 22% Des sujets atteints de cancer du sein.
 - 20% Des sujets atteints de cancer de colon.
 - 8% Des sujets atteints de cancer de prostate.
 - 7% Des sujets atteints de cancer de rectum.
 - 7% Des sujets atteints de cancer de poumon.

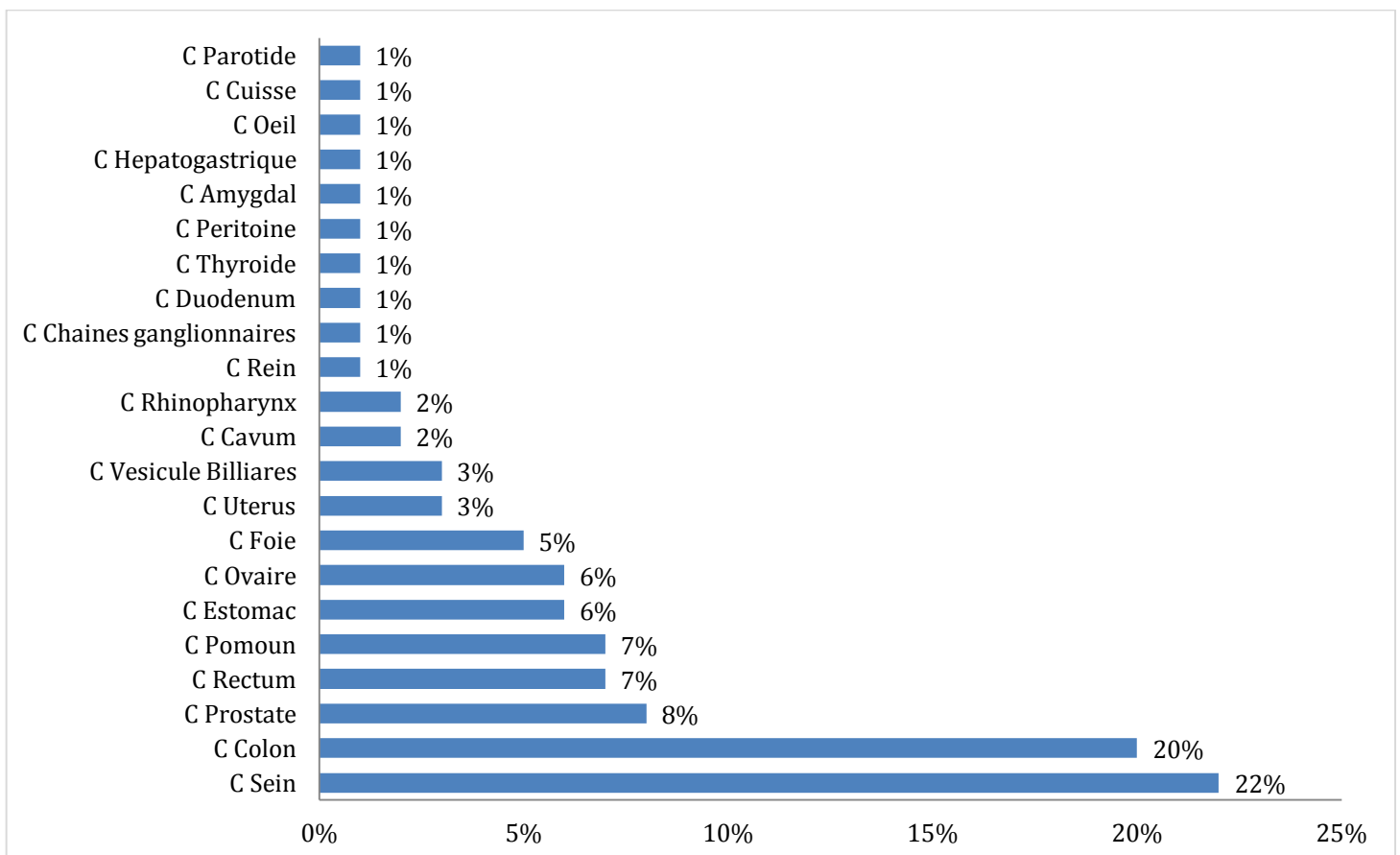


Figure 50 : Répartition des sujets de groupe A selon la localisation primaire du cancer

- **Localisation secondaire du cancer**

- Parmi les sujets de groupe A nous avons :
 - 11% Des sujets présentant des métastases osseuses.
 - 8% Des sujets présentant une localisation secondaire au niveau de foie.
 - 3% Des sujets présentant une localisation secondaire au niveau de poumon.

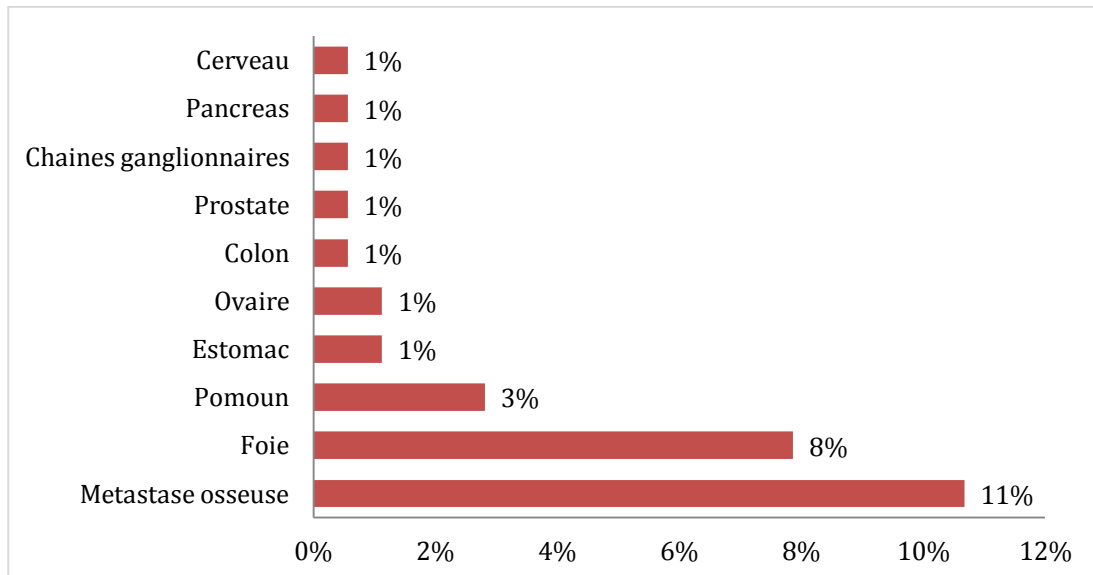


Figure 51 : Répartition des sujets de groupe A selon la localisation secondaire du cancer

- **Type de traitement**

- Parmi les sujets de groupe A nous avons :
 - 98% des sujets ont déjà reçu un traitement anticancéreux dont :
 - 167 sujets ont reçu une chimiothérapie (94%).
 - 45 sujets ont reçu une thérapie ciblée (25%).
 - 4 sujets ont reçu une hormonothérapie (2%).
 - 14 sujets ont reçu une radiothérapie (8%).
 - 76 sujets ont été sujet d'une chirurgie (43%).
 - 22 ont reçu un anti rank-1 (12%).
 - 2 patients n'avaient pas encore commencé leur traitement anticancéreux.

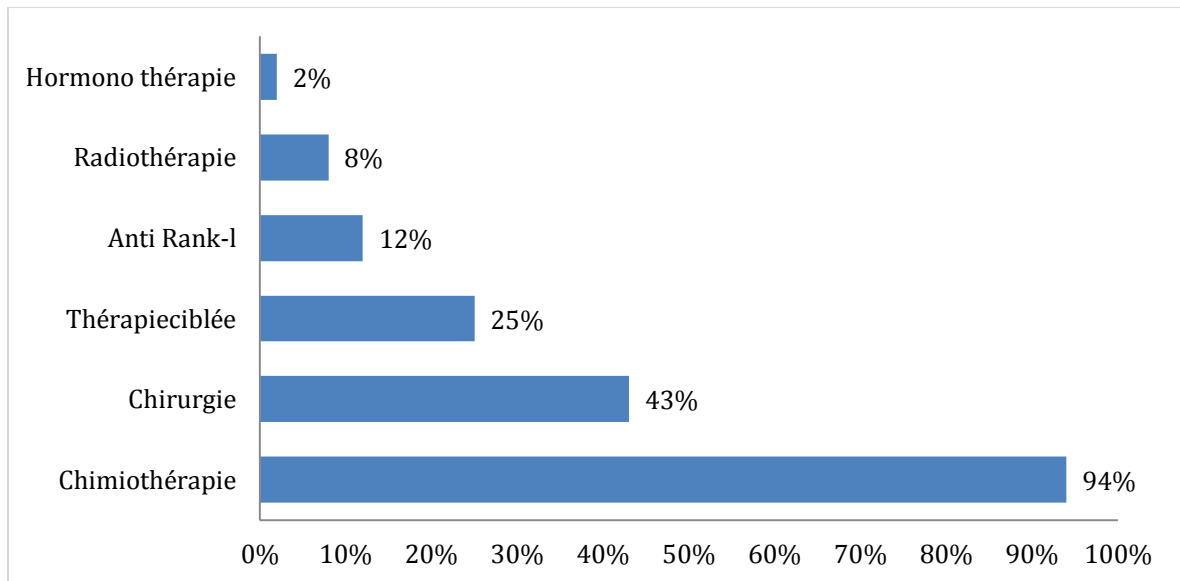


Figure 52 : Répartition des sujets de groupe A selon le type de traitement anticancéreux introduit

- **Traitement anti neoplasique**

- Parmi les sujets de groupe A nous avons 176 sujets sous traitement dont :
 - 30% des sujets recevant la molécule Oxaliplatine.
 - 29% Des sujets recevant la molécule 5 Florouracile.
 - 25% Des sujets recevant la molécule Craboplatine.
 - 19% Des sujets recevant la molécule Cyclophosphamide.
 - 19% Des sujets recevant la molécule Dacetaxel.

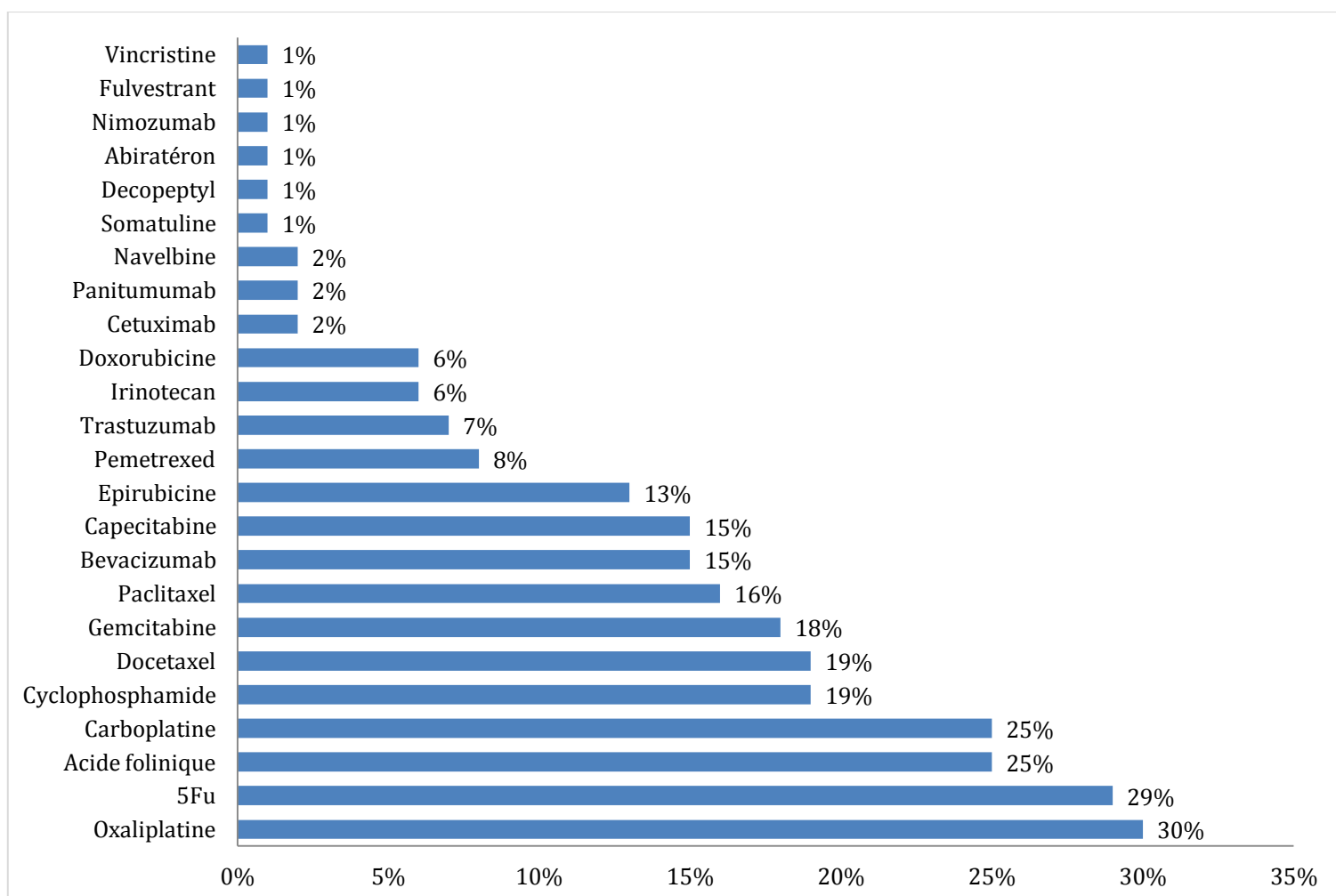


Figure 53 : Répartition des sujets de groupe A selon la molécule de traitement administrer

Traitement Anti Rank-L

- Parmi les sujets de groupe A nous avons 22 sujets sous anti rank-l dont :
 - 45% Des sujets recevant la molécule Denosumab.
 - 59% Des sujets recevant la molécule Acide Zolédronique.

Tableau 9 : Répartition des sujets selon le type de traitement

Type de traitement	Sujets de groupe A	
	n	%
Chimiothérapie	167	94%
Thérapie ciblée	49	25%
Hormonothérapie	4	2%
Anti Rank-l	22	12%
Radiothérapie	14	8%
Chirurgie	76	43%

Tableau 10: Répartition des sujets selon la molécule administrée

Molécules	Sujets sous traitement anti néoplasique	
	N	%
Somatuline	1	1%
Oxaliplatine	53	30%
Acide folinique	45	26%
Trastuzumab	12	7%
Paclitaxel	29	16%
Carboplatine	45	26%
Bevacizumab	27	15%
Cyclophosphamide	34	19%
Cetuximab	4	2%
Epirubicine	23	13%
Docetaxel	34	19%
Gemcitabine	32	18%
Decoptyl	2	1%
Abiratéron	1	1%
Capecitabine	26	15%
Nimozumab	2	1%
Irinotecan	11	6%
Doxorubicine	10	6%
Panitumumab	4	2%
Navelbine	4	2%
Fulvestrant	1	1%
Vincristine	1	1%
Pemetrexed	14	8%
5Fu	52	30%

3.4.2. Description de profil bactériologique chez les patients recevant un traitement anti néoplasique

- Pour les sujets de groupe A nous avons identifié :
 - Des *Staphylococcus* sp chez 41% des sujets.
 - *Neisseria* chez 16% des sujets.
 - Des *Bacillus* chez 10% des sujets.
 - Des *Entérobacters* chez 10% des sujets.
 - Des *Streptococcus* sp chez 8% des sujets.
 - Aucune culture chez 7% des sujets.
 - Des levures chez 5% des sujets.
 - Des *Pseudomonas* chez 4% des sujets.
 - Une flore microbienne polymorphe (*FMP*) chez 3% des sujets.
 - Des *Haemophilus* chez 2% des sujets.
 - Des *Corynebacterium* chez 2% des sujets.

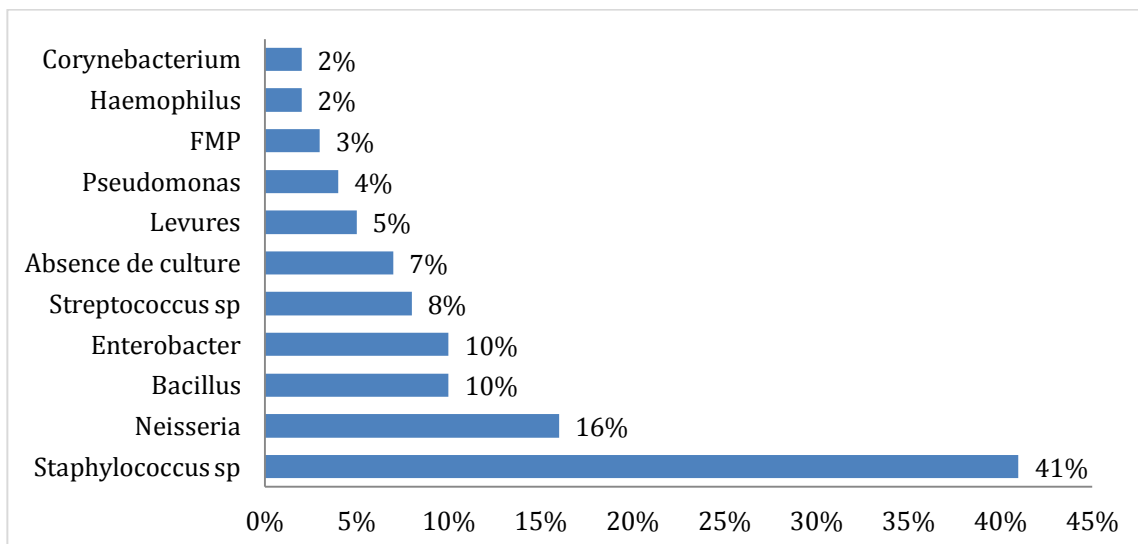


Figure 54: Répartition des germes identifiées chez les sujets de groupe A

- Pour les sujets de groupe B nous avons identifié :
 - Des *Staphylococcus* sp chez 38% des sujets.
 - *Neisseria* chez 20% des sujets.
 - Des *Bacillus* chez 15% des sujets.
 - Des *Streptococcus* sp chez 14% des sujets.
 - Des Levures chez 8% des sujets.
 - Des *Pseudomonas* chez 7% des sujets.
 - Des *Entérobacters* chez 5% des sujets.
 - Aucune culture chez 5% des sujets.
 - Une flore microbienne polymorphe (*FMP*) chez 5% des sujets.
 - Des *Haemophilus* chez 4% des sujets.

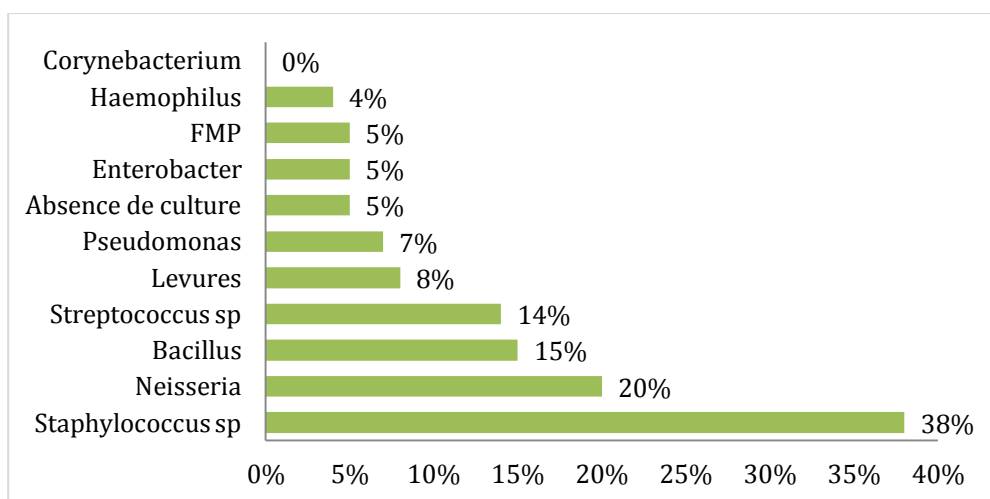
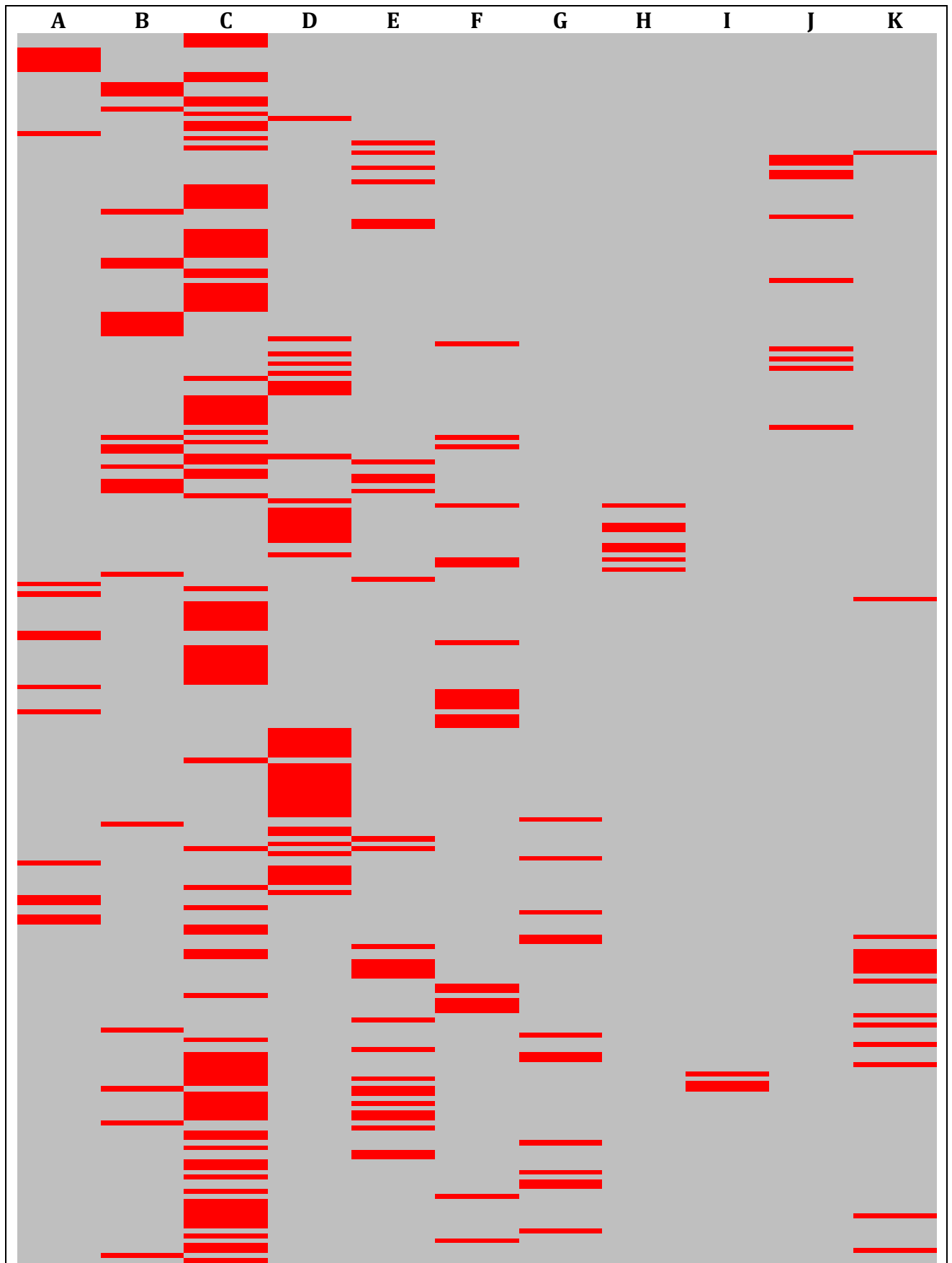


Figure 55: Répartition des germes identifiées chez les sujets de groupe B

Tableau 11: Répartition des germes identifiées chez les sujets

Germes identifiés	Groupe A		Groupe B	
	N	%	N	%
Absence de culture	13	7%	4	5%
Streptococcus sp	15	8%	10	14%
Staphylococcus sp	73	41%	28	38%
Neisseria	29	16%	15	20%
Bacillus	18	10%	11	15%
Enterobacter	17	10%	4	5%
Pseudomonas	8	4%	5	7%
Haemophilus	4	2%	3	4%
Corynebacterium	3	2%	0	0%
FMP	6	3%	4	5%
Levures	9	5%	6	8%



A : Culture Negative. **B** : Streptococcus Sp. **C** : Staphylococcus sp. **D** : Neisseria sp. **E** : Bacillus. **F** : Enterobacter. **G** : Pseudomonas. **H** : Haemophilus. **I** : Corynebacterium. **J** : FMP. **K** : Levures.

Figure 56: Profile bactériologique chez l'ensemble des sujets

• Profile bactériologique selon le type de traitement administré

○ Pour les sujets sous chimiothérapie (167 sujets) nous avons identifié :

- Des *Staphylococcus sp* chez 40% des sujets.
- *Neisseria* chez 16% des sujets.
- Des *Bacillus* chez 10% des sujets.
- Des *Entérobacters* chez 10% des sujets.
- Des *Streptococcus sp* chez 8% des sujets.
- Aucune culture chez 8% des sujets.
- Des levures chez 5% des sujets.
- Des *Pseudomonas* chez 5% des sujets.
- Une flore microbienne polymorphe (*FMP*) chez 4% des sujets.
- Des *Haemophilus* chez 2% des sujets.
- Des *Corynebacterium* chez 2% des sujets.

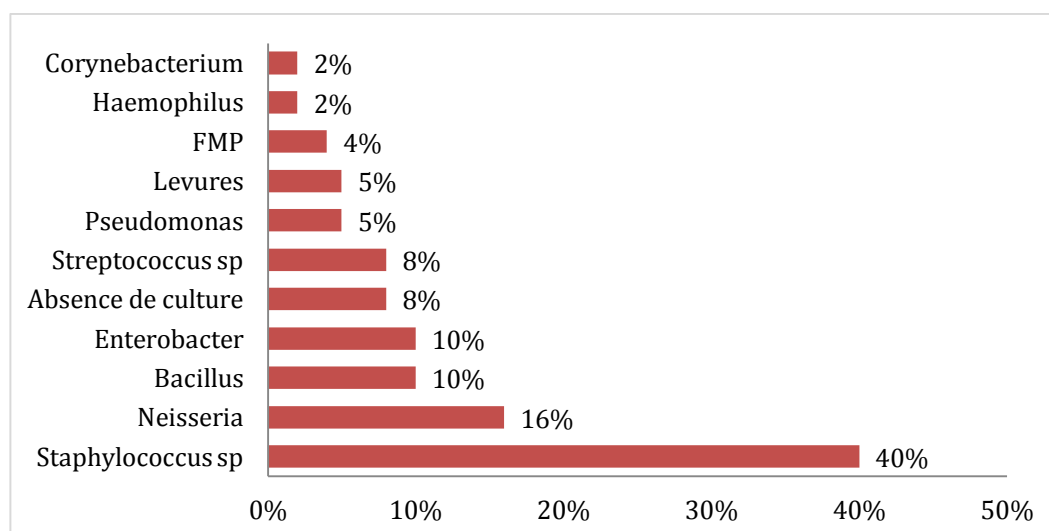


Figure 57: Répartition des germes identifiés chez les patients recevant une chimiothérapie.

○ Pour les sujets sous thérapie ciblée (49 sujets) nous avons identifié :

- Des *Staphylococcus sp* chez 41% des sujets.
- *Neisseria* chez 12% des sujets.
- Des *Bacillus* chez 6% des sujets.
- Des *Streptococcus sp* chez 12% des sujets.
- Des levures chez 2% des sujets.
- Des *Pseudomonas* chez 6% des sujets.
- Des *Entérobacters* chez 2% des sujets.
- Aucune culture chez 6% des sujets.
- Une flore microbienne polymorphe (*FMP*) chez 8% des sujets.
- Des *Corynebacterium* chez 2% des sujets.

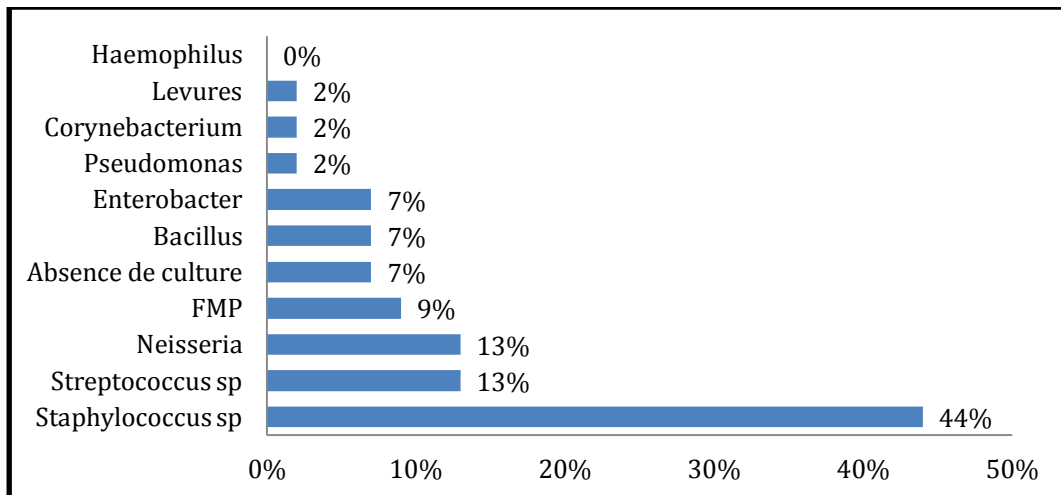


Figure 58 : Répartition des germes identifiés chez les patients recevant une thérapie ciblée

○ Pour les sujets sous hormonothérapie (4 sujets) nous avons identifié :

- Des *Staphylococcus*sp chez 75% des sujets.
- *Neisseria* chez 25% des sujets.

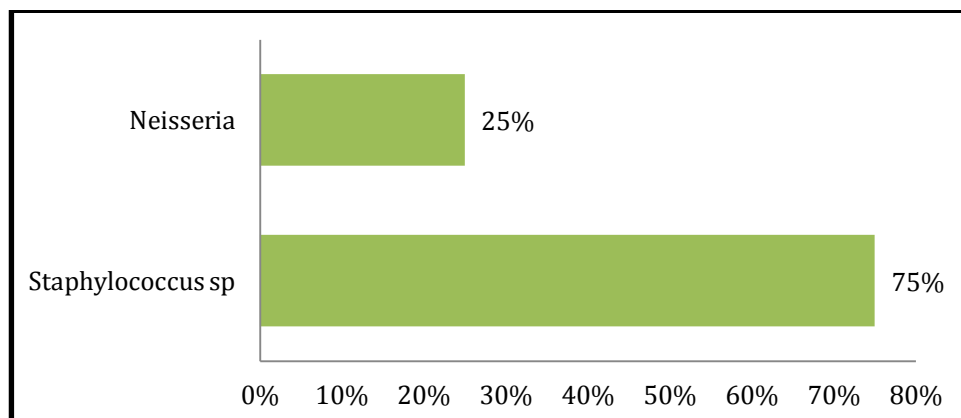


Figure 59 : Répartition des germes identifiés chez les patients recevant une hormonothérapie

○ Pour les sujets sous radiothérapie (14 sujets) nous avons identifié :

- Des *Staphylococcus sp* chez 57% des sujets.
- *Neisseria* chez 7% des sujets.
- Des *Bacillus* chez 21% des sujets.
- Des levures chez 7% des sujets.
- Des *Pseudomonas* chez 7% des sujets.
- Aucune culture chez 7% des sujets.
- Une flore microbienne polymorphe (*FMP*) chez 7% des sujets.

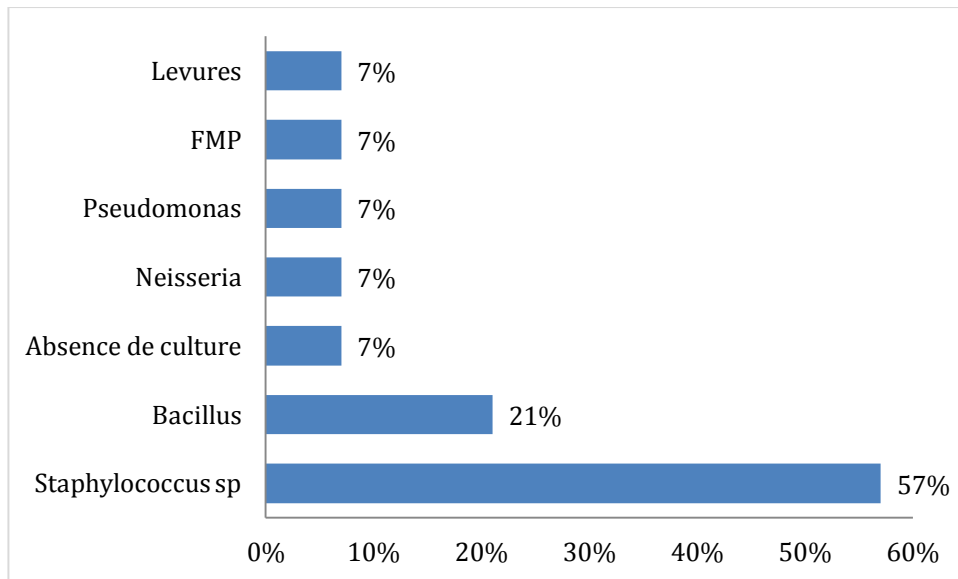


Figure 60 : Répartition des germes identifiés chez les patients recevant une radiothérapie

- Pour les sujets ayant subi une chirurgie (76 sujets) nous avons identifié :
 - Des *Staphylococcus sp* chez 49% des sujets.
 - *Neisseria* chez 8% des sujets.
 - Des *Bacillus* chez 18% des sujets.
 - Des *Streptococcus sp* chez 7% des sujets.
 - Des levures chez 9% des sujets.
 - Des *Pseudomonas* chez 8% des sujets.
 - Des *Entérobacters* chez 5% des sujets.
 - Aucune culture chez 9% des sujets.
 - Une flore microbienne polymorphe (*FMP*) chez 1% des sujets.
 - Des *Corynebacterium* chez 3% des sujets.

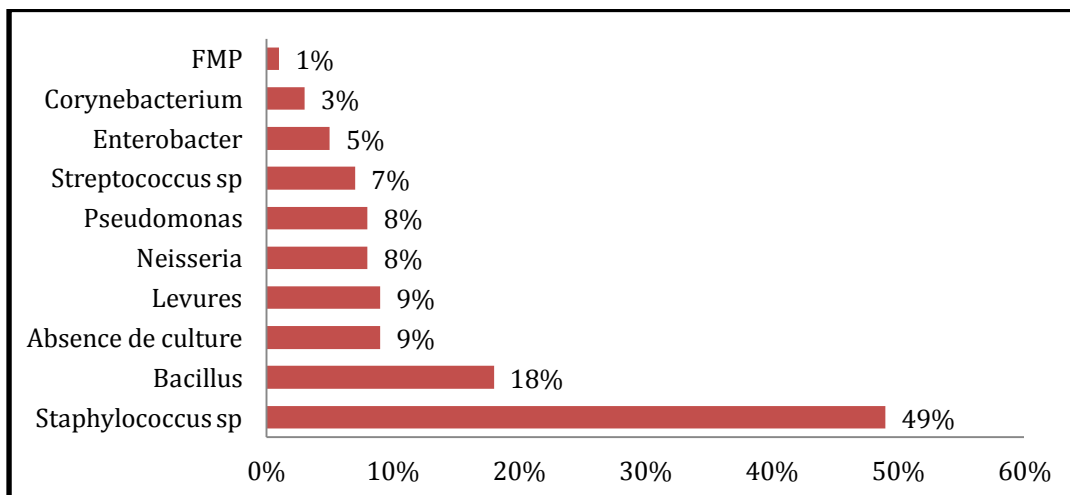


Figure 61 : Répartition des germes identifiés chez les patients ayant subi une chirurgie

- Pour les sujets sous AntiRank-L (22sujets) nous avons identifié :
 - Des *Staphylococcus sp* chez 32%des sujets.
 - *Neisseria* chez 5% des sujets.
 - Des *Bacillus* chez 23% des sujets.
 - Des levures chez 9% des sujets.
 - Des *Pseudomonas* chez 5% des sujets.
 - Des *Entérobacters* chez 23% des sujets.
 - Aucune culture chez 5% des sujets.
 - Des *Haemophilus* chez 5% des sujets.

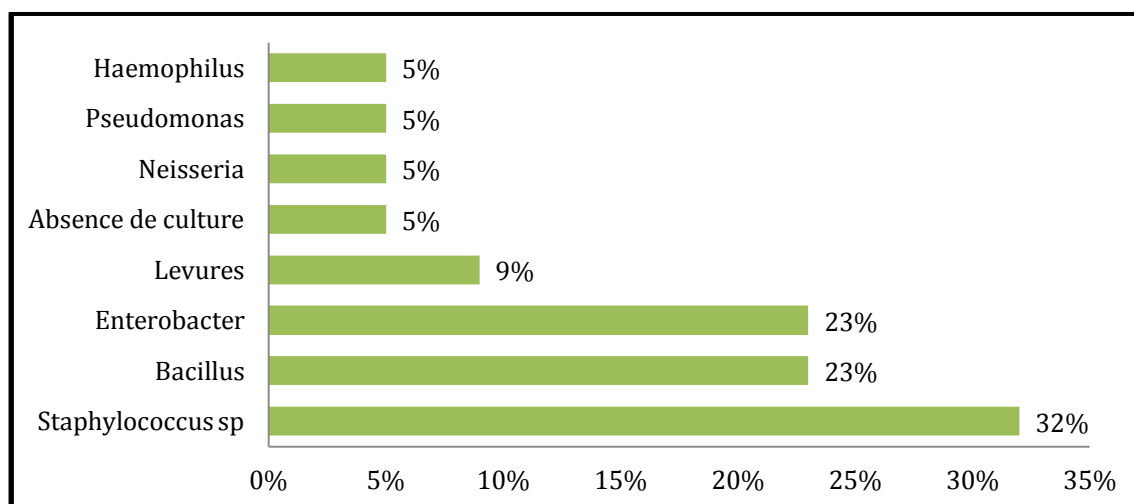


Figure 62 : Répartition des germes identifiés chez les patients recevant un Anti rankI

Tableau 12 : Répartition des germes identifiés selon le type de traitement

Identification	Chimio		Thérapie Ciblée		Hormonothérapie		Anti Rank-I		Radiothérapie		Chirurgie	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Absence de culture	13	8%	3	7%	0	0%	1	5%	1	7%	7	9%
Streptococcus sp	14	8%	6	13%	0	0%	0	0%	0	0%	5	7%
Staphylococcus sp	66	40%	20	44%	3	75%	7	32%	8	57%	37	49%
Neisseria	27	16%	6	13%	1	25%	1	5%	1	7%	6	8%
Bacillus	17	10%	3	7%	0	0%	5	23%	3	21%	14	18%
Enterobacter	17	10%	3	7%	0	0%	5	23%	0	0%	4	5%
Pseudomonas	8	5%	1	2%	0	0%	1	5%	1	7%	6	8%
Haemophilus	4	2%	0	0%	0	0%	1	5%	0	0%	0	0%
Corynebacterium	3	2%	1	2%	0	0%	0	0%	0	0%	2	3%
FMP	6	4%	4	9%	0	0%	0	0%	1	7%	1	1%
Levures	8	5%	1	2%	0	0%	2	9%	1	7%	7	9%

Tableau 13 : Répartition des germes identifiés selon la molécule de chimiothérapie administrées

Identification	Oxaliplatine		AF		Paclitaxel		Carboplatine		Cyclophosphamide		Epirubicine	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Absence de culture	6	11%	6	13%	1	3%	4	9%	1	3%	1	4%
Streptococcus sp	3	6%	1	2%	3	10%	4	9%	5	15%	2	9%
Staphylococcus sp	24	45%	22	49%	13	45%	14	31%	15	44%	11	48%
Neisseria	8	15%	7	16%	5	17%	10	22%	6	18%	6	26%
Bacillus	8	15%	5	11%	2	7%	2	4%	4	12%	4	17%
Enterobacter	4	8%	1	2%	1	3%	5	11%	1	3%	0	0%
Pseudomonas	1	2%	3	7%	1	3%	3	7%	1	3%	1	4%
Haemophilus	0	0%	0	0%	1	3%	1	2%	2	6%	0	0%
Corynebacterium	2	4%	2	4%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
FMP	2	4%	2	4%	1	3%	1	2%	0	0%	0	0%
Levures	3	6%	4	9%	1	3%	1	2%	3	9%	3	13%

Identification	Docetaxel		Gemcitabine		Capecitabine		Irinotecan		Doxorubicine		Navelbine	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Absence de culture	3	9%	2	6%	2	8%	0	0%	1	10%	1	25%
Streptococcus sp	4	12%	3	9%	0	0%	0	0%	1	10%	1	25%
Staphylococcus sp	14	41%	11	34%	12	46%	6	55%	3	30%	0	0%
Neisseria	5	15%	4	13%	2	8%	1	9%	1	10%	1	25%
Bacillus	5	15%	1	3%	4	15%	2	18%	1	10%	1	25%
Enterobacter	2	6%	8	25%	5	19%	1	9%	1	10%	0	0%
Pseudomonas	2	6%	1	3%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
Haemophilus	0	0%	1	3%	1	4%	0	0%	2	20%	0	0%
Corynebacterium	0	0%	0	0%	0	0%	1	9%	0	0%	0	0%
FMP	1	3%	1	3%	2	8%	1	9%	0	0%	0	0%
Levures	0	0%	1	3%	0	0%	0	0%	1	10%	0	0%

Identification	Vincristine		Pemetrexed		5 Flurouracile	
	N	%	N	%	N	%
Absence de culture	0	0%	2	14%	5	10%
Streptococcus sp	0	0%	0	0%	2	4%
Staphylococcus sp	0	0%	6	43%	24	50%
Neisseria	0	0%	3	21%	8	17%
Bacillus	0	0%	3	21%	8	17%
Enterobacter	0	0%	0	0%	1	2%
Pseudomonas	0	0%	0	0%	3	6%
Haemophilus	1	100%	0	0%	0	0%
Corynebacterium	0	0%	0	0%	2	4%
FMP	0	0%	0	0%	1	2%
Levures	0	0%	2	14%	4	8%

Tableau 14 : Répartition des germes identifiés selon la molécule de thérapie ciblée administrées

Identification	Trastuzumab		Bevacizumab		Cetuximab		Nimozumab		Panitumumab	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Absence de culture	2	17%	1	4%	0	0%	0	0%	1	25%
Streptococcus sp	3	25%	3	11%	0	0%	0	0%	0	0%
Staphylococcus sp	6	50%	10	37%	2	50%	1	50%	2	50%
Neisseria	0	0%	5	19%	0	0%	1	50%	1	25%
Bacillus	0	0%	2	7%	0	0%	0	0%	1	25%
Enterobacter	0	0%	3	11%	1	25%	0	0%	0	0%
Pseudomonas	0	0%	1	4%	0	0%	0	0%	0	0%
Haemophilus	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
Corynebacterium	0	0%	1	4%	1	25%	0	0%	0	0%
FMP	1	8%	2	7%	1	25%	0	0%	0	0%
Levures	0	0%	1	4%	0	0%	0	0%	0	0%

Tableau 15: Répartition des germes identifiés selon la molécule d'hormonothérapie administrées

Identification	Somatuline		Decoptyl		Abiratérone		Fulvestrant	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Absence de culture	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
Streptococcus sp	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
Staphylococcus sp	1	100%	2	100%	1	100%	0	0%
Neisseria	0	0%	0	0%	0	0%	1	100%
Bacillus	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
Enterobacter	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
Pseudomonas	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
Haemophilus	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
Corynebacterium	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
FMP	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
Levures	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%

Tableau 16 : Répartition des germes identifiés selon la molécule Anti Rank-L administrées

Identification	Acide zolidronique		Denosumab	
	N	%	N	%
Absence de culture	1	8%	0	0%
Streptococcus sp	0	0%	1	10%
Staphylococcus sp	3	23%	4	40%
Neisseria	1	8%	0	0%
Bacillus	2	15%	3	30%
Enterobacter	4	31%	1	10%
Pseudomonas	0	0%	1	10%
Haemophilus	1	8%	0	0%
Corynebacterium	0	0%	0	0%
FMP	0	0%	0	0%
Levures	2	15%	1	10%

3.4.3. Evaluation de l'hygiène buccodentaire

- **Hygiène**

- Parmi les sujets de groupe A nous avons constaté que :
 - 47% des sujets ont une mauvaise hygiène buccodentaire.

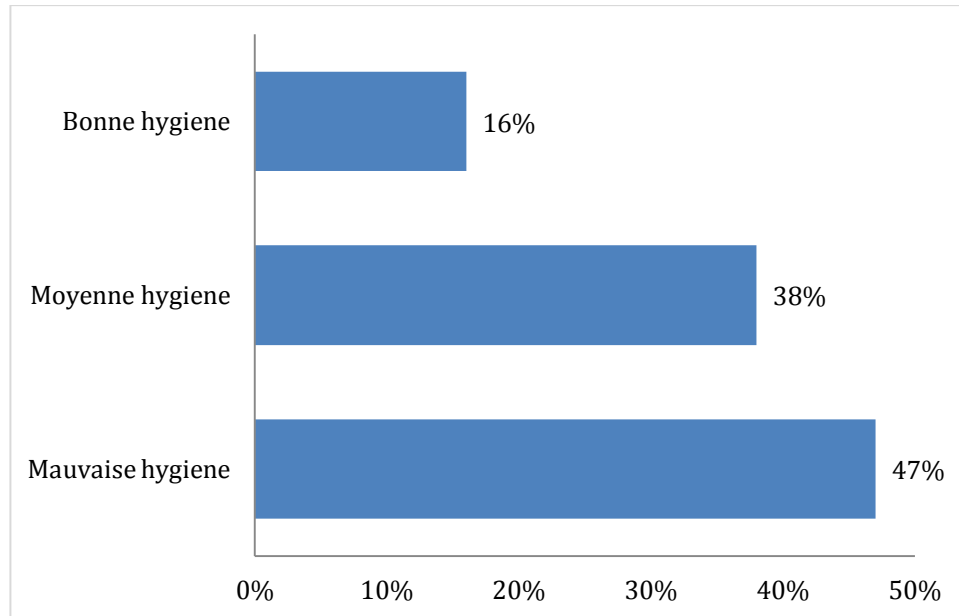


Figure 63 : Hygiène buccodentaire chez les sujets de groupe A

- Parmi les sujets de groupe B nous avons :
 - 62% Des sujets ont une bonne hygiène buccodentaire.

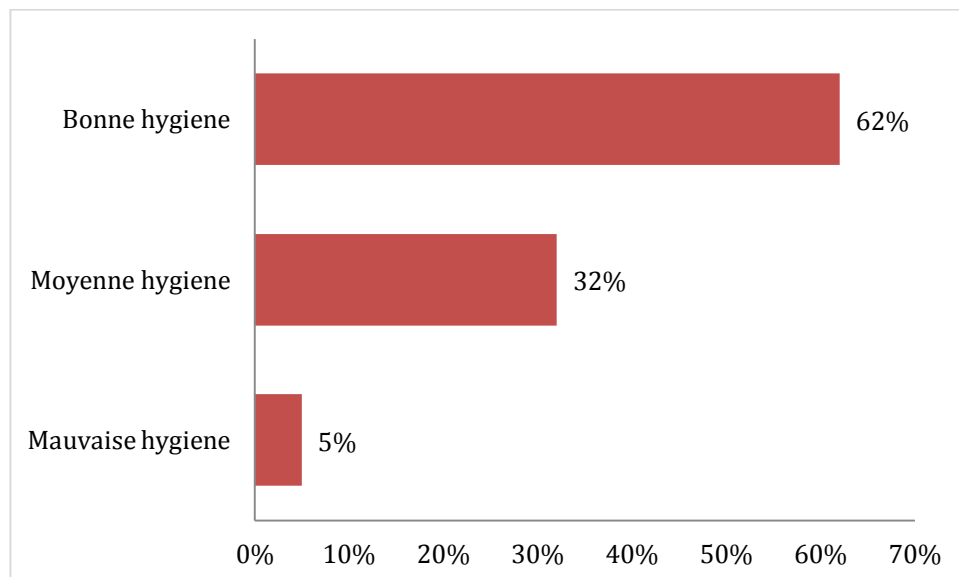


Figure 64 : Hygiène buccodentaire chez les sujets de groupe B

- **Brossage**

- Parmi les sujets de groupe A nous avons :
 - 58% Des sujets se brossent les dents.
 - 42% Des sujets ne se brossent pas les dents.

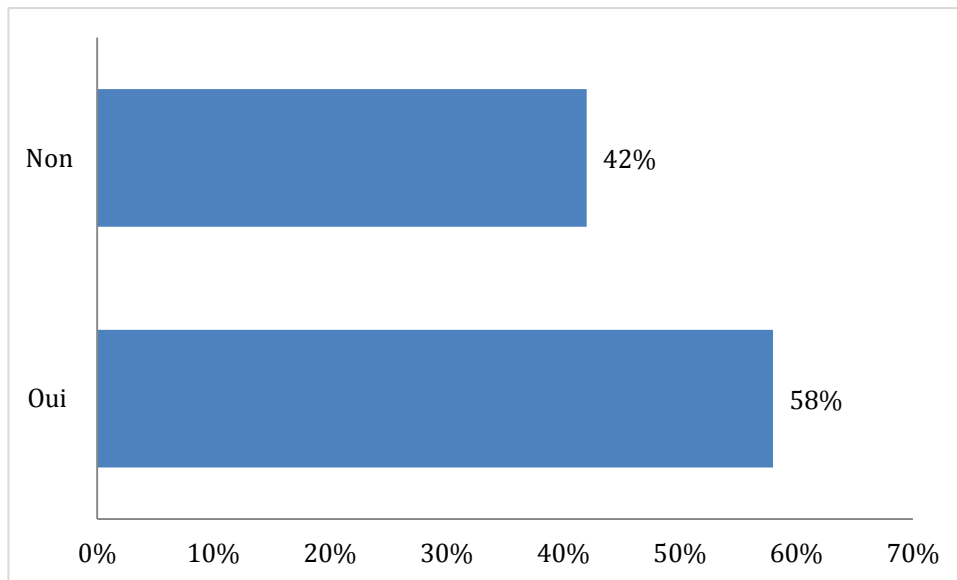


Figure 65 : Le brossage chez les sujets de groupe A

- Parmi les sujets de groupe B nous avons :
 - 95% Des sujets se brossent les dents.
 - 5% Des sujets ne se brossent pas les dents.

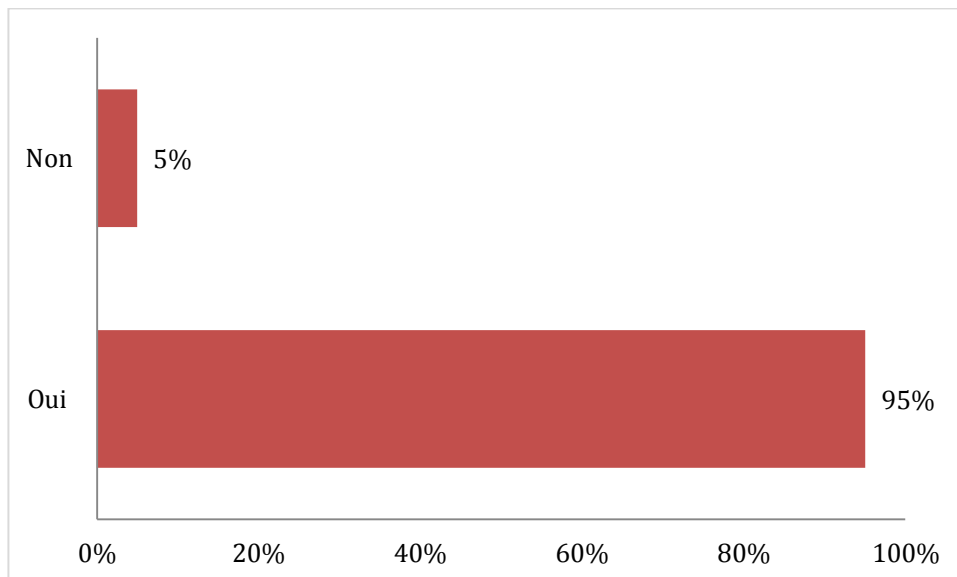


Figure 66 : Le brossage chez les sujets de groupe B

- **Bain de bouche**

- Parmi les sujets de groupe A nous avons :
 - 87% Des sujets n'utilisent pas de bain de bouche.
 - 14% Des sujets utilisent un bain de bouche.
 - 2% Des sujets utilisent un BDB à base de chlorhexidine.
 - 1% Des sujets utilisent de l'eau salé.
 - 11% Des sujets utilisent du bicarbonate.

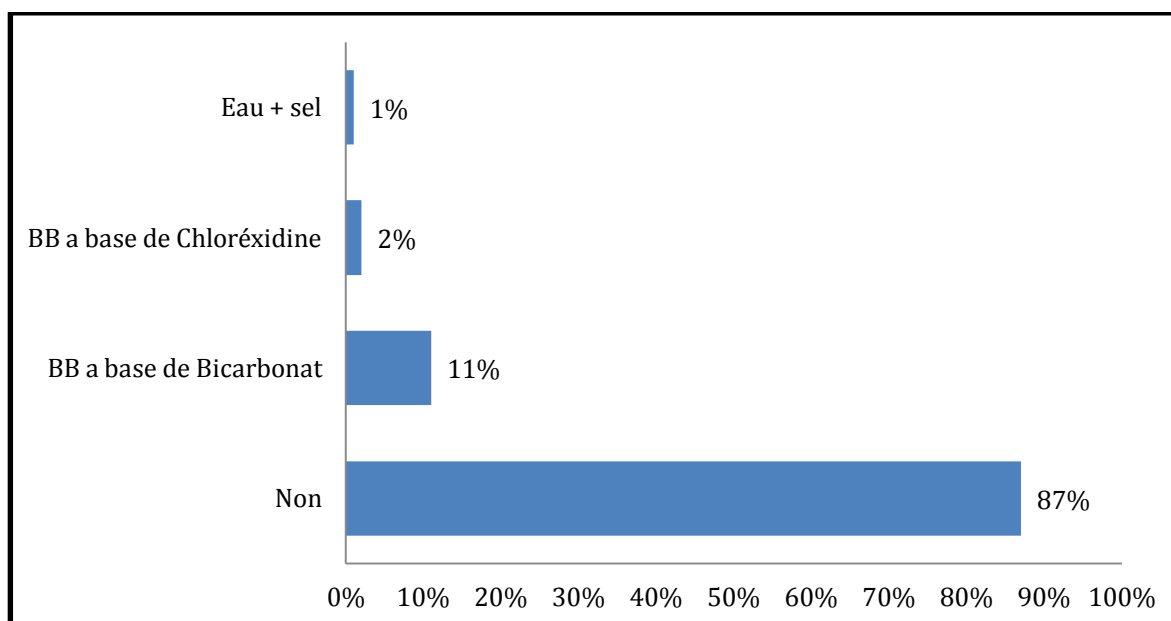


Figure 67 : Utilisation de bain de bouche chez les sujets de groupe A

- Parmi les sujets de groupe B nous avons 1 seul sujet utilisant un bain de bouche a base de chlorhexidine.

Tableau 17: Hygiène buccodentaire chez la population

Hygiène buccodentaire	Patient atteint d'une maladie néoplasique		Patient non atteint		Total	<i>p</i>
	N	%	N	%		
Hygiène						0,000
Mauvaise Hygiène	83	47%	4	5%	87	
Moyenne	67	38%	24	32%	91	
Bonne	28	16%	46	62%	74	
Brossage						0,000
Oui	104	58%	70	95%	174	
Non	74	42%	4	5%	78	
Bain de bouche						0.000
Non	154	87%	73	99%	227	
BB a base de chlorhexidine	4	2%	1	1%	5	
Eau + sel	1	1%	0	0%	1	
Bicarbonate	19	11%	0	0%	19	

3.4.4. Description du profil bactériologique chez les sujets édentés :

- Pour les sujets ne présentant aucun édentement (40 sujets) nous avons identifié :
 - Des *Staphylococcus sp* chez 43% des sujets.
 - Des *Neisseria* chez 18% des sujets.
 - Des *Bacillus* chez 20% des sujets.
 - Des *Streptococcus sp* chez 15% des sujets.
 - Des levures chez 13% des sujets.
 - Des *Pseudomonas* chez 8% des sujets.
 - Des *Entérobacters* chez 8% des sujets.
 - Aucune culture chez 3% des sujets.
 - Des *Haemophilus* chez 5% des sujets.

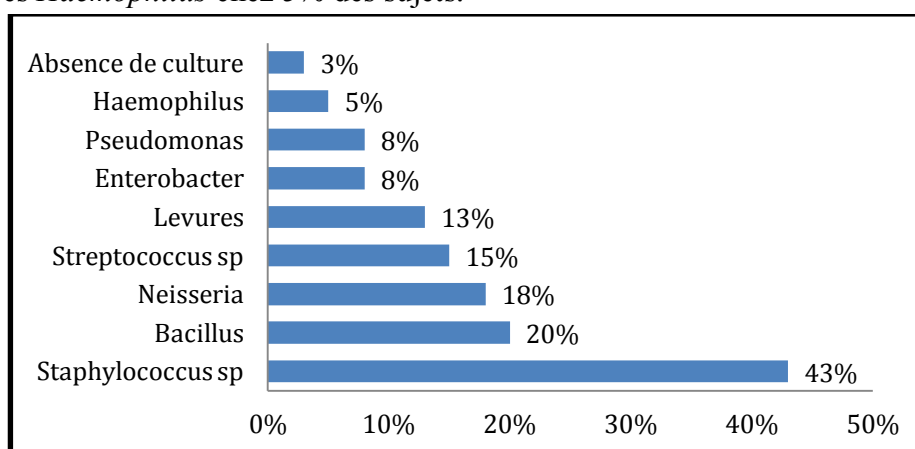


Figure 68: Répartition des germes identifiés chez les sujets ne présentant aucun édentement

- Pour les sujets présentant un édentement partiel (143 sujets) nous avons identifié :
 - Des *Staphylococcus sp* chez 35% des sujets.
 - *Neisseria* chez 20% des sujets.
 - Des *Bacillus* chez 8% des sujets.
 - Des *Streptococcus sp* chez 10% des sujets.
 - Des levures chez 9% des sujets.
 - Des *Pseudomonas* chez 5% des sujets.
 - Des *Entérobacters* chez 6% des sujets.
 - Aucune culture chez 10% des sujets.
 - Une flore microbienne polymorphe (*FMP*) chez 6% des sujets.
 - Des *Haemophilus* chez 1% des sujets.
 - Des *Corynebacterium* chez 1% des sujets.

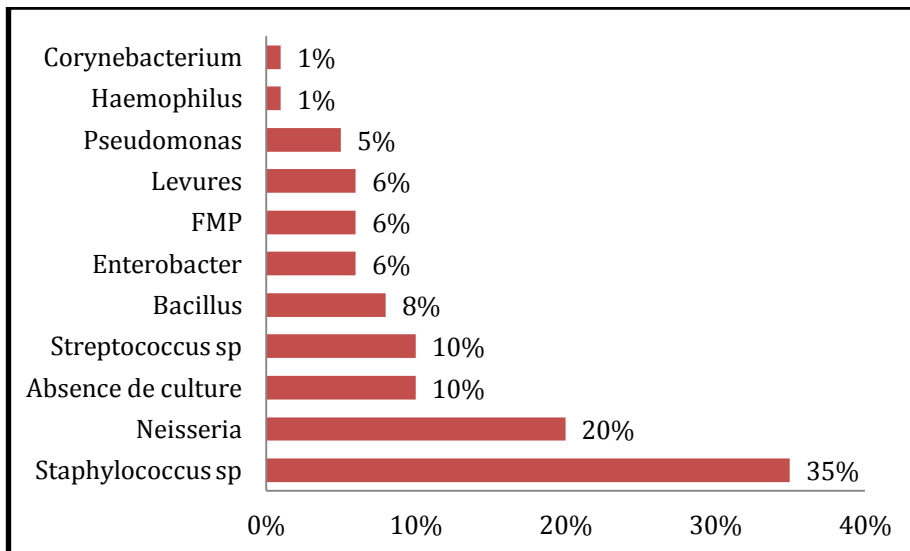


Figure 69 : Répartition des germes identifiés chez les sujets présentant un édèdement partiel

- Pour les sujets présentant un édèdement total (69 sujets) nous avons identifié :
 - Des *Staphylococcus sp* chez 49% des sujets.
 - Des *Neisseria* chez 12% des sujets.
 - Des *Bacillus* chez 13% des sujets.
 - Des *Streptococcus sp* chez 6% des sujets.
 - Des levures chez 3% des sujets.
 - Des *Pseudomonas* chez 4% des sujets.
 - Des *Entérobacters* chez 13% des sujets.
 - Aucune culture chez 3% des sujets.
 - Une flore microbienne polymorphe (*FMP*) chez 1% des sujets.
 - Des *Haemophilus* chez 4% des sujets.
 - Des *Corynebacterium* chez 1% des sujets.

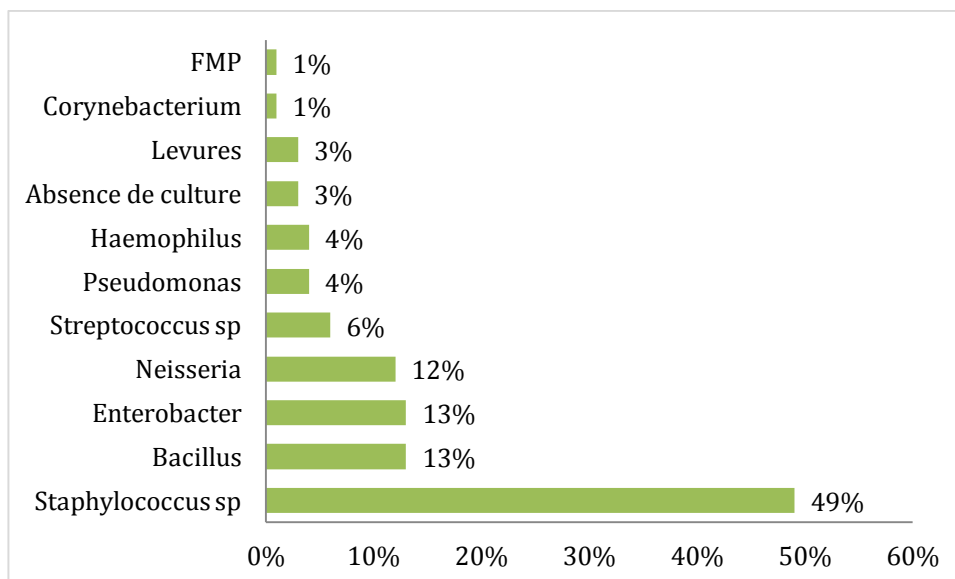


Figure 70 : Répartition des germes identifiés chez les sujets présentant un édèdement total

Tableau 18 : Répartition des germes identifiés selon la présence ou non des édentements

Germes identifiés	Pas d'édentement		Edentement partiel		Edentement total	
	N	%	N	%	N	%
Absence de culture	1	3%	14	10%	2	3%
Streptococcus sp	6	15%	15	10%	4	6%
Staphylococcus sp	17	43%	50	35%	34	49%
Neisseria	7	18%	29	20%	8	12%
Bacillus	8	20%	12	8%	9	13%
Enterobacter	3	8%	9	6%	9	13%
Pseudomonas	3	8%	7	5%	3	4%
Haemophilus	2	5%	2	1%	3	4%
Corynebacterium	0	0%	2	1%	1	1%
FMP	0	0%	9	6%	1	1%
Levures	5	13%	8	6%	2	3%

3.4.5. Description de profil bactériologique chez les sujets présentant des pathologies buccodentaires :

- Pour les sujets ne présentant aucune pathologie buccodentaire (169 sujets), nous avons identifié :
 - Des *Staphylococcus sp* chez 39% des sujets.
 - *Neisseria* chez 20% des sujets.
 - Des *Bacillus* chez 10% des sujets.
 - Des *Entérobacters* 9% des sujets.
 - Des *Streptococcus sp* 11% des sujets.
 - Aucune culture chez 8% des sujets.
 - Des levures chez 4% des sujets.
 - Des *Pseudomonas* chez 4% des sujets.
 - Une flore microbienne polymorphe (*FMP*) chez 4% des sujets.
 - Des *Haemophilus* chez 4% des sujets.

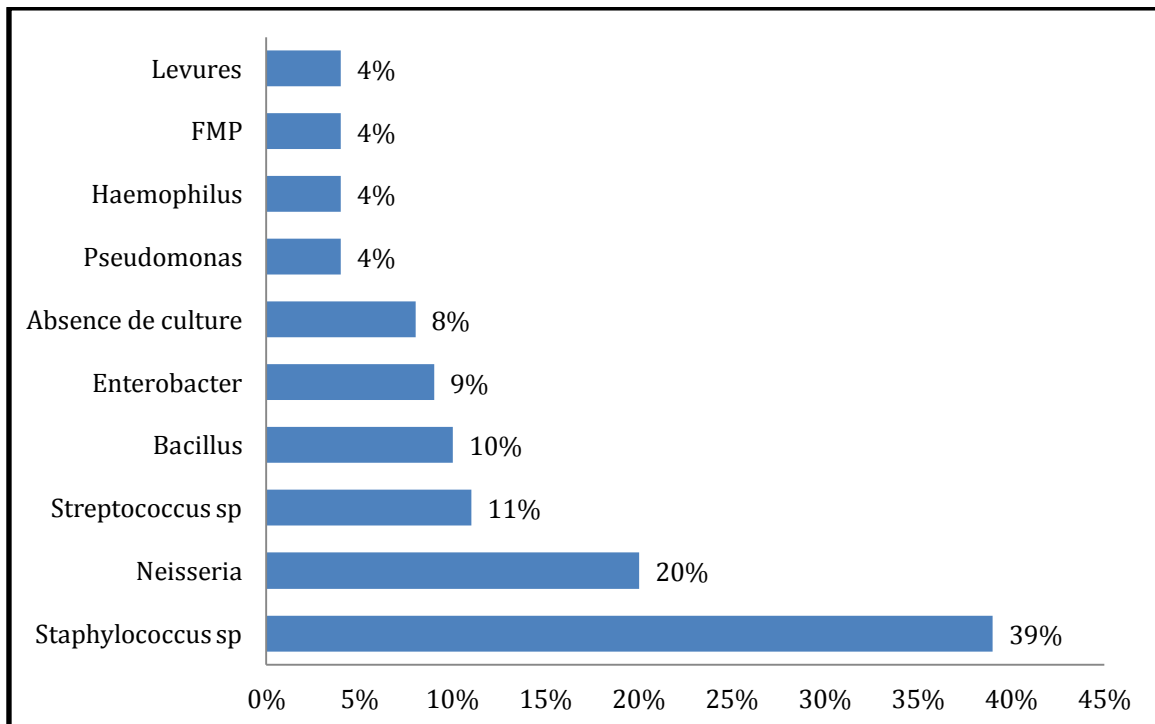


Figure 71 : Répartition des germes identifiés chez les sujets qui ne présentent aucune pathologie buccodentaire

- Pour les sujets souffrants de gingivite (27 sujets) nous avons identifié :
 - Des *Staphylococcus sp* chez 44% des sujets.
 - Des *Neisseria* chez 11% des sujets.
 - Des *Bacillus* chez 7% des sujets.
 - Des *Streptococcus sp* chez 11% des sujets.
 - Des levures chez 7% des sujets.
 - Des *Pseudomonas* chez 5%des sujets.
 - Des *Entérobacters* chez 7% des sujets.
 - Aucune culture chez 4% des sujets.

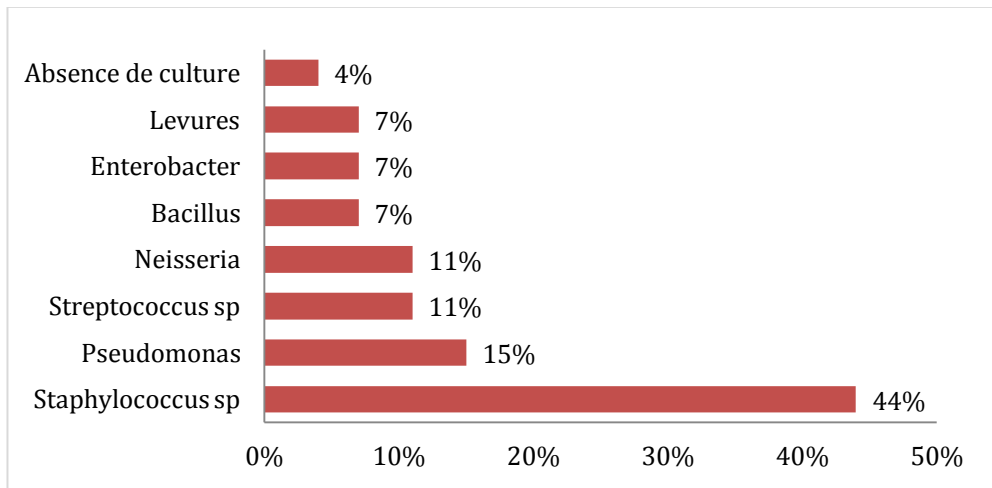


Figure 72 : Répartition des germes identifiés chez les sujets souffrants de gingivite

- Pour les sujets souffrants de parodontite (41 sujets) nous avons identifié :
 - Des *Staphylococcus sp* chez 37% des sujets.
 - Des *Neisseria* chez 15% des sujets.
 - Des *Bacillus* chez des sujets 15% des sujets.
 - Des *Streptococcus sp* chez 2% des sujets.
 - Des levures chez 17% des sujets.
 - Des *Pseudomonas* chez 7% des sujets.
 - Des *Entérobacters* chez 7%des sujets.
 - Aucune culture chez 7% des sujets.
 - Une flore microbienne polymorphe (*FMP*) chez 5% des sujets.
 - Des *Haemophilus* chez 2% des sujets.
 - Des *Corynebacterium* chez 5% des sujets.

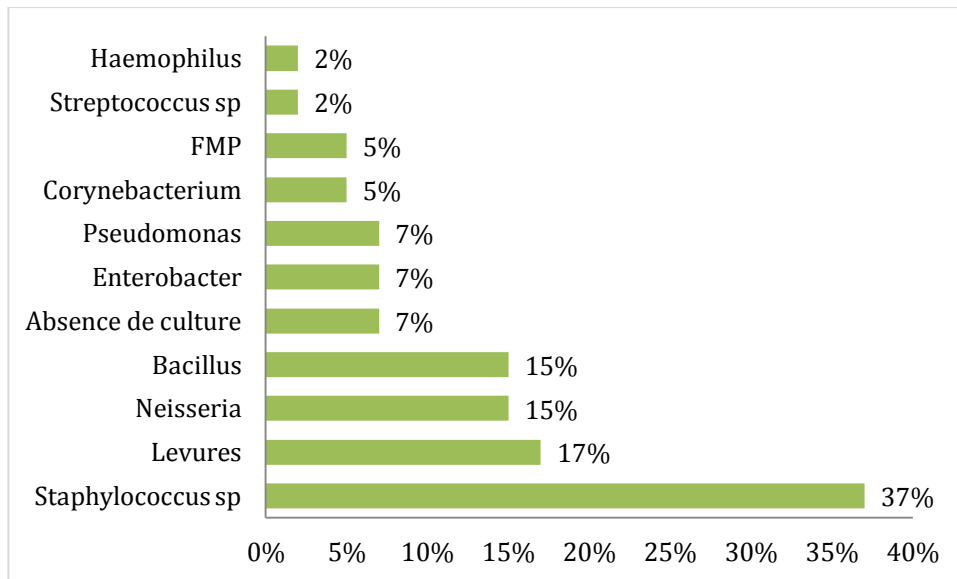


Figure 73 : Répartition des germes identifiés chez les sujets souffrants de parodontite

- Pour les sujets présentant des caries (138 sujets) nous avons identifié :
 - Des *Staphylococcus sp* chez 33% des sujets.
 - *Neisseria* chez 19% des sujets.
 - Des *Bacillus* chez 12% des sujets.
 - Des *Streptococcus sp* chez 11% des sujets.
 - Des levures chez 7% des sujets.
 - Des *Pseudomonas* chez 7% des sujets.
 - Des *Entérobacters* chez 7% des sujets.
 - Aucune culture chez 8% des sujets.
 - Une flore microbienne polymorphe (*FMP*) chez 7% des sujets.
 - Des *Haemophilus* chez 1% des sujets.

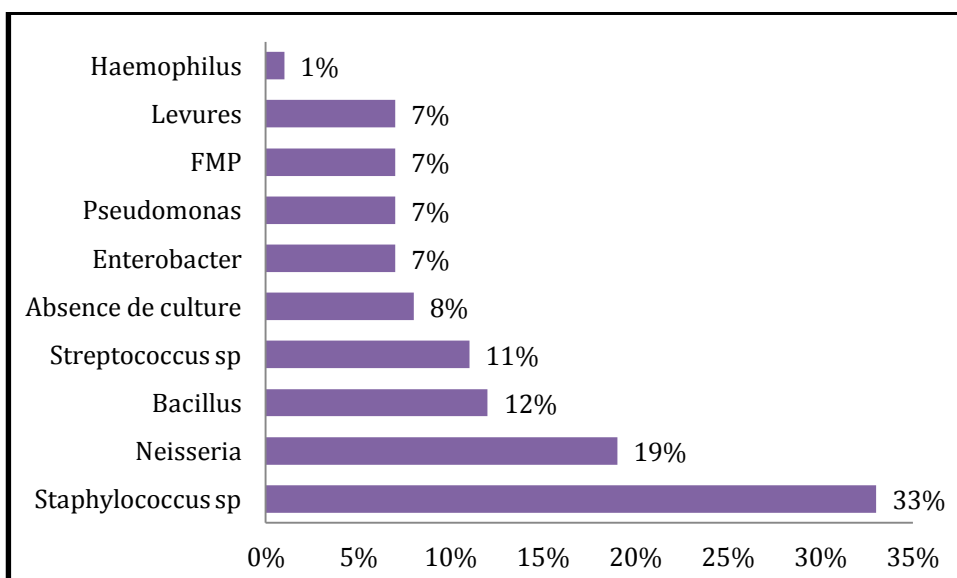


Figure 74 : Répartition des germes identifiés chez les sujets souffrants de caries dentaires

Tableau 19 : Répartition des germes identifiés selon les pathologies buccodentaires

Germes identifiés	Pathologies buccodentaires							
	Aucune pathologie		Gingivite		Parodontite		Carie	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Absence de culture	13	8%	1	4%	3	7%	11	8%
Streptococcus sp	18	11%	3	11%	1	2%	15	11%
Staphylococcus sp	66	39%	12	44%	15	37%	45	33%
Neisseria	34	20%	3	11%	6	15%	26	19%
Bacillus	17	10%	2	7%	6	15%	16	12%
Enterobacter	15	9%	2	7%	3	7%	10	7%
Pseudomonas	6	4%	4	15%	3	7%	9	7%
Haemophilus	6	4%	0	0%	1	2%	1	1%
Corynebacterium	0	0%	0	0%	2	5%	0	0%
FMP	7	4%	0	0%	2	5%	9	7%
Levures	6	4%	2	7%	7	17%	10	7%

3.4.6. Estimation du taux des troubles de la sécrétion salivaire chez les sujets sous traitement anticancéreux :

- Pour les sujets sous chimiothérapie (167 sujets) nous avons constaté :
 - Une normosialie chez 57% des sujets.
 - Une hyposialie chez 40% des sujets.
 - Une xérostomie chez 2% des sujets.

- Pour les sujets sous thérapie ciblée (45 sujets) nous avons constaté :
 - Une normosialie chez 56% des sujets.
 - Une hyposialie chez 44% des sujets.

- Pour les sujets sous hormonothérapie (4 sujets) nous avons constaté :
 - Une normosialie chez 100% des sujets.

- Pour les sujets sous radiothérapie (14 sujets) nous avons constaté :
 - Une normosialie chez 50% des sujets.
 - Une hyposialie chez 50% des sujets.

- Pour les sujets sous anti-Rank-1 (22 sujets) nous avons constaté :
 - Une normosialie chez 68% des sujets.
 - Une hyposialie chez 32% des sujets.

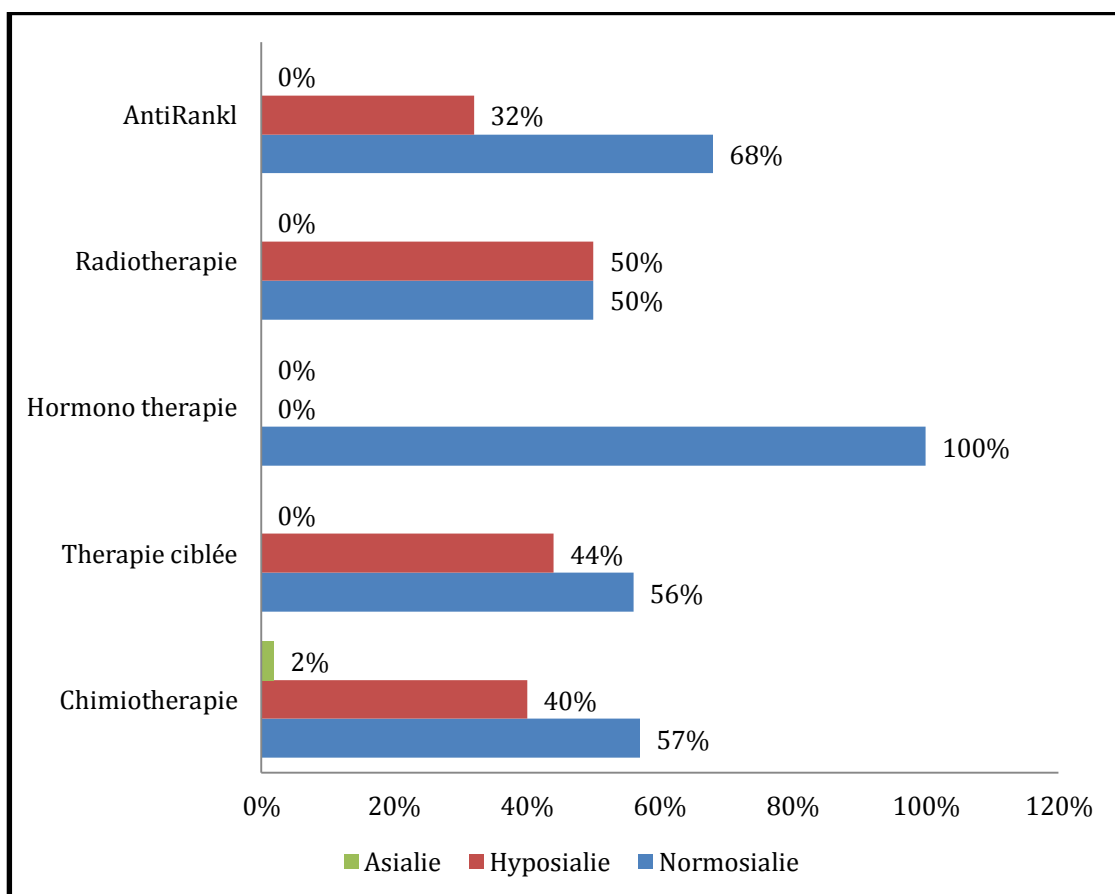


Figure 75 : Taux du trouble de la sécrétion salivaire

Tableau 20: Taux des troubles de la sécrétion salivaire chez les sujets sous traitement anticancéreux

Troubles de la sécrétion salivaire	Chimiothérapie		Thérapie ciblée		Hormono Thérapie		Radiothérapie		Anti Rank-L	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Normosialie	96	57%	25	56%	4	100%	7	50%	15	68%
Hyposialie	67	40%	20	44%	0	0%	7	50%	7	32%
Asialie	4	2%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%

3.5. Discussion

Nous avons mené une étude longitudinale pour décrire le profil bactériologique des patients sous traitement antinéoplasique. 252 échantillons ont été prélevés sur une période de 2 mois au niveau du service d'oncologie médicale du CAC Blida et à la clinique dentaire Ahmed Zaabana (CHU Blida).

Dans cette étude, l'objectif qui a consisté à décrire le profil bactériologique de la flore buccale chez les patients sous traitements anti- néoplasiques a été atteint.

Un minimum de 1 à 3 microorganismes ont été identifiés pour chaque sujet.

Les microorganismes les plus retrouvés étaient : *Staphylococcus*, *Streptococcus* spp, *Bacillus*, *Enterobacter*, *Pseudomonas*, *Haemophilus*, *Corynebacterium*, FMP, levure, etc. Cependant, 17 sujets ont eu une culture négative, soit 7%.

Explication des résultats :

L'étroite collaboration entre le seul service d'oncologie du centre anti-cancer de la wilaya de Blida, le service de chirurgie dentaire et le service de microbiologie a permis non seulement de recruter des patients sous traitement antinéoplasique, mais aussi de réaliser des prélèvements par écouvillon en vue d'une étude bactériologique.

Comparaison avec d'autres résultats :

Des résultats similaires ont été décrits dans le travail de J.-L. Sixou et coll (162) Précisément chez des sujets sous chimiothérapie où ils ont noté une diminution du pourcentage de germes identifiés par rapport au sujet sans traitement sauf pour *Staphylococcus Sp* et *Enterobacter* dont le pourcentage a augmenté.

Chez les sujets soumis à une thérapie ciblée, les *Staphylocoques Sp* et les *Streptocoques Sp* prédominent. Les sujets soumis à ce type de traitement ont moins de germes que les sujets sains.

Chez les sujets recevant une hormonothérapie, une forte présence de *Staphylococcus Sp* et de *Neisseria* a été observée. Cependant, un nombre de 4 sujets semble insuffisant pour tirer des conclusions fiables.

Chez les sujets ayant reçu une radiothérapie, on a constaté une prédominance de *Staphylococcus sp* et une augmentation du nombre de sujets présentant une flore microbienne polymorphe ainsi que la présence de *Pseudomonas* et de levures. Le pourcentage de *Neisseria* sp chez les sujets ayant reçu une radiothérapie a diminué par rapport aux sujets n'ayant reçu aucun traitement, ainsi que l'absence de *Corynebacterium* qui a été notée, des résultats similaires ont été rapportés par H. LORY et al.(163)

Chez les sujets recevant un anti Rank-L l'examen de la culture a révélé une diminution de nombre de *Staphylococcus sp* et *Neisseria* et une augmentation des *Enterobacter* et des levures par rapport au sujet ne recevant aucun traitement.

○ **Evaluation de l'hygiène buccodentaire :**

Dans le groupe A, 47 % des sujets avaient une mauvaise hygiène, dont 42 % ne se brossaient pas les dents.

Dans le groupe B, seuls 5 % avaient une mauvaise hygiène, ce groupe étant principalement composé d'étudiants universitaires pratiquant régulièrement des bonnes mesures d'hygiène buccale.

Les sujets atteints de maladies néoplasiques utilisaient davantage les bains de bouche que les sujets sains, suivant les recommandations de leurs médecins traitants pour minimiser les effets secondaires des traitements administrés.

○ **Description de profile bactériologique chez les sujets présentant des pathologies buccodentaires :**

Chez les sujets atteints de gingivite, nous avons observé une prédominance de *Staphylococcus Sp*, et de *Pseudomonas*.

Chez les sujets atteints de parodontite, *Staphylococcus Sp* était le germe le plus fréquemment identifié, mais une forte présence de levure a été observée ; une étude de M.A. Reynolds et coll (164). a montré des résultats semblables.

Chez les sujets présentant des caries dentaires, l'examen des cultures a révélé la présence de *Staphylococcus Sp* ; *Neisseria* ; *Streptococcus Sp* ; ces derniers sont connus pour leur rôle déterminant dans le processus carieux.(165)

○ **Description du profile bactériologique chez les sujets édentés :**

En ce qui concerne les sujets édentés, une forte présence de *Staphylococcus Sp*, *Streptococcus Sp* et *Neisseria* a été observée, tandis que *Bacillus* était moins fréquent. *Enterobacter* était plus fréquemment retrouvé chez les sujets édentés que chez les sujets dentés.

○ **Estimation du taux des troubles de la sécrétion salivaire chez les sujets sous traitement anti cancer :**

L'hyposialie a été estimée à 40% chez les patients sous chimiothérapie, plus rarement, l'asialie a été rencontrée chez 4% de ces patients. Des résultats similaires ont été recueillis par L.Liebaut et al.(65)

Il a été estimé que l'hyposialie survient chez 44 % des patients sous thérapie ciblée, dont on connaît l'effet néfaste sur la sécrétion salivaire(113)

Une hyposialie a été décrite chez 50% des sujets ayant reçu une radiothérapie. Des résultats similaires ont été démontrés dans les travaux de J. M. DENEUFBOURG, A.

LUPO(166). Cependant nous n'avons pas pris en considération le champ d'irradiation dans notre étude.

32% des patients sous Anti rank-1 ont présenté une hyposialie, ce traitement est souvent utilisé en association avec d'autres types de traitements antinéoplasiques connus pour avoir un effet néfaste sur les sécrétions salivaires et la relation de cause à effet ne peut être prouvée.

Le nombre de sujets sous hormonothérapie (4 sujets) semble insuffisant pour tirer des conclusions fiables.

❖ **Les Points forts de l'étude :**

- Il s'agit de la première étude de ce type à être menée dans la population locale.
- Taille de l'échantillon : 252 sujets ont été inclus dans cette étude, dont 178 sujets atteints de maladie néoplasique.
- Notre étude a été réalisée en collaboration avec trois services hospitalo-universitaires : le service de chirurgie dentaire du CHU de Blida, le service d'oncologie du CAC de Blida et le service de microbiologie du CHU de Franz Fanon.
- Notre travail a été réalisé sous la supervision de trois enseignants chercheurs de trois spécialités différentes. (Pathologie buccodentaire, oncologie médicale, microbiologie).

❖ **Les points faibles de l'étude :**

- La situation sanitaire du pays et le manque de patients à la clinique Ahmed Zaabana nous a obligé à sélectionner des étudiants en médecine dentaire.
- Les sujets qui n'étaient pas atteints de la maladie néoplasique et qui ont accepté d'être examinés étaient principalement des étudiants en médecine dentaire dont l'âge moyen était réduit et qui présentaient un bon état buccal par rapport aux sujets recevant un traitement antinéoplasique au CAC de Blida.
- Une étude approfondie de la flore buccale est très compliquée avec plus de 500 espèces de bactéries détectables avec différentes localisations possibles, une espèce peut être présente dans un échantillon mais en nombre trop faible pour permettre son identification dans le milieu de culture ; ou bien elle peut être présente dans un site autre que celui de l'échantillon.
- La courte durée de la période de l'étude n'a pas permis de réaliser un antibiogramme pour tester la sensibilité des germes identifiés aux différentes familles d'antibiotiques.
- Notre travail se limite à une étude bactériologique uniquement et ne comprend pas de recherche virologique et fongique.

Conclusion

La flore buccale varie dans le temps et d'un site à un autre chez le même individu. Cette flore bucco-dentaire renferme plus de 50 milliards de bactéries, réparties sur plus de 500 espèces différentes, soit plus de 20 genres distincts.

Les bactéries dans une flore équilibrée contribuent au bon fonctionnement et à l'équilibre du milieu buccale par le maintien des dents et des gencives en bonne santé, en luttant contre les nombreux agresseurs de l'environnement, et en participant à la pré digestion des aliments.

Nous n'avons pas pu démontrer une influence des traitements antinéoplasiques sur la flore buccale. Cependant une nouvelle étude entre deux groupes comparables peut donner des résultats plus fiables.

L'identification des espèces bactériennes ou des complexes bactériens à l'origine de la lésion carieuse et les maladies parodontales (Les parodontites et les gingivites) permettrait non seulement de mieux comprendre l'étiopathogénie de ces maladies, mais aussi de proposer de nouvelles perspectives thérapeutiques afin de prévenir la pathologie, de normaliser les traitements (antibiotiques) et d'éviter les récives.

Le taux d'atteinte infectieuse au niveau de la cavité buccale (des caries, des parodontites, des gingivites ...) qu'on a remarqué chez les sujets cancéreux, nous fait signe que ces patients doivent avoir une prise en charge très spécifique et une motivation à l'hygiène buccodentaire en leur enseignant une méthode de brossage adéquate, cette dernière permet un contrôle optimal de la plaque dentaire.

Le sujet cancéreux doit visiter périodiquement le médecin dentiste tous les six mois, pour éradiquer tous foyers infectieux et d'assuré la pérennité de sa bonne santé buccodentaire.

Annexes

N° :

Date :

Fiche d'observation clinique

Etat civil du patient :

Nom : Prenom :
 Age : Sexe :
 Poids : Taille :
 Origine : Adresse :

Telephone :

Etat de santé :

Maladie générale : Oui Non

Si oui

Prise médicamenteuse actuelle : Oui Non

Si oui

Prise d'antibiotiques : Oui Non

Si oui

Pendant :

Antécédents familiaux : Oui Non

Si oui

Maladie néoplasique : Oui Non

Si oui

Traitement antinéoplasique :

Chimiothérapie Thérapie Ciblée
 Biphosphonates Hormonothérapie

Molécule 1 :	Molécule 2 :
Dose :	Dose :
Molécule 3 :	Molécule 4 :
Dose :	Dose :

Cycle de traitement :

Date de début :

Mise en état bucco-dentaire avant la 1^{ère} seance : Oui Non

Habitudes toxiques : Oui Non

Tabac : à fumer à chiquer

Alcool

Depuis

Etat nutritionnel : Equilibré Altéré

Dernier repas :

Depuis

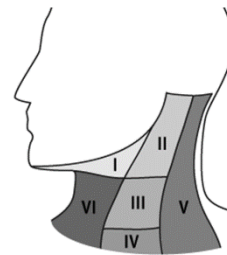
Examen exo buccal :

Examen des aires ganglionnaires :

Adénopathie : Oui Non

Nombre :

Localisation :



Examen endo buccal :

Hygiène :

Brossage : Oui Non Fréq :

Technique : Type de brosse :

Bain de bouche : Oui Non

Si oui

Halitose : Oui Non

Etat des muqueuses :

Type d'alteration :

Grade :

Gencive Palais

Langue Joue

Salive :

Hyposalie Xerostomie

Formule dentaire :

18	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27	28
48	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37	38

Indice CAO :

Dents cariées : Dents absentes :

Dents obturées :

Prélevement :

Bacteriologique :

Date et heure :

Incidents :

Salivaire :

Date et heure :

Incidents :

Historique de traitement

Résultat :

Annexe 1 : Fiche d'observation clinique

Bibliographie

1. M.-J IMBAULT-HUART, Histoire du cancer, dans l'Histoire, n° 74, janvier 1985.
2. Estimated number of new cases in 2020, Algeria, Both sexes, All ages, Cancer today, International Agency for research on Cancer, World Health Organization.
3. <https://www.cancer.ca/~media/CCE/1886/873414db7925b54d48139e76f692067f.png>
4. <https://blogglophys.wordpress.com/2018/03/14/voute-palatine/>.
5. <http://dermatologiebuccale-nice.fr/anatomie-et-histologie-de-la-muqueuse-buccale/anatomie-topographique-de-la-cavite-orale/langue/>.
6. BADET C. Ecosystème buccale. Pole d'odontologie et de santé buccale. Bordeaux.
7. Pellat B., Salives et milieu buccal, Encyclopédie médico-chirurgicale, 28-150-H-10, Em-consulte, 2010.
8. JEGOUX F, Pathologie des glandes salivaires. [Thèse]. RENNES; 2007.
9. <https://www.cancer.ca/~media/CCE/3939/41f8963e00621c9f376a4d98402fb778.png>.
10. Dr. Oumakhtar colloque (Le milieu buccal).
11. Herbert Wolf, Klaus H. Rateitschak, Edith M. Rateitschak, Color atlas of periodontology, Thieme Medical Publishers, Switzerland, 2nd REV, 1989. In.
12. Dent (anatomie humaine), Wikipédia, Lien : [https://fr.wikipedia.org/wiki/Dent_\(anatomie_humaine\)](https://fr.wikipedia.org/wiki/Dent_(anatomie_humaine)).
13. H. WOLF E & K. RATEITSCHAK. Chap: Parodonte – Endodonte p445- 445. Parodontologie - MASSON Paris 2005. In.
14. Paul E. Kolenbrander, Robert J. Palmer Jr, Alexander H. Rickard, Nicholas S. Jakubovics, Natalia I. Chalmers, Patricia I. Diaz, Bacterial interactions and successions during plaque development, Periodontology 2000, Vol 42, 2006, 47-79.
15. KRASSE B. The proportional distribution of Streptococcus salivarius and other streptococci in various parts of the mouth. Odontol 5eme Rev, 1954 ; P203-211. In.
16. BURTON JP, WESCOMBE PA, MOORE CJ, et al. Safety assessment of the oral cavity probiotic Streptococcus salivarius K12. Appl Environ Microbiol 2006 ; 72 : P3050-3053. In.
17. DOWNES J, WADE WG. Peptostreptococcus stomatis sp. nov., isolated from the human oral cavity. Int J Syst Evol Microbiol 2006 ; 56 : P751-754. In.
18. RUDNEY JD, CHEN R. The vital status of human buccal epithelial cells and bacteria associated with them. Arch Oral Biol 2006 ; 51 : P291-298. In.
19. PALMER RJ JR, DIAZ PI, KOLENBRANDER PE. Rapid succession within the Veillonella population of a developing human oral biofilm in situ. J Bacteriol 2006 ; 188 : P4117-4124. In.
20. MARSH P.D. - Host defenses and microbial homeostasis : role of microbial interactions. J Dent Res, 1989; 68 : P1567-1575. In.
21. Cooper GM (1992). Elements of human cancer. Boston: Jones and Bartlett Publishers. P1.
22. Généralités sur les tumeurs Collège Français des Pathologistes (CoPath), 2011-2012.

23. J.-F. Mosnier, A. Lavergne, J.-F. Emile, Généralités sur les tumeurs (Chapitre 7) Auteurs Mai 2005. In.
24. What Is Cancer?". National Cancer Institute. 2007-09-17. Retrieved 2017-11-26. This article incorporates text from this source, which is in the public domain.
25. Ober, William B.; Martini, Frederic (2006). *Fundamentals of anatomy & physiology*. San Francisco: Pearson Benjamin Cummings.
26. « Cancer ». World Health Organization. 12 September 2018. Retrieved 19 December 2018.
27. Nicole Morel, Généralités su le cancer, Formation continue, As en cancérologie, 17/10/2008.
28. Douglas Hanahan et Robert A. Weinberg, « Hallmarks of cancer: the next generation », *Cell*, vol. 144, no 5, 4 mars 2011, p646-674.
29. Anton Vos, « Comment le cancer se développe », *Le Temps*, 9 mars 2011, p. 14.
30. Bulletin de veille scientifique Santé / Environnement / Travail , no 13, ANSES (2011).
31. « Dedifferentiation and reprogramming: origins of cancer stem cells », lien : <https://www.embopress.org/doi/pdf/10.1002/embr.201338254>.
32. Jean-François Morère, Martine Piccart, Jean-Marc Nabholz, *Thérapeutique du cancer*, Springer Science & Business Media, 2001, p855.
33. Le cancer : Ce qu'il faut savoir, Les différents types de cancer, Sarcome, lien : <https://lecancer.fr/dossiers/le-cancer-ce-qu-il-faut-savoir/les-differents-types-de-cancer/sarcome/sarcome-definition/>.
34. Kim E, Kim JY, Smith MA, Haura EB, Anderson ARA. Cell signaling heterogeneity is modulated by both cell-intrinsic and -extrinsic mechanisms: An integrated approach to understanding targeted therapy. *PLoS Biol*. 2018.
35. Overview of Cancer. Johns Hopkins Medicine.
36. Tarin Sinha, Tumors : Benign et malignant, *Cancer therapy & oncology*, International Journal, Juniper Publishers Volume 10, Issue 3, 01/05/2018, p1-2.
37. Adjiri A. Tracing the path of cancer initiation: the AA protein-based model for cancer genesis. *BMC Cancer*, 2018.
38. Tomasetti, C., Li, L., & Vogelstein, B. (2017). Stem cell divisions, somatic mutations, cancer etiology, and cancer prevention. *Science*, 355(6331), 1330–1334, P01.
39. II Neoplasms". *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision (ICD-10) Version for 2010*. World Health Organization. Retrieved 19 June 2014.
40. L.H. Sobin, M.K. Gospodarowicz and Ch. Wittekind, *TNM, Classification of malignant tumours*, UICC International Union Against Cancer, 7th edition, 2009, P10-11.
41. Les traitements des cancers, *La ligue contre le cancer pour la vie*, Recherche – information – prévention – dépistage – Action pour les malades et leurs proches, 06/2011, lien : https://www.ligue-cancer.net/sites/default/files/brochures/traitements-cancers-2011-06_0.pdf.
42. Dr Aida, *Principes du traitement chirurgical des cancers*.
43. *Chirurgie des cancers – Généralités*, Onco Paca-Corse, Réseau régional de cancérologie, 09 janvier 2017.

44. Exérèse du ganglion sentinelle, Institut national du cancer, E-cancer.
45. Rapport (2013) sur l'état de la sûreté nucléaire et de la radioprotection en France ; voir notamment pages 6, 17, 33, 36.
46. G. Noël, C. Schumacher, C. Niederst, V. Beneyton, P. Meyer, D. Karamanoukian, « Techniques innovantes en radiothérapie des cancers bronchopulmonaires », sur EM - Consulte, 2007 (consulté le 20 juin 2018).
47. Brioschi PA, Horiot JC, Bernier J., « Radiothérapie intra-opératoire dans le traitement du cancer du sein : Quo Vadis ? [Intraoperative radiation therapy in conservative treatment of breast cancer: Quo Vadis?] », Rev Med Suisse, vol. 8, no 342, 2012, p1094-1099. In.
48. Société Canadienne du Cancer, Chimiothérapie et autres traitements médicamenteux, Information sur le cancer / Diagnostic et traitement, Ontario, Cancer.ca.
49. Earle CC, Landrum MB, Souza JM, Neville BA, Weeks JC, Ayanian JZ. Aggressiveness of cancer care near the end of life: is it a quality-of-care issue? J Clin Oncol. 2008 ; 26(23) : 3860-6.
50. Follezou JY, Pouillart P. Précis de la chimiothérapie anticancéreuse; France ,1980. p44-70.
51. Bouleuc C, d'Hérouville D, Burucoa B et L Copel L. Soins palliatifs, l'urgence d'une association précoce et d'un continuum avec le curatif. Concours Médical, 2014; 2: 105-36.
52. Référentiels de prise en charge par organes de l'INCA (Institut National du Cancer). <http://www.e-cancer.fr/soins/recommandations>.
53. www.infocancer.org.
54. American Cancer Society. What Is Cancer? [Internet]. Disponible sur: <https://www.cancer.org/cancer/cancer-basics/what-is-cancer.html>.
55. Jacques Legheand, Mécanismes d'action des agents anticancéreux, dans Lyon Pharmaceutique, 1979, p. 371-385.
56. Delavigne V. Les cancers; France 2009 [article].
57. Marcel , Dargent. Cancérologie générale; 1974.
58. Chauvergne J, Herni B. La chimiothérapie anticancéreuse; 1979.
59. Monassier L. La chimiothérapie anticancéreuse ; Strasborg, pharmacologie DCEM3 « cancérologie », 2012, p2.
60. Vincent C. Etude observationnelle de la prise en charge de la mucite buccale chimioinduite en unité de soin de l'hématologie et de cancérologie [Thèse]: Université Joseph Fourier ; 2011.p [16-23].
61. Bensadoun RJ. Mucite bucco-pharyngées et traitements anticancéreux, Nice, 2015. (4) Alarcon M. Enquête sur la prise en charge bucco-dentaire en oncologie pédiatrique (thèse) : Université De Nantes ; 2016. P [6-24].
62. Alarcon M. Enquête sur la prise en charge bucco-dentaire en oncologie pédiatrique (thèse) : Université De Nantes ; 2016. P [6-24].
63. Tamburine P. Prescription en odontologie chez les patients sous traitement anticancéreux [Thèse] : Université De Lorraine Faculté D'Odontologie De Nancy ; 2015. P[65-144].
64. Bensadoun RG, Caillot E. Mucites radio et chimio-induite actualisés sur la prise en charge; service de radiothérapie CHU de poitiers. France ; Déc 2013.

65. Liebaut L. Xérostomie et implications odonto-stomatologiques [Thèse] : Université Henri Poincaré Nancy 1; 2011. p[53-155].
66. Szpiraglas H, Aguedj, Auriol M, Le Charpentier Y. Pathologies des glandes salivaires [EMC] ; 2011. In.
67. Toulemonde E. Prise en charge des complications buccales des chimiothérapies et radiothérapies. [Thèse]. Lille: Université de Lille 2; 2012. P[29-85].
68. Kante F .Les cancers de la cavité buccale ; points sur le rôle de l'odontologue dans la prise en charge [Thèse] : Université Cheikh Anta Diop de Dakar ; 2005 p [55-57].
69. Sarrazin F. Cancer chez l'enfant. généralités et prise en charge des séquelles buccodentaires [Thèse]: Université Claude Bernard-Lyon I ; 30 Juin 2015. P [23-28].
70. Peron JM, Manger JF. Cellulite et fistule d'origine dentaire [EMC]; 1989. In.
71. Sion M. L'enfant leucémique. Prise en charge médical et aspects bucco-dentaires [Thèse]: Université Henri Poincaré Nancy I ; 2010. P [45-65].
72. Guillard A. Cellulite et fistule d'origine dentaire [EMC] ; 1989. 22033A. In.
73. Seguin P, Breton P .Ostéite des os de la face [EMC]. In.
74. Toledo R, Des croix V. urgences odontologiques ; 2010.
75. Bonnot J, Pillon F. Chimiothérapie anticancéreuse et prise en charge bucco-dentaire ; 2012. P50.
76. Terrier Dumas L. Les séquelles bucco-dentaires des traitements anticancéreux chez l'enfant, rôle du chirurgien-dentiste, conduite à tenir et prévention. [Thèse]. Lyon : Université Claude Bernard Lyon I ; 2011. P[22-73].
77. Delphine R .Prise en charge odontologique des enfants atteints de leucémie aigues [Thèse]: Université Nice-Sophia- Antipolis; 2014. p5.
78. Rajesh V et coll. A systemic review of oral fungal infections in patients receiving cancer therapy; 2010. p986.
79. Pomies M. Implication du pharmacien d'officine dans la prise en charge des cancers des VADS et sa collaboration avec le chirurgien dentiste [thèse]: Université Toulouse III – Paul Sabatier ; 2015. p37.
80. Lemasson F. Prise en charge bucco-dentaire des enfants hospitalisés en oncologie pédiatrique, [Thèse] : Université de Nantes ; 20 juin 2010. p125-129.
81. Peglion A. Classification clinique des érosions et ulcérations. quand le chirurgien dentiste doit-il s'inquiéter?
82. Toscano N et coll. Oral implications of cancer chemotherapy; 2009. p58, 59.
83. Folvaczny M, Hichel R. Aspects de prise en charge médico-dentaire des immunodéprimés-1ère partie; 2001.
84. Tarragano H, Illouz B, Moyal P, Missika P, Ben slama L. Les cancers de la cavité buccale du diagnostic aux applications thérapeutiques. Nov. 2008. p108-110.
85. Gallouedec PM. Les séquelles orofaciales chez l'enfant après une prise en charge en oncologie pédiatrique [thèse] : Université de Nantes ; 2010.
86. Le Mee AS. Taurodontisme ; attitude thérapeutique [thèse] : Université de Nantes ; 2015. p10.
87. National Cancer Institute. Targeted Therapy to Treat Cancer.

88. Christel Larbouret, Isabelle Navarro-teulon, Bruno Robert, André Pèlerin, David Azria. Anticorps monoclonaux et thérapie des cancers de la biotechnologie à l'anticorps-médicament.
89. Christel Larbouret, Isabelle Navarro-teulon, Bruno Robert, Harris M. Monoclonal antibodies as therapeutic agents for cancer. *Lancet oncol* 2004 ; 5 (5) : 292-302.
90. Kohler G, Milstein C.— Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature*, 1975, 256, 495-497.
91. Mistretta V, Cavalier E, Collette J, Chapelle J.P.— Production des anticorps monoclonaux. *Rev Med Liège*, 2009, 64, 248-252.
92. Dillman RO, Beauregard JC, Halpern SE, Clutter M.— Toxicities and side effects associated with intravenous infusions of murine monoclonal antibodies. *J Biol Response Mod*, 1986, 5, 73-84.
93. Hudson PJ, Souriau C.— Engineered antibodies. *Nat Med*, 2003, 9, 129-134.
94. Clark M.— Antibody humanization: a case of the «Emperor's new clothes» ?. *Immunol Today*, 2000, 21, 397-402.
95. Mould DR, Sweeney KR.— The pharmacokinetics and pharmacodynamics of monoclonal antibodies - mechanistic modeling applied to drug development *Curr Opin Drug Discov Devel*, 2007, 10, 84-96.
96. Riechmann L, Clark M, Waldmann H, Winter G.— Reshaping human antibodies for therapy. *Nature*, 1988, 332, 323-327.
97. Baty D, Chames P.— Le point sur les anticorps autorisés en imagerie et en immunothérapie. *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée*, 2006, 21, 255-263.
98. A.J. Scheen. Nomenclature internationale des différents types d'anticorps monoclonaux. *Rev Med Liège* 2009; 64 : 5-6 : 244-247.
99. Les inhibiteurs de tyrosine kinase en oncologie – Tyrosine kinase inhibitors in oncology Jean-louis Merlin.
100. Mechanisms of angiogenesis Werner Risau 1997.
101. E. Blot et G. des Guetz, Anticorps anti-VEGF : un emploi universel.
102. Nicolas Poupard. Conception de polysaccharides sulfatés inhibiteurs de l'héparanase pour le traitement de l'angiogénèse tumorale. *Biologie cellulaire*. Université de La Rochelle, 2017. Français.
103. Judah Folkman, Role of angiogenesis in tumor growth and metastasis *Semin Oncol* 2002 Dec;29(6 Suppl 16):15-8. DOI: 10.1053/sonc.2002.37263.
104. Shom Goel, Normalization of the vasculature for treatment of cancer and other diseases *Physiol Rev* 2011 Jul;91(3):1071-121.doi: 10.1152/physrev.00038.2010.
105. Donald M McDonald, Peter L Choyke, Imaging of angiogenesis: from microscope to clinic, *Natural Med*, 2003, :713-25.
106. Shom Goel, Dan G. Duda, Lei Xu, et al, NORMALIZATION OF THE VASCULATURE FOR TREATMENT OF CANCER AND OTHER DISEASES, *Physiol Rev* 91: 1071–1121, 2011.
107. Inoue M, Hager JH, Ferrara N, et al. (2002) VEGF-A has a critical, non-redundant role in angiogenic switching and pancreatic beta-cell carcinogenesis. *Cancer Cell* 1: 193-202.
108. J Folkman, What is the evidence that tumors are angiogenesis dependent? *J Natl Cancer Inst*. 1990 Jan 3;82(1):4-6. DOI: 10.1093/jnci/82.1.4.

109. Raghu Kalluri, Basement membranes: structure, assembly, and role in tumor angiogenesis *Nat Rev Cancer*. 2003 Jun;3(6):422-33. DOI: 10.1038/nrc1094.
110. Normalization of tumor vasculature: an emerging concept in antiangiogenic therapy Rakesh K Jain *Science*. 2005 Jan 7;307(5706):58-62. DOI: 10.1126/science.1104819.
111. Mansi L, Thiery-Vuillemin A, Nguyen T, Bazan F, Calcagno F, Rocquain J, et al. Safety profile of new anticancer drugs. *Expert Opin Drug Saf* 2010;9(2):
112. Gavrilovic IT, Balagula Y, Rosen AC, Ramaswamy V, Dickler MN, Dunkel IJ, et al. Characteristics of oral mucosal events related to bevacizumab treatment. *Oncologist* 2012;17:274—8.
113. Watters AL, Epstein JB, Agulnik M. Oral complications of targeted cancer therapies: a narrative literature review. *Oral Oncol*2011;47:441—8.
114. Boers-Doets CB, Epstein JB, Raber-Durlacher JE, Ouwerkerk J, Logan RM, Brakenhoff JA, et al. Oral adverse events associated with tyrosine kinase and mammalian target of rapamycin inhibitors in renal cell carcinoma: a structured literature review.*Oncologist* 2012;17:135—44.
115. Mendel DB, Laird AD, Xin X et al. (2003) In vivo antitumor activity of SU11248, a novel tyrosine kinase inhibitor targeting vascular endothelial growth factor and platelet derived growth factor receptors: Determination of a pharmacokinetic/pharmacodynamic relationship. *Clin Cancer Res* 9: 327-37.
116. Hubiche T, Valenza B, Chevreau C, Fricain JC, Del Giudice P, Sibaud V. Geographic tongue induced by angiogenesis inhibitors. *Oncologist* 2013;18:e16—7.
117. V. Sibaud, F. Boralevi, E. Vigarios, J.C. Fricain, Oral toxicity of targeted anticancer therapies, *Annales de Dermatologie et de Vénéréologie* Volume 141, Issue 5, May 2014, Pages 354-363.
118. The Adverse Effects of Sorafenib in Patients with Advanced Cancers Ye Li, Zu-Hua Gao and Xian-Jun Qu Department of Pharmacology, School of Chemical Biology & Pharmaceutical Sciences, Capital Medical University, Beijing, China and 2 Department of Pathology, McGill University, Montreal, QC, Canada (Received 23 September 2014; Accepted 1 December 2014).
119. Lee WJ, Lee JL, Chang SE, Lee MW, Kang YK, Choi JH,et al. Cutaneous adverse effects in patients treated with the multitargeted kinase inhibitors sorafenib and sunitinib. *Br J Dermatol* 2009;161:1045—51.
120. Rosen AC, Gavrilovic IT, Balagula Y, Ramaswamy V, Dickler MN, et al. Geographic tongue induced by angiogenesis inhibitors: in reply. *Oncologist* 2013;18:e18.
121. Basic science of HER-2/neu: a review. Hung MC, Lau YK. *Seminars in oncology*, 01 Aug 1999.
122. Anticorps anti-EGFR. H. Senellart et J. Bennouna.
123. Lapatinib in breast cancer D.Bilancia G.Rosati A.Dinota D.Germano R.Romano L.Manzione.
124. Marechal R, De Schutter J, Nagy N. et al. « Putative contribution of CD56 positive cells in cetuximab treatment efficacy in first-line metastatic colorectal cancer patients.
125. David I. Pryor Sandro V.Porceddu Bryan H.Burmeister AlexGuminski Damien B.Thomson KristineShepherdson Michael Poulsen Enhanced toxicity with concurrent cetuximab and radiotherapy in head and neck cancer.

126. Rowinsky EK, Schwartz GH, Gollob JA, Thompson JA, Vogelzang NJ, Figlin R, et al. Safety, pharmacokinetics, and activity of abx-egf, a fully human anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody in patients with metastatic renal cell cancer. *J Clin Oncol* 2004;22(15):3003–15.
127. Giusti RM, Shastri KA, Cohen MH, Keegan P, Pazdur R. Fda drug approval summary: panitumumab (Vectibix). *Oncologist* 2007;12(5):577–83.
128. Sanford, M., Scott, L.J. Gefitinib. *Drugs* 69, 2303–2328 (2009).
<https://doi.org/10.2165/10489100-000000000-00000>.
129. Linnekin D (1999) Early signaling pathways activated by c-Kit in hematopoietic cells. *Int J Biochem Cell Bioi* 31: 1053-74
Linnekin D (1999) Early signaling pathways activated by c-Kit in hematopoietic cells. *Int J Biochem Cell Bioi* 31: 1053-74.
130. Rubin BP, Singer S, Tsao C, et al. (2001) KIT activation is a ubiquitous feature of gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Res* 61: 8118-21.
131. Savage DG, Antman KH (2002) Imatinib mesylate: a new oral targeted therapy. *NEJM* 346: 683-9.
132. Moen, M.D., McKeage, K., Plosker, G.L. et al. Imatinib. *Drugs* 67, 299–320 (2007).
<https://doi.org/10.2165/00003495-200767020-00010>.
133. Ena P, Chiarolini F, Siddi GM, Cossu A. Oral lichenoid eruption secondary to imatinib (Glivec). *J Dermatolog Treat* 2004;15(4):253–5.
134. Brotelle T, Bay J-O. La voie de signalisation PI3K-AKT-mTOR : description, développement thérapeutique, résistances, marqueurs prédictifs/pronostiques et applications thérapeutiques en cancérologie. *Bull Cancer* (2015), lien : <http://dx.doi.org/10.1016/j.bulcan.2015.09.011>.
135. Angeline Depaquis. Les inhibiteurs de mTOR : intérêt et développement en cancérologie. *Sciences pharmaceutiques*. 2009. fahal-01733905f.
136. Peterson DE, O’Shaughnessy JA, Rugo HS, Elad S, Schubert MIM, Viect CT. et al. Oral mucosal injury caused by mammalian target of rapamycin inhibitors emerging perspectives on pathobiology and impact on clinical practice. *Cancer Medicine* 2016;5: 1897-1907.
137. K.B. Ribeiro, C.H. Mirandab, J.M. Andradec, L.G. Gallib et al, Trastuzumab-Induced Myocardiotoxicity Mimicking Acute Coronary Syndrome, *Case Rep Oncol* 2012;5:125–133.
138. <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-drug/def/anti-rankl-mono-clonal-antibody-gb-223>.
139. <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/zoledronic-acid>.
140. <https://www.merriam-webster.com/medical/denosumab>.
141. <https://medlineplus.gov/druginfo/meds/a610023.html#side-effects>.
142. https://www.medicinenet.com/hormone_therapy/definition.htm.
143. <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Hormonotherapie/Anti-oestrogenes>.
144. <https://www.breastcancer.org/treatment/hormonal/serms/tamoxifen>.
145. <https://my.clevelandclinic.org/health/drugs/9785-tamoxifen>.
146. <https://www.rxlist.com/faslodex-side-effects-drug-center.html>.
147. <https://www.sciencedirect.com/topics/neuroscience/fulvestrant>.
148. <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-drug/def/anastrozole>.

149. <https://medlineplus.gov/druginfo/meds/a696018.html>.
150. <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/letrozole>.
151. <https://medlineplus.gov/druginfo/meds/a698004.html>.
152. <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/exemestane>.
153. <https://breastcancer.org/information-support/facing-breast-cancer/going-through-breast-cancer-treatment/side-effects-exemestane-aromasin>.
154. <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Hormonotherapie/Agonistes-de-la-LH-RH>.
155. <https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/cancer-in-general/treatment/cancer-drugs/drugs/goserelin-prostate-cancer>.
156. <https://www.rxlist.com/zoladex-36-side-effects-drug-center.htm>.
157. <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/leuprolide-acetate>.
158. <https://www.rxlist.com/lupron-side-effects-drug-center.htm>.
159. <https://www.definitions.net/definition/triptorelin>.
160. <https://www.everydayhealth.com/drugs/triptorelin>.
161. <http://spiralconnect.univ-lyon1.fr/webapp/course/course.html?id=1657109&viewMode=visu&idChapter=1657115>.
162. J.-L. Sixou; O. de Medeiros-Batista and M. Bonnaure-Mallet sous le titre Modifications of the Microflora of the Oral Cavity Arising During Immunosuppressive Chemotherapy.
163. H. LLORY, A. DAMMRON et R. M. FRANK, Les modifications de la flore buccale aérobie après radiothérapie bucco-pharyngée, Archives of Oral Biology, Volume 16, Issue 6, June 1971, Pages 617-630.
164. M.A. Reynolds et Al, Periodontal disease and oral microbial successions during myelosuppressive cancer chemotherapy, Journal of Clinical Periodontology, 01 Mar 1989, 16(3):185-189.
165. Guillaume G. Nicolas et Marc C. Lavoie, Streptococcus mutans et les streptocoques buccaux dans la plaque dentaire, Publié par les Presses scientifiques du CNRC, Rev. can. microbiol. 2011, vol 57 : 1–20.
166. J. M. DENEUFBOURG, A. LUPO, Evaluation des troubles salivaires et gustatifs après radiothérapie de cancers de la tête et du cou, Université de Liège. Revue Médicale de Liège, 1986, 649-653.