

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
Université de Blida 1 - Faculté de Médecine
Département de Médecine Dentaire



MEMOIRE DE FIN D'ETUDE EN VUE DE L'OBTENTION DU DIPLOME DE DOCTEUR EN MEDECINE DENTAIRE
Thème :

L'Evaluation de l'Impact de l'Etat Bucco-Dentaire sur la
Nutrition chez les Patients Atteints de Cancer

Préparé par :

Haricha Omar
Rezzab Hamza
Sidi boutayeb

Aissaoui Charafeddine
Sefrani Seddik
Bensaid Hamza

Dirigé par :

Promoteur
Co-promotrice

Dr Mohamed Aimene MELZI
Dr Hanane AMMAR-BOUDJELLAL

Jury :

Président Pr Abderrazak Bouamara
Examinatrice Dr Oumedour

Année universitaire 2020 - 2021

Remercîment :

*Nos remerciements, A Notre Directeur de Mémoire, le docteur **Mohamed Aimene MELZI** maitre-assistant au service d'oncologie médicale CAC de Blida d'avoir dirigé notre thèse avec beaucoup d'efforts et de patience.*

*Nos remerciements à notre Co-Directrice de Mémoire, le docteur **Hanane AMMAR BOUDJELAL** maitre-assistante, Spécialiste en pathologie bucco-dentaire à Blida, Vous nous avez fait l'honneur d'accepter la direction de ce travail.*

Nous tennant à remercier toutes les personnes qui ont participé, de près ou de loin, à la réalisation de ce mémoire.

Dédicace

Je dédie ce mémoire a :

A ma chère mère Djamaa qui m'a soutenu avec sympathie durant toute ma vie.

A mon cher père Louardi qui m'encouragé surtout dans les mouments difficiles.

A mes frères :Adel ,Yousseuf, Hassane , Halim, Nedjmeddine.

A mes chère sœurs :Salima,Naima,Samira,Soulafa,Khaoula.

Pour ses soutiens moral et leurs conseils précieux tout au long de mes études.

A mon binôme Harricha Omar pour son entente et son constance.

A mes chères amis Boukhteche Tarek et Zelmati Mohammed Pour leurs aides et supports dans les moments difficiles.

A tous ceux que j'aime et ceux qui m'aiment.

Puisse Allah vous donne santé, bonheur, courage et surtout réussite

Aissaoui-Charafeddine

Je dédie ce mémoire à :

A ma très chère mère

Quoi que je fasse ou que je dise, je ne saurai point te remercier comme il se doit. Ton affection me couvre, ta bienveillance me guide et ta présence à mes côtés a toujours été ma source de force pour affronter les différents obstacles.

A mon très cher père

Tu as toujours été à mes côtés pour me soutenir et m'encourager.

Que ce travail traduit ma gratitude et mon affection.

A mes très chers frères et ma belle-sœur Hadjer

Puisse Allah vous donne santé, bonheur, courage et surtout réussite

A mon binôme Aissaoui Charaf eddine pour son entente et son constance.

A tous mes amis et à mon groupe de mémoire.

HARICHA OMAR

Je dédie ce mémoire a :

A ma famille qui m'a toujours soutenu et encouragé durant ces années d'étude. Particulièrement à mon père qui a été mon ombre durant toutes les années des études .tu es le meilleur.

A ma chère mère, ma source de vie, source d'espoir et de force, que dieu lui procure bonne santé et longue vie.

A mes amis a mon groupe de mémoire a mon binome Sefrani Seddik et tous ceux qui ont contribué de près ou de loin pour que ce travail pour qu'il soit possible. Je vous dis merci.

Rezzab Hamza

Je dédie ce modeste travail :

Je dédie ce modeste travail

A mes chers parents pour leur soutien, leur patience, leur encouragement durant mon parcours scolaire.

A mes sœurs et mon frère AMINE à ma famille et Ceux qui partagé avec moi tous les moment d'émotion lors de la réalisation de ce travail. Ils m'ont chaleureusement supporté et encouragé tout au long de mon parcours.

A mon frère ALEM AHMED et tous mes amis à qui m'ont toujours encouragé, et à qui je souhaite plus de succès.

A mon groupe de mémoire à mon binôme Rezzab Hamza.

A tous ceux que j'aime.

SFRANI SEDDIK

Liste des abréviations

3D	3 dimensions
5FU	5-fluorouracile
AAOMS	l'American Association of Oral and Maxillo-facial Surgeons
AcMo	Anticorps monoclonaux
ADN	Acide Désoxyribonucléique
ALD	Affection de Longue Durée
ALK	Anaplastic lymphoma kinase
ARN	Acide Ribonucléique.
BRAF	v-RAF murine sarcoma viral oncogene homolog B1
BRCA	BReast CAncer gene 1 et 2
CBPNC	Cancer Bronchique Non à Petites Cellules
CCNU	Chloroéthyl Cyclohexyl Nitroso-Urée
CDK4	Cyclin-Dependent kinase 4
CLAN	Comité de Liaison en Alimentation et Nutrition
CRLCC	des Centres Régionaux de Lutte Contre le Cancer
CRP	Protéine C-Réactive
EBV	Virus d'Epstein-Barr
ECG	Electrocardiogramme
EFR	Epreuve Fonctionnelle Respiratoire
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
FAD	Flavine Adénine Di-nucléotide
FMN	Flavine Mono-Nucléotide
FSH	Hormone Folliculo-Stimulante
G1	Gap1= intervalle, préparation de la duplication du génome
G2	Gap2= phase, préparation de la division cellulaire
GGT	Gamma-glutamyl transférase
GnRH	Gonadotropin-Releasing Hormone = gonadolibérine
GUN	Gingivites ulcéro-nécrotique
GY	Grays=
HBV	Hepatitis B virus
HCG	Human chorionic gonadotropin, hormone chorionique gonadotrope humaine
BCNU	Bis-Chloroéthyl-Nitroso-Urée
HER2	Human Epidermal Receptor 2
HIV	Human Immunodeficiency Virus

HPV	Human papilloma virus
IFN- γ	Interféron γ
IgA	Immunoglobuline A
IL-1	Interleukine 1
IL-6	Interleukine 6
IMC	Indice de Masse Corporelle
IRM	l'imagerie par résonance magnétique
LH	Hormone Lutéinisante
LH-RH	Luteinizing Hormone Releasing Hormone
LMF	Lipid Mobilisation Factor
M	Mitosis= division cellulaire
MB	La maladie de Behçet
MEK	Mitogen-activated Extracellular signal regulated Kinase
MNA	Mini Nutritional Assessment
mTOR	mechanistic of rapamycin = cible de la rapamycine chez les mammifères
NAD	Nicotinamide Adénine Di-nucléotide
NADP	Nicotinamide Adénine Di-nucléotide Phosphate
NCI-CTCAE	National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events
NK	Cellules Naturel killer
O ₂	Oxygène
OMS	l'Organisation Mondiale de la Santé
OPR	Ostéite Post-Radique
ORL	Oto-Rhino-Laryngologie
PAL	Phosphatases Alcalines
PDP	Perte De Poids
PH	Potentiel Hydrogene
PICC line	Peripherally inserted central catheter line, cathéter central à abord périphérique
PIF	Proteolysis-inducing factor
PLP	Pyridoxal-5-Phosphate
PMP	Pyridoxamine-5-Phosphate
PNP	Pyridoxine-5-Phosphate
PS	Performance Status
S	Synthesis phase= duplication du génome
SERD	Selective Estrogen Receptor Down regulator
SERM	Selective Estrogen Receptor Modulator
SFNEP	la Société Francophone Nutrition Clinique et Métabolisme

SIDA	Syndrome d'immunodéficience Acquise
TBI	Total Body Irradiation =Irradiation corporelle totale
TDP	Thiamine Double Phosphate
TEP	Tomographie par émission de positrons
THFA	Acide Tétra-Hydro-Folique
TK	Tyrosine kinase
TNF- α	Tumor Necrosis Factor α
UV	Ultraviolet
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
VZV	Virus herpétique Varicelle et Zona

Liste des figures

Figure 1: Représentation schématique des différentes étapes de la cancérogenèse.....	25
Figure 2 : Étapes de l'évolution d'un cancer d'origine épithéliale.....	26
Figure 3 : progression tumorale.....	26
Figure 4 : Dissémination des cellules tumorales.....	27
Figure 5 : Traitement d'un cancer : plusieurs modalités thérapeutiques.....	28
Figure 6 : les domaines de la chirurgie des cancers.....	29
Figure 7 : Phases successives d'action des radiations ionisantes.....	30
Schéma 8 : sites d'action des principaux traitements de chimiothérapie.....	39
Figure 9 : les récepteurs membranaires.....	42
Figure 10 : les trois d'action possible de la thérapie ciblée.....	42
Figure 11 : Cible des anticancéreux.....	44
Figure 12 : les mécanismes d'action de l'hormonothérapie.....	46
Figure 13 : mucite chimio-induite, A : sur le voile du palais, B : sur la lèvre inf.....	50
Figure 14 : mucite grade 4.....	51
Figure 15 : mucite radio induite.....	51
Figure 16 : mucite induite par thérapie ciblée.....	52
Figure 17 : stomatite induite par ibrutinib.....	53
Figure 18 : langue géographique chez un patient traité par bevacizumab.....	53
Figure 19 : sécheresse buccale (xérostomie).....	54
Figure 20 : Conséquences de la sécheresse buccale. (Hypersensibilités dentaires et érosions dentaires).....	55
Figure 21 : trismus post-radique. (Fibrose musculaire) A et B.....	56
Figure 22 : les caries post-radiques.....	56
Figure 23 : ostéo-radionécrose.....	57
Figure 24 : Patient présentant une nécrose surinfectée en zone édentée au maxillaire.....	58
Figure 25 : ostéo-chimio-nécrose induit par thérapie ciblée. A et B.....	60
Figure 26 : carie active au niveau des sillons.....	61
Figure 27 : parodontite agressive A et B : au niveau secteur incisivo-canin.....	62
Figure 28 : la ligne blanche.....	63
Figure 29 : Les grains de Fordyce.....	63
Figure 30 : Leucoedème.....	64
Figure 31 : tics de mordillements de la joue(A), et des lèvres(B).....	64
Figure 32 : le muguet.....	65
Figure 33 : langue géographique.....	66

Figure 34 : Langue villeuse noire.....	67
Figure 35 : leucoplasie jugale(A) et gingivale(B) d'origine tabagique.....	67
Figure 36 : lichen plan.....	69
Figure 37 : Apthose mineure.....	69
Figure 38 : Aphte géant au niveau de la joue (A) et Aphtose miliaire (B).....	72
Figure 39 : melanome malin buccale.....	72
Figure 40 : le naevus d'Ota.....	73
Figure 41 : les tatouages muqueux.....	76
Figure 42 : érythème polymorphe buccale.....	76
Figure 43 : l'angine bulleuse hémorragique.....	77
Figure 44 : pemphigus vulgaire buccal.....	78
Figure 45 : le zona buccal.....	102
Figure 46 : (A) Les gants purifiés en latex, (B) Abaisse langue, (C) La Balance mécanique avec Toise.....	108
Figure 47 : Répartition des patients selon l'âge.....	110
Figure 48 : Répartition des patients selon le sexe.....	111
Figure 49 : Répartition des patients selon leurs antécédents.....	112
Figure 50 : Répartition des patients selon la tumeur primitive.....	115
Figure 51: Répartition des patients selon leurs indices de Performance.....	116
Figure 52 : Répartition des patients selon leurs habitudes toxiques.....	117
Figure 53 : Répartition selon L'état nutritionnel des patients (A partir de l'IMC).....	118
Figure 54 : Répartition selon : (A) la dysphagie, (B) la prise des compléments alimentaires.....	119
Figure 55 : Répartition selon l'indice de Mastication(IM).....	120
Figure 56 : Répartition selon l'indice de CAO.....	121
Figure 57 : Répartition selon l'hygiène buccale.....	122
Figure 58 : La relation entre IMC et IM chez les femmes.....	122
Figure 59 : La relation entre IMC et IM chez les hommes.....	129
Figure 60 : La relation entre IMC et IM.....	129

Liste des tableaux

Tableau 1 : localisation au sein de l'organisme présentation générale des quatre tissus fondamentaux, fonction et exemple de.....	22
Tableau 2 : schéma récapitulatif tumeur bénignes/malignes.....	23
Tableau 3 : différenciation réactions précoces et réactions tardives.....	37
Tableau 4 : Les différentes molécules de chimiothérapie.....	40
Tableau 5 : Toxicités spécifiques pouvant engager le pronostic vital.....	41
Tableau 6 : Principales molécules des thérapies ciblées.....	50
Tableau 7 : La gravité des mucites selon l'OMS et le NCI-CTCAE V3.....	50
Tableau 8 : Conséquence de la xérostomie.....	70
Tableau 9 : critères diagnostiques de la maladie de Behçet.....	81
Tableau 10 : Classes d'aliments et apports nutritionnels.....	83
Tableau 11 : Propriétés et principales fonctions des glucides.....	85
Tableau 12 : Propriétés et principales fonctions des lipides.....	87
Tableau 13 : Classification des protéines selon leur forme structurale et principales fonctions..	89
Tableau 14 : Propriétés et principales fonctions des vitamines hydrosolubles.....	91
Tableau 15 : Propriétés et principales fonctions des vitamines liposolubles.....	93
Tableau 16 : Outils proposés par le Programme National Nutrition Santé pour le dépistage de la dénutrition.....	109
Tableau 17 : Caractéristiques des patients.....	110
Tableau 18 : Répartition des patients selon le sexe.....	111
Tableau 19 : Répartition des patients selon leurs maladies systémiques.....	113
Tableau 20 : Répartition des patients selon le type de tumeur.....	114
Tableau 21 : Répartition des patients selon leurs indices de performance.....	115
Tableau 22 : Répartition des patients selon leurs habitudes toxiques.....	116
Tableau 23 : Répartition des patients (Homme et Femme) selon L'Indice de masse corporelle..	118
Tableau 24 : Répartition selon la prise des compléments alimentaires.....	119
Tableau 25 : Répartition selon la dysphagie.....	120
Tableau 26 : Répartition des patients selon l'indice de Mastication(IM).....	121
Tableau 27 : Répartition selon l'indice de CAO.....	122
Tableau 28 : Répartition des patients selon l'hygiène buccale.....	122

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION..	18
PARTIE THEORIQUE	20
Chapitre 1 : CANCEROLOGIE	21
1. Généralité sur le cancer :	21
A. Définitions :	22
B. Facteurs de risque des cancers :	23
C. Cancérogenèse :	24
2. Les différents types des cancers :.....	27
3. Traitement des cancers (les antinéoplasiques) :	28
1) Traitement locale :.....	28
2) Traitements générale/systémique : (traitements médicaux des cancers)	37
Chapitre 2 : Les effets secondaires des traitements	50
Antinéoplasiques sur la cavité buccale	50
1. les effets au niveau des muqueuses buccales	50
1.1 Mucites	50
1.2 La xérostomie :.....	54
2. les effets tardifs au niveau des tissus conjonctifs et les parenchymes glandulaires :	56
2.1 La fibrose musculaire et cutanée :.....	56
2.2 L'odontoradionécrose :	57
2.3 La xérostomie chronique :	57
2.4 L'ostéo-radionécrose :	57
2.5 Ostéo-chimio-nécroses :	58
Chapitre 3 : Les évènements buccaux	60
1. les lésions émail-dentino-pulpaire : (lésions carieuses)	60
2. les maladies parodontales	61
2.1 Les Classes Anatomiques	61
2.2 Classification par de l'Académie Américaine Parodontologie en 1999	61

3. les lésions blanches :	62
1. A. Lésions blanches non kératosiques	63
1. B/ Lésions blanches kératosiques	67
4. Aphtes et ulcérations buccales	69
4.1 Aphtes buccales :	69
4.2 Ulcérations buccales :	71
5. Les lésions pigmentées	72
5.1 Lésion pigmentée unique	72
5.2 Les lésions pigmentées multiples et diffuses	74
6. les lésions érythémateuses	75
7 Les lésions bulleuses et les lésions vésiculeuses	76
7.1 Les lésions bulleuses	76
7.2 Les lésions vésiculeuses	78
Chapitre 4 : NUTRITIONS ET DENUTRITIONS	81
1. Nutrition :	81
1.1 Généralités sur l'aliment :	81
1.2 Généralités sur les nutriments :	82
2. Dénutrition :	92
2.1 Définitions :	92
2.2 Diagnostic :	93
2.3 Physiopathologie de la dénutrition	95
2.3 Conséquences de la dénutrition	96
PARTIE PRATIQUE.....	100
Introduction	101
MATÉRIELS ET MÉTHODES	101
1. Cadre de l'étude :	101
2. Lieu de l'étude	101
3. Période d'étude	101
4. Type D'étude	101
5. Population à étudier	101
5.1 Les critères d'inclusion	101

5.2 les critères d'exclusion	102
6. Déroulement de l'étude	102
1/ phase d'inclusion :	102
2/ phase d'examen :	102
3/ phase d'analyse :	103
7. Objectifs :	103
a. Objectif principal.....	103
b. Objectifs secondaires	103
8. Les variables d'étude :	103
9. Examen de la cavité buccale	106
10. Exploitation des données	106
RESULTATS ET DISCUSSION	107
RESULTATS.....	108
1. Population d'étude	108
2. Caractéristiques des patients	108
2.1 Age	108
2.2 Sexe	110
2.3. Antécédents médicaux	110
2.4. La tumeur primitive.....	112
2.5. l'indice de performance	114
2.6. Habitudes toxiques	115
3. L'état Nutritionnel des patients.....	116
3.1. L'Indice de masse corporelle (IMC)	116
3.2. prise des compléments alimentaires	117
3.3. la dysphagie.	117
4. L'état Bucco-Dentaire des patients	119
4.1. l'indice de Mastication(IM)	119
4.3. Hygiène Buccales	120
5. Relation de l'Etat bucco-dentaire et Etat nutritionnel	121
5.1. Relation entre l'Indice de Masse Corporel et Indice de Mastication.....	121
DISCUSSION.....	124

1. Les points forts de notre étude :	124
2. Les limites et les points faibles de notre étude	125
Conclusion	125
Annexe	126
Bibliographie	130

INTRODUCTION

Dans le monde D'après l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), avec plus de 6 millions de morts en 2000, le cancer représentait 12% des 56 millions de morts toutes causes confondues. L'incidence, c'est-à-dire le nombre de nouveaux cas par an, était alors estimé à 10 millions de cas. L'OMS prévoit une augmentation d'environ 50% de cette incidence entre les années 2000 et 2020. Ce scénario peut s'expliquer par l'accroissement de la population, son vieillissement et l'augmentation du risque lié aux modifications des habitudes de vie. En 2008, plus de 25 millions de personnes étaient atteintes de cancer dans le monde.

Au cours de la pathologie néoplasique, la dénutrition est d'autant plus fréquente que le stade est évolué.

Donc, La nutrition est la science qui étudie la transformation et l'utilisation des aliments par l'organisme.

Perte de poids est fréquente chez les patients atteints d'une pathologie cancéreuse. En effet, selon le type de cancer, entre 40 et 80% des patients sont dénutris voire cachectiques.

Chez les enfants et les adolescents, l'alimentation hypercalorique (trop riche en glucides et en certains en lipides) néfastes sont responsables de deux pathologies principales: la maladie carieuse et l'obésité. Leur prévention est primordiale et doit concerner l'ensemble des professionnels de santé.

L'alimentation a une grande influence sur la santé bucco-dentaire. Une alimentation déséquilibrée peut provoquer des pathologies dentaires et parodontales.

Chez les patients cancéreux traités par des traitements antinéoplasiques ses cavité buccale sont confrontées à un environnement complexe, en équilibre précaire, elles sont soumise à des agressions potentiellement pathogènes qui peuvent se traduire par l'apparition des lésions carieuses et des lésions de la muqueuse buccale en raison des modifications qui se produisent dans la cavité buccale en permanence : variations du débit salivaire, modification du pH buccal, plaque dentaire... etc.

On savoir que précédemment L'alimentation a une grande influence sur la santé bucco-dentaire, donc Quelle est l'influence de l'état bucco-dentaire sur la nutrition chez les patients cancéreux ?

Dont cette thèse on va évaluer l'impact de l'état bucco-dentaire sur la nutrition chez les patients atteints de cancer.

Cette thèse divisée en deux parties :

Partie théorique : nous ferons tout d'abord un rappel sur la cancérologie et traitements antinéoplasiques et ses effets secondaires sur la cavité buccale. Puis Nous étudierons les

évènements buccaux, ses étiologies et ses localisations dans la cavité buccale et ses processus de développement. Puis nous parlons sur la nutrition et dénutrition.

Et **partie pratique** : nous avons fait collectes des informations des patients sur les fiches techniques au niveau de service d'oncologie de BLIDA et nous les transformons en données numérique (statistique).

PARTIE THEORIQUE

Chapitre 1 : CANCEROLOGIE

1. Généralité sur le cancer :

Le cancer est une cause majeure de morbidité et mortalité. Pour la planète prise dans son ensemble, il a été responsable en 2012 de 14 millions de nouveaux cas (ou cas incidents) et de 8 millions de décès.

La cellule est l'unité de base de la vie. Il en existe dans le corps plus de deux cents types différents. Toutes ont un rôle précis : cellules musculaires, nerveuses, osseuses, etc...contenues dans les tissus de nos différents organes :(tableau1)

- Tissu épithélial (muqueuses, épiderme, glandes)
- Tissu conjonctif (tissu de soutien: graisse, os, cartilage)
- Tissu nerveux (périphérique, central)
- Tissu musculaire (squelettique, myocardique, lisse)

Tableau 1 : présentation générale des quatre tissus fondamentaux, fonction et exemple de localisation au sein de l'organisme.

Tissus fondamentaux	Fonction	Exemple dans l'organisme
Tissu épithélial	Protège la surface de l'organisme Tapisse les cavités corporelles Transport, réabsorption, sécrétion, excrétion de substances	Epiderme Muqueuses Glandes
Tissu conjonctif et de soutien	Mise en contact des structures de l'organisme, statique de l'organisme, stockage de substances, processus de transport	Cartilage, os, ligaments, tendons, tissu adipeux, sang
Tissu musculaire	Mouvements du corps et des organes Thermogénèse	Muscles squelettiques, cœur, parois vasculaires, organe creux
Tissu nerveux	Recueil, traitement, stockage et envoi des informations, commandes des fonctions de l'organisme	Cerveau,moelle spinale,nerfs,périphériques, organes des sens

A. Définitions :

✚ Le cancer :

- ✓ Terme générale appliqué à un groupe des maladies qui peuvent toucher n'importe quelle partie de l'organisme. l'une de ses caractéristiques est la prolifération rapide de cellules anormales qui peuvent essaimer dans d'autres organes, formant ce qu'on appelle des métastases. (OMS)
- ✓ Le cancer est **une tumeur maligne** se caractérisant par la multiplication anarchique de cellules cancéreuses au sein d'un tissu ou d'un organe et qui par dissémination finissent par envahir les tissus et organes sains voisins où elles forment des métastases. C'est une pathologie complexe dont l'incidence au niveau mondial ne cesse d'augmenter.
- ✓ Perte de contrôle accidentelle de la régulation normale des cellules.
- ✓ Prolifération anarchique par échappement aux mécanismes normaux de différenciation et de régulation de leur multiplication, Le plus souvent liée au vieillissement des cellules et de l'organisme.
- ✓ Capacité de ces cellules d'envahir les tissus normaux avoisinant en le détruisant
- ✓ Capacité de migration à distance pour former des métastases

✚ **La cellule cancéreuse** : est une cellule qui s'est modifiée. Habituellement, ces modifications sont réparées par l'organisme. Toutefois, lorsque la cellule devient cancéreuse, elle perd ses capacités de réparation. Elle se met alors à se multiplier et finit par former une masse qu'on appelle tumeur maligne.

✚ La tumeur : « néoplasme » ou « néoplasie »

Latin : tumor, tumerer « enfler », désigne actuellement 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. Elle résulte d'un déséquilibre entre la mort des cellules et leur renouvellement Elle échappe aux systèmes de régulation contrôlant la division des cellules.

Le tissu tumoral est constitué :

- Des cellules tumorales = cellules prolifératives anormales
- D'un tissu de soutien (=stroma) fait de cellules et de substance extracellulaire dans laquelle passe la vascularisation tumorale. Les cellules du stroma ne présentent pas les anomalies génétiques des cellules tumorales.

La tumeur peut être maligne ou bénigne: (tableau2)

-Tumeur bénigne: tumeur non cancéreuse = masse qui se développe lentement au niveau du tissu et qui ne se propage pas à d'autres organes.

-Tumeur maligne: cancer = masse qui se développe rapidement, acquiert une autonomie biologique et se développe hors de tout contrôle et entraînant des symptômes anormaux.

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

Tableau 2 : schéma récapitulatif tumeur bénignes/malignes

B. Facteurs de risque des cancers :

Un facteur de risque est tout attribut, caractéristique ou exposition d'un sujet qui augmente la probabilité de développer une maladie ou de souffrir d'un traumatisme. Le principal facteur de risque de développer un cancer est l'âge!

Les facteurs de risque sont liés à :

- **Des comportements individuels :**

- indice élevé de masse corporelle.
- faible consommation de fruits et légumes.
- manque d'exercice physique.
- le tabagisme est le facteur de risque le plus important du cancer. il est responsable d'environ

22% du total des décès dus au cancer (OMS ,2015).

- consommation d'alcool.

- **Des risques professionnels :**

- poussières
- exposition prolongée aux produits chimiques et toxiques : amiante, radon, arsenic, cobalt, chrome.

- **L'environnement :** pollution.

C. Cancérogénèse :

La cancérogénèse est l'ensemble des processus biologiques qui conduisent à la naissance d'un cancer (= tumeur maligne causée par un déséquilibre des mécanismes de croissance et de multiplication cellulaire et caractérisée par des anomalies nucléaires avec des mitoses fréquentes et anarchiques.)

Le cancer résulte de la multiplication de cellules qui :

1. **échappent** aux mécanismes régulant l'homéostasie tissulaire (prolifération, survie et différenciation cellulaire) et
2. **acquièrent** les capacités d'envahir les tissus avoisinants (envahissement locorégional) et à distance (métastases).

Le développement du cancer se déroule sur une période de temps qui peut être assez longue (plusieurs années à plusieurs dizaines d'années). Cependant, le développement et l'évolution clinique sont très variables selon le type de cancer (en fonction de l'organe d'origine, du type histologique et des caractéristiques phénotypiques de la tumeur) : celle-ci peut être très agressive ou au contraire, plutôt indolente.

➤ Étapes de la cancérogénèse

La cancérogénèse est un processus multi-étapes.

L'étude de modèles expérimentaux, cellulaires et animaux, a permis de définir trois étapes clés dans le développement d'un cancer :

- **L'initiation**: lésion rapide, irréversible et transmissible de l'ADN, induite par un facteur carcinogène (facteur physique : radiations UV, radiations ionisantes ; facteur chimique : hydrocarbures aromatiques polycycliques, métaux lourds, amines aromatiques... ; facteur viral : infection par HBV, EBV, HPV...).
- **La promotion**: exposition prolongée, répétée ou continue à une substance qui entretient et stabilise la lésion initiée (stimuli mitogènes : cytokines, facteurs de croissance, hormones...). Elle aboutit à l'expansion clonale des cellules pré-tumorales.
- **La progression**: caractérisée par l'acquisition des capacités de prolifération/survie cellulaire, la perte de la différenciation, l'acquisition des capacités d'invasion locale et de dissémination à distance (formation de métastases). (figure 1)

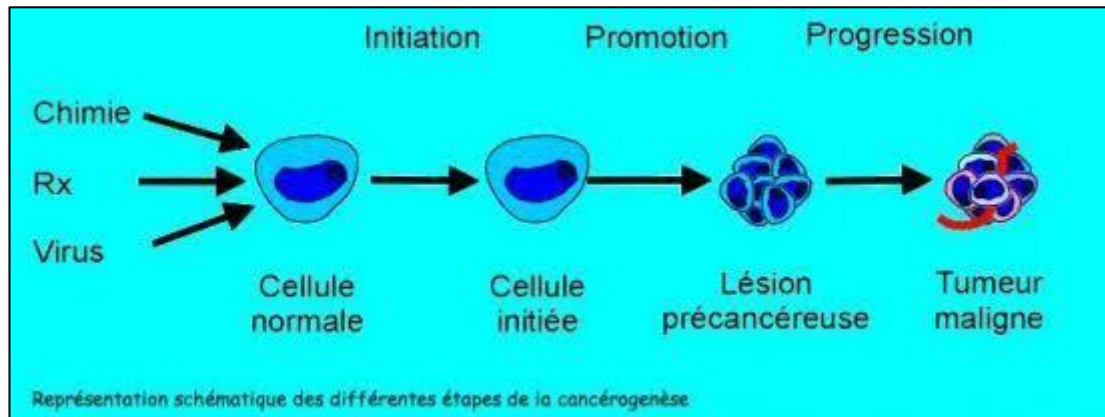


Figure 1: Représentation schématique des différentes étapes de la cancérogenèse

➤ Étapes de l'évolution d'un cancer d'origine épithéliale

L'étude de modèles expérimentaux et l'analyse histologique des lésions pré-tumorales a permis d'identifier plusieurs étapes histologiques dans le développement de cancers à partir des épithéliums (de revêtement ou glandulaires) : (figure 2 et 3)

○ **La dysplasie** (néoplasie intra-épithéliale) :

- ✓ caractérisée par des anomalies de la prolifération et de la différenciation cellulaire ;
- ✓ mise en évidence par des anomalies architecturales tissulaires et des anomalies cytologiques (mitoses, anomalies nucléaires...)
- ✓ secondaire à un état inflammatoire chronique (ex : gastrite, reflux gastro-œsophagien), une infection virale (ex : infection à papillomavirus), une exposition à des substances carcinogènes (tabagisme)
- ✓ définie par sa sévérité : bas grade ou haut grade (parfois trois catégories : légère / modérée / sévère). La dysplasie ou néoplasie intra-épithéliale sévère / de haut grade est équivalente au **carcinome in situ**

- ✓ évolutions possibles : régression, stabilité, évolution vers un carcinome **invasif**.

○ **Le carcinome in situ:**

- ✓ caractérisé par des anomalies de la prolifération et de la différenciation cellulaire associées à des anomalies d'organisation des cellules entre elles, sans franchissement de la membrane basale (= sans stroma, ni vascularisation)
- ✓ parfois multifocal (cancérogenèse de champ)
- ✓ évolutions possibles : régression, stabilité, évolution vers un carcinome **invasif**.

○ **Le carcinome invasif :**

- ✓ défini par le franchissement de la membrane basale et un envahissement du tissu conjonctif sous-jacent
- ✓ la croissance tumorale nécessite une néo-angiogenèse

- ✓ la tumeur comporte un composant stroma (vasculaire, mésenchymateux, immunitaire).

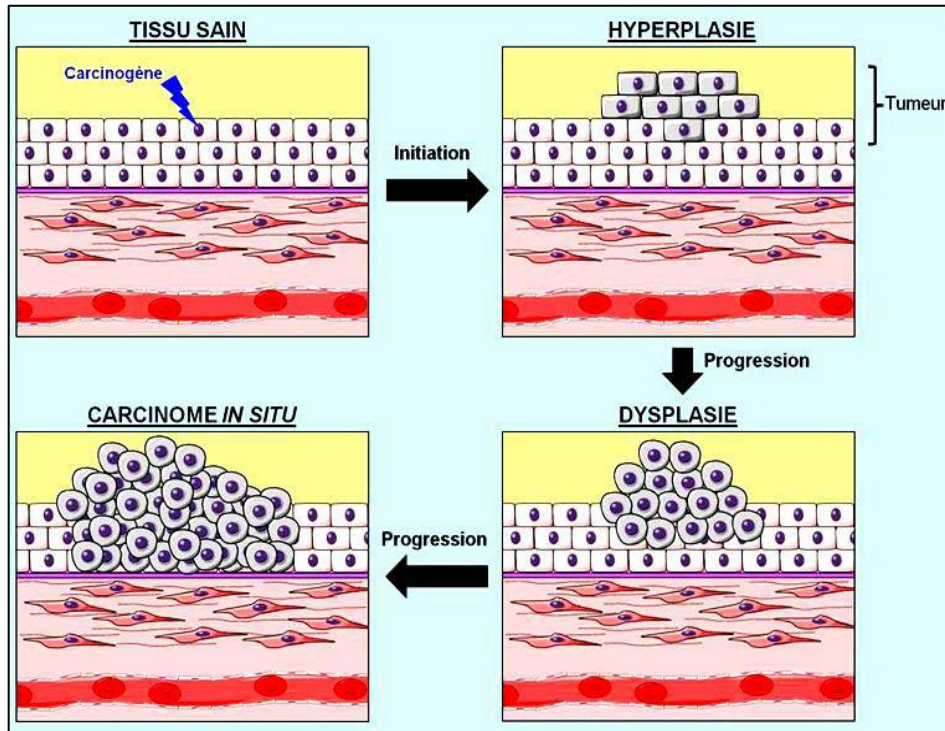


Figure 2 : Étapes de l'évolution d'un cancer d'origine épithéliale

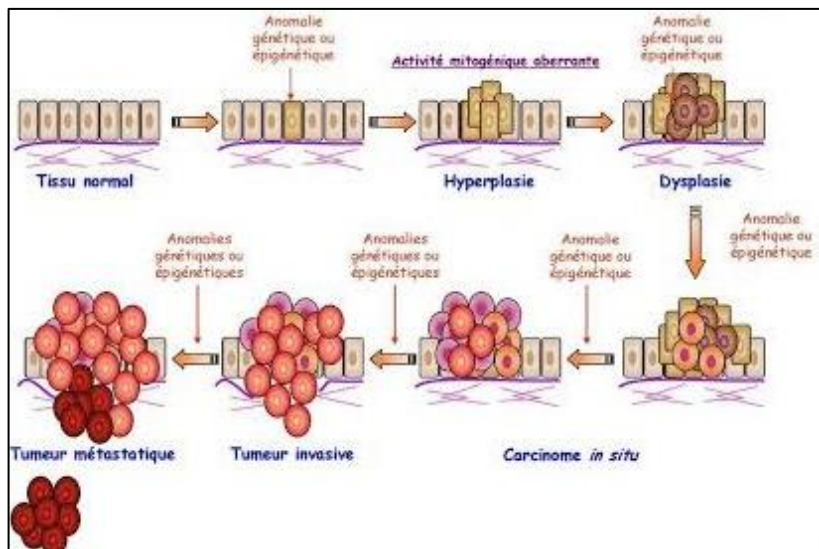


Figure 3 : progression tumorale.

➤ **Dissémination des cellules tumorales**

○ **Invasion locorégionale**

- invasion des tissus adjacents par contiguïté.
- invasion des vaisseaux sanguins et lymphatiques.
- envahissement des gaines nerveuses.

○ **Dissémination et formation de métastases**

- dissémination par voie lymphatique (ganglion sentinelle)
- dissémination par voie sanguine.
- dissémination intra-canaire (voies excrétrices urinaires), intra-cavitaire (péritoine, plèvre, méninges).
- dissémination iatrogène : trajets de ponction. Exemples : mésothéliome, ostéosarcome.

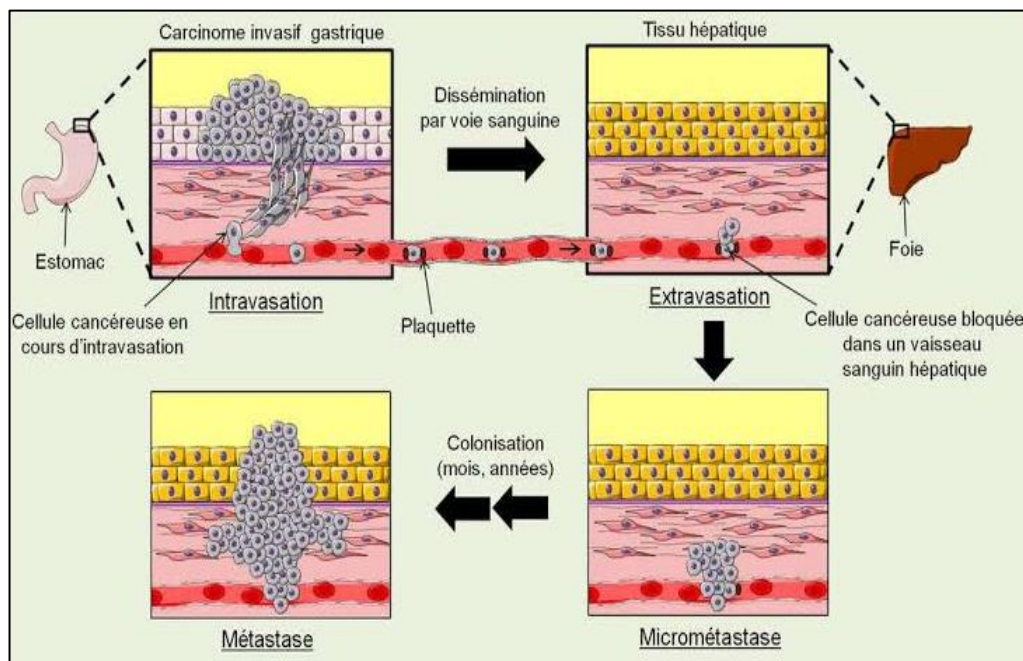


Figure 4 : Dissémination des cellules tumorales

➤ **Lésion pré-tumorale et pathologie prédisposant**

- **Pathologie prédisposant :** pathologie associée à un risque accru de développer une lésion cancéreuse (endo-brachy-œsophage, pathologie inflammatoire telle que maladie inflammatoire chronique intestinale, hémochromatose...)
- **Lésion précancéreuse :** lésion histologique associée à un risque élevé de survenue de cancer (hyperplasie atypique, dysplasie, polype adénomateux colorectal...).

2. Les différents types des cancers :

Il existe un certain nombre de cancers différents, ayant chacun leurs propres symptômes et pouvant toucher diverses parties du corps. On distingue deux types de cancers :

○ **Les cancers dits «solides»**

Ils peuvent se développer dans n'importe quel tissu et sont les plus fréquents, ils représentent 90% des cancers humains. On distingue 2 types de cancers« solides » :

- Les carcinomes issus de cellules épithéliales (peau, muqueuses et glandes).

Exemples: cancers du sein, des poumons, de la prostate, de l'intestin ...

- Les sarcomes, moins fréquents, issus de cellules des tissus conjonctifs.

Exemples: cancers de l'os, du cartilage ...

○ **Les cancers dits «liquides»**

On distingue 2 types de cancers liquides dits cancers sanguins ou hémopathies malignes :

- Les leucémies ou cancers du sang et de la moelle osseuse, liées à la multiplication anarchique des précurseurs de cellules sanguines au niveau médullaire avec envahissement du sang périphérique.
- Les lymphomes ou cancers du système lymphatique : ils se développent au dépend des lymphocytes et prennent naissance dans un organisme lymphoïde secondaire. On distingue les lymphomes hodgkinien et des lymphomes non hodgkinien.

3. Traitement des cancers (les antinéoplasiques) :

Le traitement d'un cancer peut faire appel à plusieurs modalités thérapeutiques, isolément, simultanément ou successivement (Figure 5). La décision thérapeutique ne peut donc reposer que sur une concertation multidisciplinaire. Les traitements du cancer ont pour but de :

- guérir le patient
- réduire le risque de récurrence
- augmenter la durée de vie
- améliorer la qualité de vie.

Le choix du ou des traitements dépend :

- Du type de cancer
- De la localisation
- De l'état général du patient.

Il peut avoir une action :

- ✓ Générale/systémique : chimiothérapie, immunothérapie, hormonothérapie, thérapie ciblée.
- ✓ Locale : chirurgie, radiothérapie, curiethérapie.

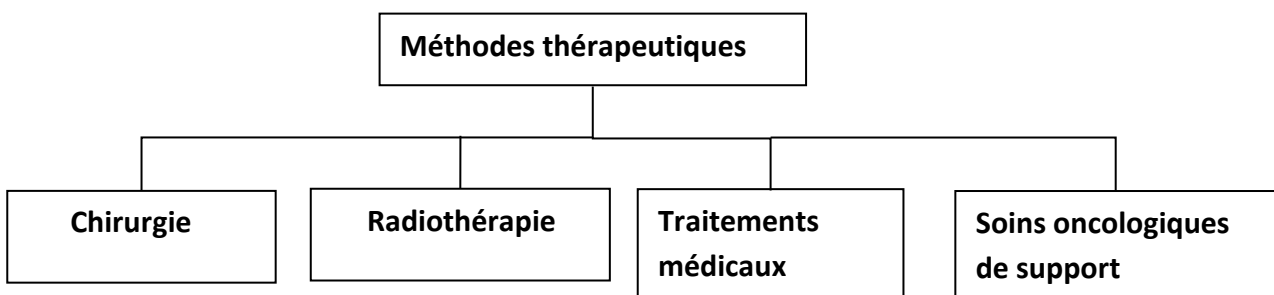


Figure 5 : Traitement d'un cancer : plusieurs modalités thérapeutiques

1) Traitement locale :

1.1 La chirurgie des cancers :

La chirurgie est le traitement de première intention. Il est proposé à chaque fois que cela est possible. L'intervention chirurgicale comprend l'ablation de la tumeur et l'exérèse d'une marge saine.

Différents types de chirurgie : (figure 6)

- **Chirurgie prophylactique** : traitement préventif qui consiste à retirer un tissu ou un organe qui ne contient pas de cellule cancéreuse au moment de l'intervention mais qui risque de devenir cancéreuse. Exemple : **Mastectomies** et **ovariectomies prophylactiques** chez des patientes jeunes porteuses **d'une mutation BRCA1 ou 2**.
- **Chirurgie diagnostique** : geste réalisé dans le cadre d'une biopsie en vue d'une analyse anatomopathologique afin de confirmer le diagnostic, d'identifier le type de cancer et de déterminer le stade de la maladie. Exemples : – **Biopsie du col utérin** sous colposcopie.
– **Castration** par voie inguinale pour le diagnostic de **cancer du testicule**.
- **Chirurgie curative** : traitement proposé dans le cadre d'une tumeur localisée. Il comprend l'exérèse de la tumeur et des ganglions avec une marge de sécurité.
- **Chirurgie réparatrice** : geste réalisé suite à une chirurgie curative, permettant de reconstruire l'apparence physique et/ou fonctionnelle d'un organe. Exemple : **Le grêle radique**, consécutif à une irradiation abdominale peut se manifester par **une nécrose muqueuse sténosante limitée**, en général en regard d'une bride adhérentielle. Il peut se manifester par des troubles de l'absorption et des troubles du transit par fibrose d'une longue portion du grêle. La chirurgie réalise la résection de tout le segment pathologique et s'assure d'une suture en zone saine.
- **Chirurgie palliative** : traitement ayant pour objectif de soulager l'inconfort et les douleurs provoquées par la maladie cancéreuse ou les traitements. Exemple : **Trachéotomie** pour un cancer du larynx ou un cancer du pharynx propagé au larynx.

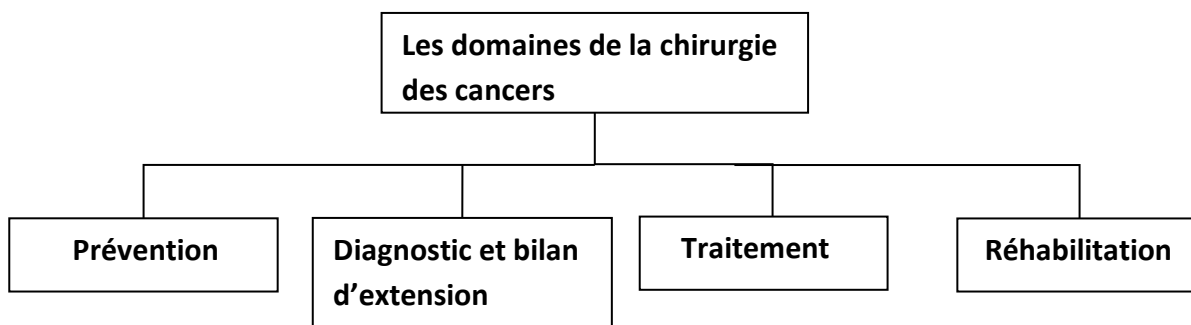


Figure 6 : les domaines de la chirurgie des cancers

1.2 La Radiothérapie oncologique :

C'est en 1895 que W.-C. Roentgen découvre les rayons X, mais ce n'est que vers les années 1920-1930 que la radiothérapie, en tant que discipline de traitement anticancéreux, va réellement se structurer. **La radiothérapie est l'un des trois traitements majeurs** du cancer, aux côtés de **la chirurgie** et de **la chimiothérapie**. La radiothérapie consiste à utiliser des rayonnements ionisants pour détruire les cellules cancéreuses. Les rayonnements dits ionisants, délivrés à une certaine dose (mesurée en **Grays, Gy** : est l'unité de dose en radiothérapie, Il s'agit d'une unité de dose absorbée, correspondant à une absorption d'énergie d'1 joule par Kg (1 Gy = 1 J.Kg-1.)) endommagent l'ADN des cellules cancéreuses, les empêchant de se multiplier et entraînant leur disparition. La radiothérapie est un traitement très efficace, réalisé soit à visée curative, pour guérir, soit à visée palliative pour soulager quand il n'y a plus espoir de guérison, soit à visée symptomatique, pour supprimer un symptôme. Elle a une place essentielle dans l'arsenal thérapeutique du cancer.

a) Mécanismes d'action des radiations ionisantes : On distingue 4 phases successives (physique, chimique, cellulaire, tissulaire) (Figure 7).

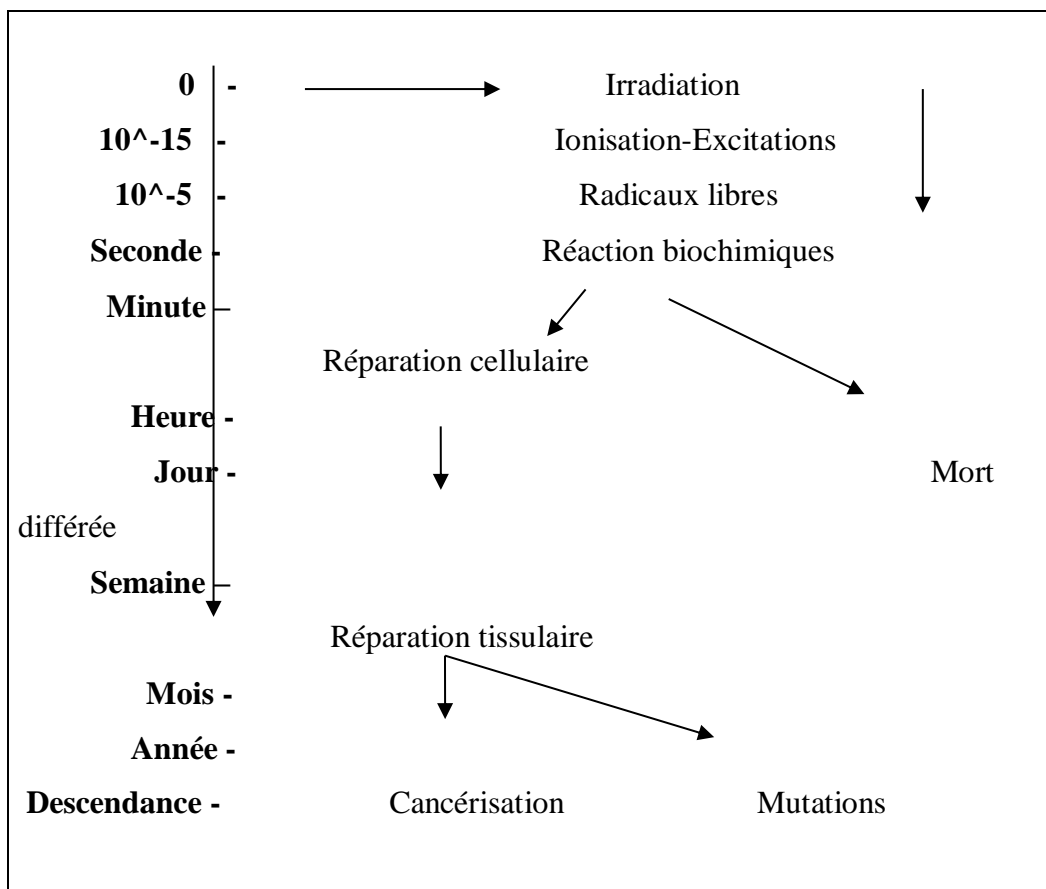


Figure 7 : Phases successives d'action des radiations ionisantes

- **La phase physique** : Elle correspond aux évènements physiques initiaux (ionisations, excitations) déclenchés par l'interaction des rayonnements avec les atomes des molécules cellulaires. Ces évènements se produisent avec une extrême rapidité (de l'ordre de 10^{-15} à 10^{-16} seconde)
- **La phase chimique**: Elle correspond aux réactions chimiques consécutives aux réarrangements moléculaires produits lors de la phase physique. Cette phase se situe de 10^{-5} à 1 seconde après l'irradiation. Ces réactions chimiques vont conduire à la rupture de liaisons de covalence et donc à des scissions au sein des molécules.
- **La phase cellulaire**: Elle se déroule dans les heures suivant l'irradiation. Les lésions cellulaires sont la conséquence principale des lésions de l'ADN nucléaire. Elles dépendent des capacités et des modalités de réparation de l'ADN lésé.
- **La phase tissulaire**: C'est la conséquence des lésions cellulaires au niveau des tissus ou organes. Elle s'étale de plusieurs jours à plusieurs années après l'irradiation.

b) Facteurs influençant l'effet des radiations :

- **La radiosensibilité intrinsèque**: est la capacité qu'a une cellule de réparer ou non les radiolésions, ce qui la rend radiosensible (si elle ne répare pas les radiolésions), ou radio-résistante (si elle répare les radiolésions).
- **Le cycle cellulaire**: la radiosensibilité est maximale durant les phases G2 et M et minimale en phase S. L'irradiation provoque un ralentissement de la synthèse de l'ADN, donc un allongement de la phase S, et un blocage temporaire des cellules en G2, avec un retard à la mitose et une synchronisation cellulaire.
- **L'effet oxygène**: la présence d'oxygène est indispensable à l'action biologique des radiations ionisantes. Des radicaux libres à durée de vie très courte (10^{-5} s) sont formés par les particules chargées traversant la matière. Ils provoquent, en présence d'O₂, la formation de peroxydes responsables de lésions de l'ADN (cassures). L'efficacité de ce processus est maximale si l'oxygène est présent au moment de l'irradiation. En l'absence d'oxygène (hypoxie), les cellules sont moins sensibles aux radiations. La dose nécessaire pour détruire une cellule en hypoxie est 2,5 à 3 fois plus importante que celle nécessaire pour détruire la même cellule bien oxygénée.
- **Le facteur temps**: le fractionnement et l'étalement régissent le déroulement d'une irradiation.

Le fractionnement est le nombre de fractions (ou de séances) d'une irradiation. Il définit également l'intervalle de temps entre deux fractions. Il est possible de modifier l'efficacité biologique d'une irradiation en agissant sur les composants des facteurs temps. Le fractionnement conventionnel délivre une fraction par jour de 2 Gy qui permet la restauration de l'ADN des cellules normales.

L'étalement est la durée totale du traitement. En réduisant l'étalement (accélération), on dépasse la prolifération des cellules tumorales permettant une destruction plus importante.

Un allongement du temps de traitement (pro-traction) est utilisé dans le cadre de traitements palliatifs dits en« **split-course** ».

– **L'effet dose**: In vitro, les cellules tumorales ne sont pas entourées de tissu sain, et de très fortes doses d'irradiation permettent d'obtenir 100 % de stérilisation. En clinique, l'augmentation des doses se heurte à la tolérance des tissus sains, qui est limitée. Néanmoins, il a été montré (cancers bronchiques, ORL, gynécologiques) que l'augmentation de la dose totale d'irradiation, pour une même tumeur, améliore les chances de stérilisation. Cet effet est constamment recherché en clinique pour les tumeurs radio-résistantes.

c) Différents types de radiothérapie :

On distingue deux principaux types d'irradiations :

- **La radiothérapie externe** : Elle consiste à administrer les rayons à travers la peau et les tissus sous-jacents pour délivrer la dose dans la région touchée par la tumeur. afin d'éliminer les cellules cancéreuses.

La radiothérapie externe est dite transcutanée car les rayons traversent la peau pour atteindre la tumeur. Ces rayons sont émis en faisceau ciblé sur la tumeur par une machine appelée : accélérateur linéaire de particules.

Une radiothérapie externe comporte quatre étapes majeures :

- 1-Le repérage de la zone à traiter ou phase de simulation.
- 2-Le calcul de la distribution de la dose (dosimétrie).
- 3-Le traitement proprement dit.
- 4-La surveillance pendant et après le traitement.

Les techniques de radiothérapie externe :

– **La radiothérapie conformationnelle 3D** : la plus utilisée aujourd'hui, Cette technique permet de faire correspondre le plus précisément possible (de conformer) le volume sur lequel vont être dirigés les rayons, au volume de la tumeur. Elle utilise des images en 3D de la tumeur et des organes avoisinants obtenues par scanner, parfois associées à d'autres examens d'imagerie (IRM, TEP...). Des logiciels permettent de simuler virtuellement, toujours en 3D, la forme des faisceaux d'irradiation et la distribution des doses. Cela permet de délivrer des doses efficaces des rayons en limitant l'exposition des tissus sains. La radiothérapie conformationnelle est utilisée pour le traitement à visée **curative** des tumeurs de la prostate, du thorax, de l'abdomen, du pelvis, et de plus en plus pour les cancers ORL et du cerveau.

– **La radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité** : Cette technique consiste à faire varier la forme du faisceau au cours d'une même séance pour s'adapter précisément au volume à traiter, et ce même s'il comporte des « creux » ou des concavités (une tumeur en forme de fer à cheval située autour de la moelle épinière par exemple).

– **La radiothérapie guidée par l'image** : Un dispositif radiologique est intégré à l'accélérateur des particules, ce qui permet de contrôler la position exacte de la zone à traiter d'une séance à l'autre.

– **La radiothérapie asservie à la respiration** : Il s'agit de prendre en compte les mouvements de la respiration pendant l'irradiation du thorax ou du haut de l'abdomen par exemple. Il existe plusieurs solutions : demander au patient, qui visualise sa respiration sur un écran, de la bloquer pendant quelques dizaines de secondes, à un moment précis de son inspiration.

Laisser le patient respirer normalement et n'irradier la tumeur que quand elle se présente devant le faisceau d'irradiation (c'est qu'on appelle aussi le « **gating** », du mot « gate », c'est-à-dire porte en anglais).

Ou encore faire suivre les mouvements de la tumeur par le faisceau d'irradiation lui-même ; on parle de « **tracking** ».

– **La contactothérapie** : Cette technique utilise des tubes à rayons X pour délivrer des rayons de faible énergie très près de la tumeur (tumeur de la peau par exemple).

– **La radiothérapie stéréotaxique** : C'est une technique de haute précision basée sur l'utilisation de microfaisceaux convergents permettant d'irradier à haute dose de très petits volumes. Elle est utilisée pour traiter certaines tumeurs cérébrales par exemple. Cette technique peut être réalisée soit à l'aide d'une machine dédiée (**gamma-knife**), soit avec un accélérateur linéaire muni de cônes cylindriques de diamètre modulable. On parle aussi de **radio-chirurgie**.

– **La tomothérapie** : C'est une technique qui consiste à coupler un scanner et un accélérateur de particules miniaturisé qui tourne autour du patient en « spirale », pendant que la table de radiologie se déplace longitudinalement. L'appareil est aussi capable de faire varier son ouverture au cours de l'irradiation permettant une radiothérapie avec modulation d'intensité.

Le Cyberknife® : C'est un nouveau système de radio-chirurgie qui utilise la robotique pour traiter des tumeurs dans tout le corps. Elle consiste en un petit accélérateur linéaire, tenu par un robot capable de le déplacer dans toutes les directions possibles. Les faisceaux produits par cet appareil sont assez petits, mais ils peuvent être multipliés quasiment à l'infini et varier tous les angles de tir. Cela permet de focaliser la dose d'irradiation en minimisant l'impact sur les tissus sains avoisinants. Cette technique permet de traiter des tumeurs de taille limitée.

La proton-thérapie : Alors que la très grande majorité des appareils de radiothérapie produisent des faisceaux de photons ou d'électrons, cette technique utilise elle un faisceau de protons. Le recours à des protons permet de réduire la dose déposée dans les tissus traversés avant la tumeur, et de ne pas irradier les tissus situés derrière la tumeur. On les utilise pour traiter certaines tumeurs de l'œil et de la base du crâne notamment. L'évaluation d'un autre type de particules, les ions carbone, est par ailleurs en cours.

- o **La radiothérapie interne (curiethérapie) :** Une curiethérapie consiste à mettre en place, de façon temporaire ou permanente, des sources radioactives au contact direct de la zone à traiter.

Ces sources émettent des rayonnements qui détruisent les cellules cancéreuses. La dose de rayonnements décroît très vite au fur et à mesure que l'on s'éloigne de la source radioactive.

La dose est donc très forte au niveau de la zone à traiter et diminue au niveau des tissus sains. Une curiethérapie peut être utilisée pour traiter des cancers du sein, des cancers gynécologiques (vagin, col et corps de l'utérus), La curiethérapie urogénitale (prostate, verge), de la langue, des amygdales, de la peau, des bronches, de ou de l'anus.

Les éléments radioactifs le plus souvent utilisés lors d'une curiethérapie sont l'iridium, le césium ou l'iode. Ces sources peuvent se présenter sous forme de grains, de fils ou de micro-sources en fonction de la nature du radioélément.

Les sources radioactives peuvent être implantées de différentes façons dans le corps :

- soit elles sont insérées dans un applicateur spécial qui est introduit dans une cavité naturelle du corps (comme le vagin ou le col de l'utérus) au contact de la lésion à traiter ; on parle de curiethérapie **endocavitaire**.

- soit elles sont placées dans des aiguilles ou tubes plastiques implantés à l'intérieur même de la tumeur (peau, lèvre, sein, langue, anus, prostate, etc.) ; on parle de curiethérapie **interstitielle**.

d) Principaux effets secondaires :

Elles sont résumées dans le tableau ci-dessous. (Tableau 3)

Organes	Réactions précoces	Réactions tardives
Peau	Épilation Érythème Pigmentation cutanée Radiodermite sèche Radiodermite exsudative Radionécrose cutanée	Atrophie cutanée Sclérose cutané-sous-cutanée Troubles de la pigmentation (hypo ou hyper) Télangiectasies Radionécrose Gêne fonctionnelle Cancers cutanés secondaires
Poumon	Œdème et surinfection (bactérienne,	Fibrose interstitielle Sclérose rétractile +/-

	mycosique ou virale) Signes cliniques : toux, fièvre, dyspnée	surinfection aspergillaire
Encéphale	Œdème Hypertension intracrânienne	Encéphalopathie radique avec : – Somnolence – Troubles cognitifs – Troubles de la mémoire – Hydrocéphalie – Démence – Radionécrose
Moelle épinière	Œdème Signe de Lhermitte Brown-Séquard +/- complet	Myélite radique Brown-Séquard +/- complet
Nerfs	–	Plexite radique avec signes sensitifs et/ou Moteur
Œsophage	Dysphagie Nausées	Dysphagie Hémorragie Ulcération
Cœur	Péricardite aiguë	Troubles du rythme et de la conduction Péricardite constrictive Sténose des artères coronaires
Pancréas	Nausées, vomissements	–

	Diarrhées	
Estomac	Nausées, vomissements	Hémorragie
Foie	Hépatomégalie	Maladie veino-occlusive
Intestin	Diarrhées Météorisme Douleurs	Ulcération Sténose de la paroi Sclérose de la paroi
Rein		Néphropathie radique (HTA, Insuffisance rénale, protéinurie) Insuffisance rénale chronique HTA par sténose de l'artère rénale Hydronéphrose +/- fibrose rétro-péritonéale
Vessie	Cystite	Hématurie Atrophie vésicale
Rectum	Faux besoins Épreintes Ténesmes	Sténose Rectorragies
ORL	Mucite Épidermite	« Larynx radique » (dysphonie, dyspnée) Asialie, Douleurs Jabot, + cf. peau Trismus, Ostéo-radio-nécrose et fracture

Cristallin		Cataracte
-------------------	--	-----------

Tableau 3 : différenciation entre réaction précoce et réaction active**2) Traitements générale/systemique** : (traitements médicaux des cancers)**2.1 La chimiothérapie** :

La chimiothérapie est utilisée pour traiter des cancers depuis les années 1940. Elle s'est beaucoup développée à partir de 1970, grâce à la découverte de nouveaux médicaments. Le terme chimiothérapie désigne les médicaments administrés (par injection dans un site implantable le plus souvent ou dans une veine) dans le traitement des maladies cancéreuses.

Elle utilise des médicaments qui entraînent un arrêt du cycle cellulaire (effet cytostatique) et/ou une mort cellulaire (effet cytotoxique), principalement par apoptose. La chimiothérapie agit sur toutes les cellules cancéreuses, même sur celles qui n'ont pas été détectées par les examens d'imagerie.

L'indication : le médecin propose une chimiothérapie généralement dans trois situations :

- Avant une chirurgie : il s'agit d'une chimiothérapie **néoadjuvante**. Cette chimiothérapie a pour but de diminuer la taille de la tumeur, de faciliter ainsi l'opération et pour objectif de diminuer les risques de récurrence du cancer. La durée d'un traitement de néoadjuvante est variable selon les situations, Elle est en moyenne **de 3 à 5 mois**.
- Après une chirurgie complète de la tumeur : c'est-à-dire lorsque le chirurgien a enlevé toutes les cellules cancéreuses visibles. C'est alors une chimiothérapie **adjuvante**. La chimiothérapie a pour but de diminuer les risques de récurrence locale ou à distance. La durée d'un traitement d'adjuvant est en moyenne **de 5 à 6 mois**.
- Pour traiter des métastases : c'est-à-dire des cellules cancéreuses qui se sont propagées dans d'autres parties du corps. On dit que c'est une chimiothérapie **métastatique**. La durée d'une chimiothérapie métastatique varie **de 3 mois à plus d'un an**.

Mesures à mettre en œuvre avant de débiter une chimiothérapie :

- Demande de prise en charge en Affection de Longue Durée (ALD 30). Ce document est établi par le médecin généraliste.
- Pose d'une voie d'abord veineuse centrale : chambre implantable le plus souvent ; un PICC-line (cathéter central à abord périphérique) est possible si le traitement prévisible est inférieur à 3 mois.
- Bilan des grandes fonctions vitales :
 - bilan nutritionnel avec mesure du poids, albuminémie et pré-albuminémie
 - évaluation cardiaque : ECG, échographie cardiaque (notamment en cas d'utilisation des anthracyclines ++)
 - ionogramme sanguin, créatininémie, bilan hépatique (transaminases, PAL, GGT et bilirubine)
 - épreuve fonctionnelle respiratoire (EFR) en cas de traitement par la bléomycine
 - HCG chez les femmes non ménopausées

–bilan « thrombose » si nécessaire, en fonction des antécédents, de pathologie tumorale et du contexte.

- Consultation fertilité, conservation des gamètes (CECOS) dans un nombre croissant de cas.
- La chimiothérapie est le plus souvent administrée par voie veineuse (certaines molécules se prennent par voie orale). Pour déterminer la dose administrée, il faut calculer la surface corporelle (poids, taille) et avoir la clairance de la créatinine pour certaines molécules (carboplatine notamment).

Principales contre-indications :

- Polynucléaires neutrophiles < 1 G/L, plaquettes < 100 G/L
- Syndrome infectieux.
- Indice d'activité « Performance Status » > 2 (à évaluer selon la réponse attendue à la chimiothérapie et selon la cause de ce classement > 2).
- 1er trimestre de la grossesse ou allaitement.
- Certaines contre-indications sont directement liées au médicament utilisé : par exemple, clairance de la créatinine < 60 ml/mn pour le cisplatine.

Les différentes molécules de chimiothérapie : (les grandes familles) (tableau 4)

La classification des chimiothérapies dépend de leur mode d'action spécifique (figure 8).

La plupart des chimiothérapies détruisent les cellules cancéreuses en affectant la synthèse ou la fonction de l'ADN au cours du cycle de division de la cellule. Les autres médicaments interagissent avec l'ARN et les protéines. Chaque médicament diffère dans la façon dont il intervient dans le cycle cellulaire. Il est catégorisé selon son effet sur le cycle cellulaire ou son impact sur la chimie cellulaire. (Info cancer)

Anti-métabolites : ils modifient les brins d'ARN ou d'ADN

- Analogues pyrimidiques (5-fluorouracile, capécitabine, cytarabine, azacitidine)
- Analogues des purines (mercaptopurine, fludarabine, azathioprine, cladribine, pentostatine)
- Analogues de l'acide folique (méthotrexate, pémétréxed, pralatrexate, relatirexed, trimétrexate)
- Autres molécules (décitabine, sapacitabine)

Agents alkylants : ils modifient la structure moléculaire des brins d'ADN entraînant une impossibilité de la mitose :

- moutardes azotées (melphalan, chlorambucil, estramutine)
- oxazaphosphorines (cyclophosphamide, ifosfamide)
- triazènes et hydrazine (procarbazine, dacarbazine, témozolomide)
- éthylènes imines (aziridine, thiotépa, mitomycine C)
- nitrosourées (BCNU, CCNU, fotémustine, streptozotocine)
- alkyles alcanes sulfonates(busulfan)
- organoplatines (cisplatine, carboplatine, oxaliplatine)

– divers (trabectine)

Modificateurs de l'ADN : ils modifient l'hélice d'ADN :

– inhibiteur de la topo-isomérase **I** (irinotécan, toptécan)

– inhibiteur de la topo-isomérase **II** (anthracyclines, anthracénediones, épidothylotoxines, amsacrine, bléomycine)

Poisons du fuseau mitotique : ils modifient la structure des microtubules présents lors de la métaphase (les phases de la mitose étant l'interphase, la prophase, la métaphase, l'anaphase puis la télophase)

– vinca-alcaloïdes (vincristine, vinblastine, vinflumine)

– dolastatines (romidepsine)

– taxanes, stabilisateurs du fuseau mitotique (paclitaxel, nab-paclitaxel, carbitaxel)

– épothilones (ixabépilone)

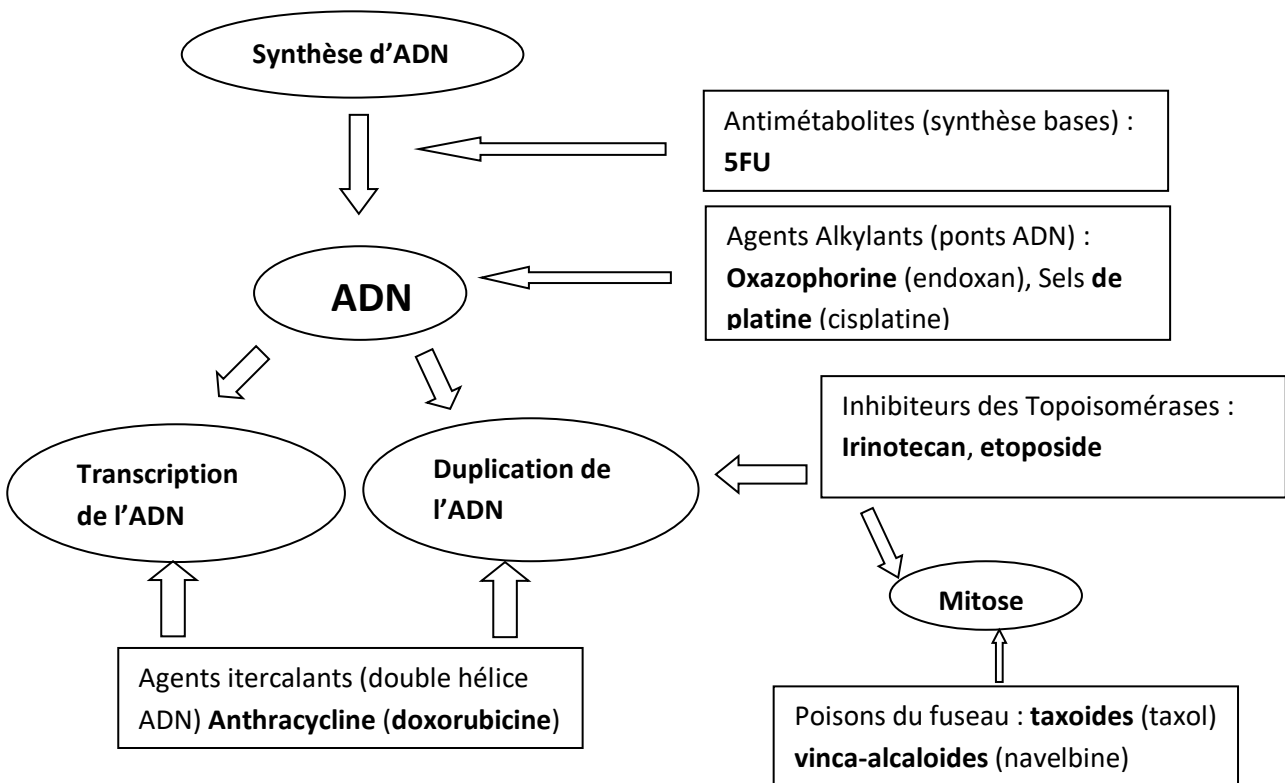


Schéma 8 : sites d'action des principaux traitements de chimiothérapie.

Alkylants	Anti-métabolites	Intercalants	Poisons du fuseau
Moutardes à l'azote	Antagoniste foliques	Inhibiteurs de la topoisomérase I	Vinca-alcloïdes
Cyclophosphamide	Methotrexate	Irinotecan	Vincristine
Ifosfamide	Raltitrexed	Topotecan	Vinblastine
Melphalan	Pemetrexed	Inhibiteurs de la topoisomérase II	Vindesine
Estramustine	Antagonistes pyrimidiques	Etoposide	Taxanes
Ethylène-imines	Fluorouracile	Anthracyclines	Docetaxel
Thiotepa	Capecitabine	Doxorubicine	Paclitaxel
Mitomycine c	Gemcitabine	Epirubicine	Autres
Organoplatines	Cytarabine	Daunorubicine	Eribuline
Cisplatine	Antagonistes puriques	Anthracénedione	
Carboplatine	Mercaptopurine	Mitoxanthrone	
Oxaliplatine	Clofarabine	Autres	
Alkylosulfonates	Pentostatine	Bleomycine	
Busulfan	Autres		
Nitroso-urée	Hydroxycarbamide		
Carmustine			

Tableau 4 : Les différentes molécules de chimiothérapie.

Voies d'administration de la chimiothérapie :

Per os, intraveineuse (voie la plus utilisée), intra-hépatique, intra-thécale, sous-cutanée, intramusculaire.

Toxicités communes aux différentes chimiothérapies : À des degrés divers selon la molécule, les toxicités communes sont :

- toxicité hématologique : leuco-neutropénie, anémie, thrombopénie
- nausées, vomissements
- Constipation

- Diarrhée
- Ostéoporose
- Perte d'appétit
- alopecie
- asthénie
- mucite
- toxicité gonadique.

	TOXICITÉS
Cardiaque	<ul style="list-style-type: none"> •angor par spasme coronarien voire syndrome coronarien aigu ST+ : <p>5-FU</p> <ul style="list-style-type: none"> •cardiomyopathie dilatée aux anthracyclines : cumulative, dose-dépendante
Pulmonaire	<ul style="list-style-type: none"> •pneumopathie interstitielle diffuse puis fibrose : bléomycine •pneumopathie aiguë d'hypersensibilité : méthotrexate
Néphrologique	<ul style="list-style-type: none"> •insuffisance rénale aiguë par toxicité tubulaire directe : <p>méthotrexate, cisplatine</p> <ul style="list-style-type: none"> •néphropathie immuno-allergique : cisplatine •syndrome hémolytique et urémique : mitomycine, gemcitabine
Urologique	<ul style="list-style-type: none"> •cystite hémorragique : cyclophosphamide, ifosfamide
Neurologique	<ul style="list-style-type: none"> •encéphalopathie métabolique : ifosfamide
Allergique	<ul style="list-style-type: none"> •choc anaphylactique : bléomycine, paclitaxel

Tableau 5 : Toxicités spécifiques pouvant engager le pronostic vital.

2.2 Les thérapies ciblées :

Les thérapies ciblées, aussi appelées « moléculaires » ou « biologiques » doivent leur nom à l'influence qu'elles exercent sur les processus de croissance, division et métabolisme dans la multiplication des cellules tumorales. Elles sont souvent mieux tolérées que les chimiothérapies.

Les thérapies ciblées peuvent agir : (figure 9, 10)

- sur les facteurs de croissance (qui sont des messagers déclenchant la transmission d'informations au sein d'une cellule)

- sur leurs récepteurs (qui permettent le transfert de l'information à l'intérieur de la cellule) et ceci à différents niveaux (domaine extracellulaire, intracellulaire)
- sur des éléments à l'intérieur de la cellule.

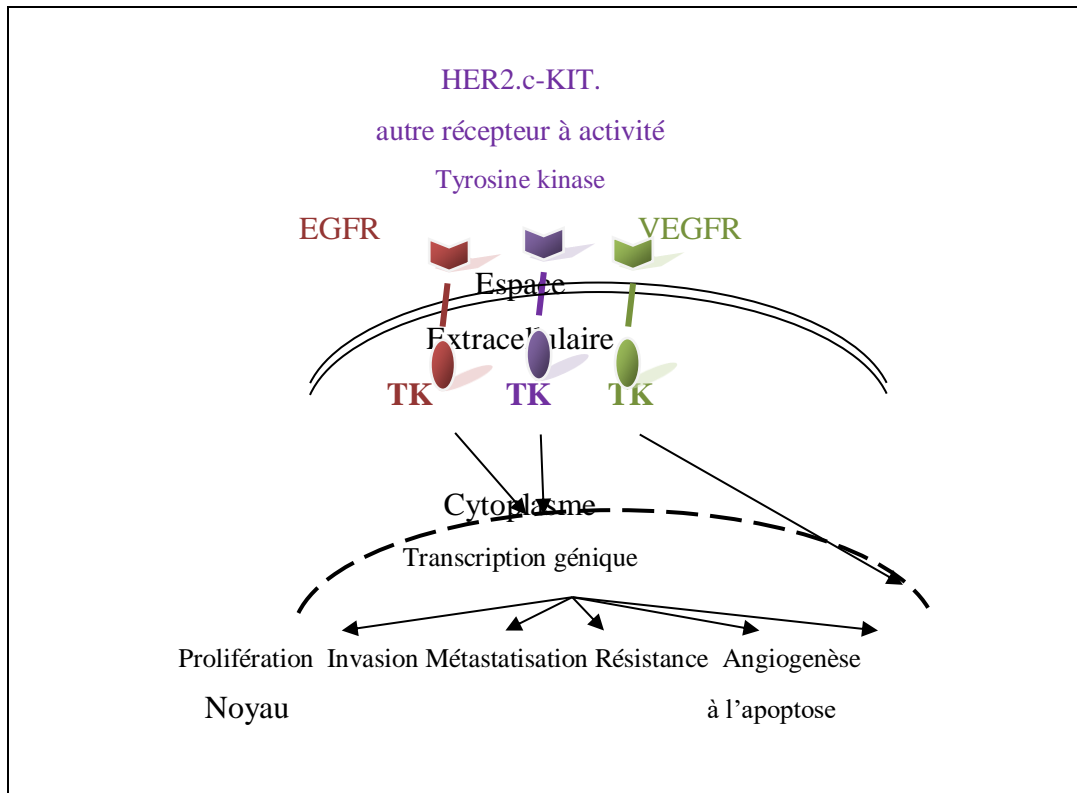


Figure 9 : les récepteurs membranaires.

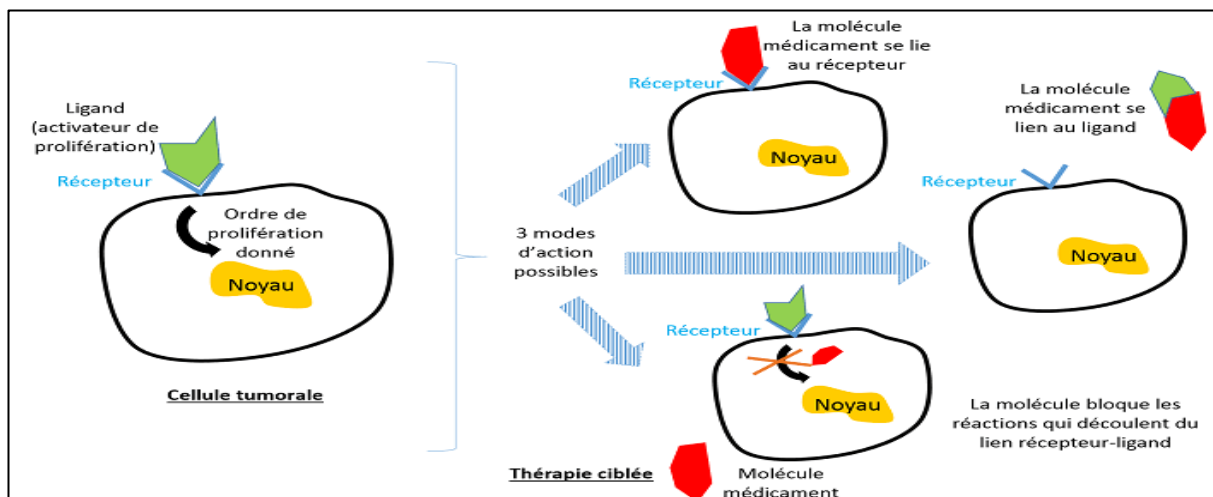


Figure 10 : les trois d'action possible de la thérapie ciblée.

Les thérapies ciblées bloquent **la croissance** ou **la propagation tumorale** en interférant avec:

- un des mécanismes de la croissance du cancer ex : les inhibiteurs de l'angiogénèse
- une anomalie moléculaire spécifique d'un type de cancer « mutation conductrice » ex : mutation de l'EGFR dans les cancers bronchiques non à petites cellules, mutation BRAF V600 dans les mélanomes métastatiques.

Les grandes classes des thérapies ciblées :(tableau 6)

○ **Anticorps monoclonaux (AcMo)**

1/ Considérations générales :

- Ils portent tous le suffixe – mab (monoclonal antibody).

Leur terminologie permet de comprendre leur structure :

- omab : AcMo murin (exemple : ibritumomab)
- ximab : AcMo chimérique (exemple : rituximab)
- zumab : AcMo humanisé (exemple : bévacizumab)
- mumab : AcMo humain (exemple : panitumumab).

- Ils se fixent soit sur le domaine extra-cellulaire du récepteur ciblé empêchant la fixation du ligand (exemple : cétuximab sur le récepteur de l'épidermal growth factor, EGFR), soit directement sur le ligand (=activateur de prolifération) empêchant la fixation sur son récepteur (exemple : bévacizumab sur le vascular endothelial growth factor, VEGF), soit sur le domaine de dimérisation du récepteur, empêchant alors son activation (exemple : pertuzumab qui bloque l'hétéro dimérisation de HER2 avec HER3).

- En outre, leur activité ne se borne pas à une simple compétition avec le ligand naturel pour l'accès au récepteur.

L'anticorps permet également le recrutement d'effecteurs solubles, comme le complément, ou de relais cellulaires, comme les cellules naturel killer (NK). Des propriétés additionnelles peuvent être conférées aux anticorps monoclonaux thérapeutiques par couplage avec des molécules cytotoxiques « conventionnelles » ou des radio-isotopes ; dans ce cas, l'anticorps semble essentiellement jouer le rôle de vecteur conduisant l'agent médicamenteux associé vers sa cible.

2/Les principaux sous-groupes d'anticorps monoclonaux :

Ces médicaments sont dirigés contre :

- la voie VEGF (ex : bévacizumab)
- la voie EGF (ex : cétuximab)
- la voie HER2 (ex : trastuzumab, pertuzumab).

○ **Inhibiteurs pharmacologiques**

1/Considérations générales :

- Les inhibiteurs pharmacologiques sont de « petites molécules » qui – au contraire des anticorps monoclonaux – agissent à l'intérieur de la cellule.

- Ils sont pour la plupart dirigés contre les récepteurs membranaires à activité tyrosine kinase et se fixent au niveau du site de fixation de l'ATP, bloquant ainsi les mécanismes de phosphorylation à l'origine des cascades de signalisation qui conduisent le signal au noyau cellulaire. Ils portent le suffixe – inib.

- D'autres ont une action cytoplasmique.

- Certains ne sont actifs que sur une cible (agent mono-cible) mais d'autres peuvent agir sur plusieurs récepteurs et sont appelés « agents multi-cibles ».
- Ils sont administrés par voie orale. Leur profil de tolérance est globalement plus favorable que la chimiothérapie mais impose une éducation thérapeutique du patient.
- Leur action semble limitée dans le temps en raison de l'émergence de mutations secondaires de résistance, susceptibles d'être surmontées par la mise au point d'inhibiteurs de seconde génération.

2/Les principaux groupes d'inhibiteurs pharmacologiques :

Ces médicaments sont dirigés contre :

- le récepteur de l'EGF (ex : Erlotinib) ;
- l'angiogénèse (ex : sorafénib) ;
- la translocation de ALK (ex : crizotinib) ;
- la mutation BRAF V600 (ex : vémurafénib) ;
- la voie MEK (ex : tramétinib) ;
- la voie mTOR (ex : évérolimus, temsirolimus).
- la voie CDK4/6 (ex : palpociclib)

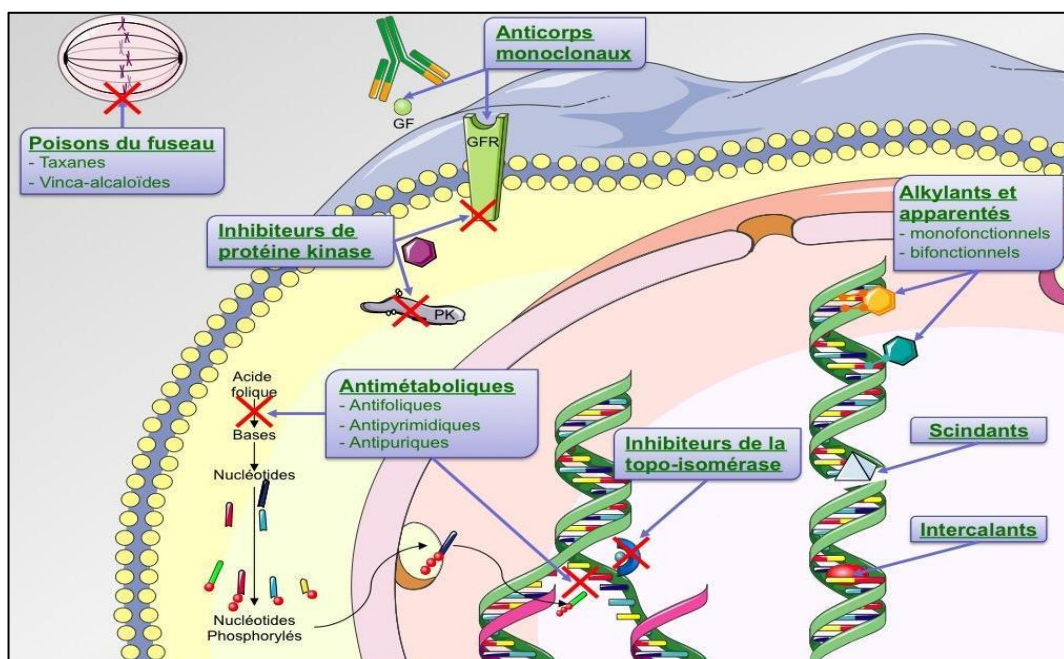


Figure 11 : Cible des anticancéreux.

GF: Growth Factor = Facteur de croissance, GFR: Growth Factor Receptor = Récepteur au Facteur de croissance, PK: Protéine Kinase.

Agents thérapeutiques	Cibles thérapeutiques	Indications en oncologie digestive	Effets secondaires la plus fréquents
Cétuximab (Erbix)	EGFR	Cancer colorectal métastatique, à l'étude: cancer du pancréas	Réactions cutanées
Panitumumab (vectibix)	EGFR	Cancer colorectal métastatique	Réactions cutanées
Trastuzumab (Herceptin)	HER2	Cancer gastrique localement avancé ou métastatique	Cadio-toxicité, réactions immuno-allergiques
Erlotinib (Tarceva)	EGFR tyrosine kinase	cancer du pancréas (non approuvé par swissmedic)	Fatigue, maux de tête, troubles gastro-intestinaux, éruption cutanée
Lapatinib (Tyverb)	EGFR et HER2 tyrosine kinase	A l'étude: cancer gastrique	Cadio-toxicité, anorexie, symptômes gastro-intestinaux
Bévacizumab (Avastin)	VEGF-A	Cancer colorectal métastatique	HTA, micro-angiopathie thrombotique, fatigue, diarrhée, nausées et douleurs abdominales
Sorafénib (Nexavar)	VEGFR et PDGER tyrosine kinase	Carcinome hépatocellulaire	Syndrome main-pied (érythro-dysesthésie palmo-plantaire) rash
Sunitinib (sutent)	VEGFR, c-kit et PDGER tyrosine kinase	A l'étude: cancer œsophagien, cancer colorectal métastatique	Fatigue, troubles gastro-intestinaux, hypertension, neutropénie

Pazopanib (Votrient)	VEGFR, c-kit et tyrosine PDGER kinase	A l'étude: CHC, cancer neuroendocrine avancé	Manque d'appétit, hypertension, diarrhée, nausées, modifications de la couleur des cheveux et fatigue
Imatinib (Glivec)	c-kit, ABL et tyrosine kinase PDGER	GIST	fatigue, diarrhée, nausées et douleurs abdominales, vomissements, myalgies

Tableau 6 : Principales molécules des thérapies ciblées.

2.3 Hormonothérapie :

Est un traitement du cancer qui consiste à réduire ou à empêcher l'activité ou la production d'une hormone susceptible de stimuler la croissance d'une tumeur cancéreuse.

Les hormonothérapies peuvent actuellement être utilisées pour traiter **les cancers du sein, du corps de l'utérus** (l'endomètre) et **de la prostate**.

Il y a deux grandes méthodes d'hormonothérapie :

- **Diminuer la production hormonale au niveau :**

Central (ex : utilisation des agonistes de la LH-RH qui inhibent la sécrétion de LH hypophysaire)

Périphérique (ex : suppression – irréversible – de la production hormonale ovarienne ou testiculaire par chirurgie ou radiothérapie ; suppression temporaire par les inhibiteurs de l'aromatase chez les femmes ménopausées dans le cancer du sein).

- **Bloquer le récepteur hormonal :** au niveau de la cellule tumorale par une « **antihormone** ».

Les cellules tumorales du cancer de la prostate, du cancer du sein (et de l'endomètre) expriment des récepteurs aux hormones, les rendant sensibles aux traitements antihormonaux.

1/Cancer de la prostate

Médicaments actifs sur la LH-RH : La LH-RH est sécrétée par l'hypothalamus et régule la synthèse de la FSH et de la LH par l'antéhypophyse. La LH est le stimulus principal de la synthèse et de la sécrétion de testostérone par les cellules testiculaires de Leydig.

Agonistes (ex : leuproréline) et antagonistes (ex : dégarélix) de la LH-RH conduisent à une castration médicale réversible.

- Les agonistes (ou analogues) de la LH-RH stimulent, dans les premiers jours du traitement, la sécrétion hypophysaire de LH et FSH entraînant en retour l'augmentation de la synthèse de testostérone avec le risque de provoquer une majoration initiale des symptômes (phénomène dit du

« flare-up »). Dans un second temps, ils provoquent l'internalisation dans la cellule des complexes ligand-récepteur ainsi que la diminution du nombre des récepteurs aboutissant in fine à la suppression de la sécrétion de testostérone.

- Le risque de rebond symptomatique précoce est particulièrement élevé chez les malades porteurs d'une obstruction des voies urinaires excrétrices ainsi que chez ceux présentant des métastases vertébrales. Aussi est-il impératif de faire précéder ou, au minimum, de co-administrer au début du traitement un anti-androgène jusqu'à ce que la testostéronémie atteigne le niveau de castration médicale ($\leq 0,5$ ng/ml). L'association d'un agoniste de la LH-RH et d'un anti-androgène est connue sous l'appellation de blocage androgénique complet.

- Les antagonistes de la LH-RH entraînent un blocage direct et immédiat des récepteurs de la LH-RH, conduisant à une suppression rapide de la LH et FSH, et de la sécrétion de testostérone, sans risque d'effet flare-up +++.

Les anti-androgènes : Les anti-androgènes (ou antagonistes des récepteurs aux androgènes) inhibent les effets de la testostérone au niveau de ses récepteurs périphériques, notamment prostatiques. Ils comprennent un progestatif anti-androgénique, l'acétate de cyprotérone, et 3 anti-androgènes non stéroïdiens de première génération (bicalutamide, flutamide, nilutamide). Ils entrent en compétition avec les androgènes dont ils inhibent la fixation sur le récepteur, empêchant ainsi la translocation de ce dernier vers le noyau cellulaire. En conséquence, ils ne diminuent pas la production de LH et ne réduisent pas le taux de testostérone qui peut rester normal voire même augmenter. Le retentissement du traitement sur la libido et la puissance sexuelle est donc moins marqué. Ces médicaments ne doivent pas être proposés en 1ère intention ni en monothérapie ; ils sont essentiellement utilisés en association avec les agonistes de la LH-RH, afin de prévenir l'exacerbation des symptômes au début du traitement.

2/Cancer du sein

Les anti-œstrogènes : Il s'agit, en fait, de modulateurs sélectifs des récepteurs aux œstrogènes. On distingue : (figure 12)

- **les SERM** (« Selective estrogen receptor modulator »), dont le chef de file historique est le tamoxifène. Leur structure chimique tertiaire leur permet de s'amarrer aux récepteurs œstrogéniques et d'entrer en compétition avec les œstrogènes endogènes. Ils ont un effet antagoniste fort sur le sein mais agoniste faible sur d'autres tissus cibles (dont l'endomètre), ce qui explique nombre de leurs effets secondaires (notamment l'augmentation du risque de maladie thromboembolique et de cancer de l'endomètre)

- **le fulvestrant** est un « Selective estrogen receptor down regulator » (SERD) dont il est le seul représentant disponible ; de structure stéroïdienne, c'est un anti-œstrogène pur sans effet agoniste faible.

Les inhibiteurs des aromatasases :(figure 12)

• Le cancer du sein, tumeur typiquement hormono (oestrogéno) - dépendante, est paradoxal en ce qu'il est plus fréquent après la ménopause alors même que les ovaires ont cessé leur production hormonale. C'est l'expression et l'activité de l'aromatase, enzyme ubiquitaire au niveau des tissus périphériques normaux (graisse, muscle, foie mais aussi tissu mammaire), qui est à l'origine de cette discordance apparente. En effet, si l'ovaire est la principale source d'œstrogènes chez la femme en période d'activité génitale, ceux-ci proviennent après la ménopause de la conversion des androgènes surrénaliens (androstènedione et testostérone) en œstrogènes sous l'effet de l'aromatase tissulaire. Cette réaction d'aromatation périphérique est majorée dans certaines circonstances telles que l'obésité. Plusieurs médicaments ont été développés pour contre carrer cet effet (exémestane, anastrozole, létrozole). Ces médicaments ont conquis une place majeure dans le traitement des cancers du sein de la femme ménopausée dès lors qu'ils expriment des récepteurs hormonaux ; dans cette situation, leur prescription a pris le pas sur celle des anti-œstrogènes.

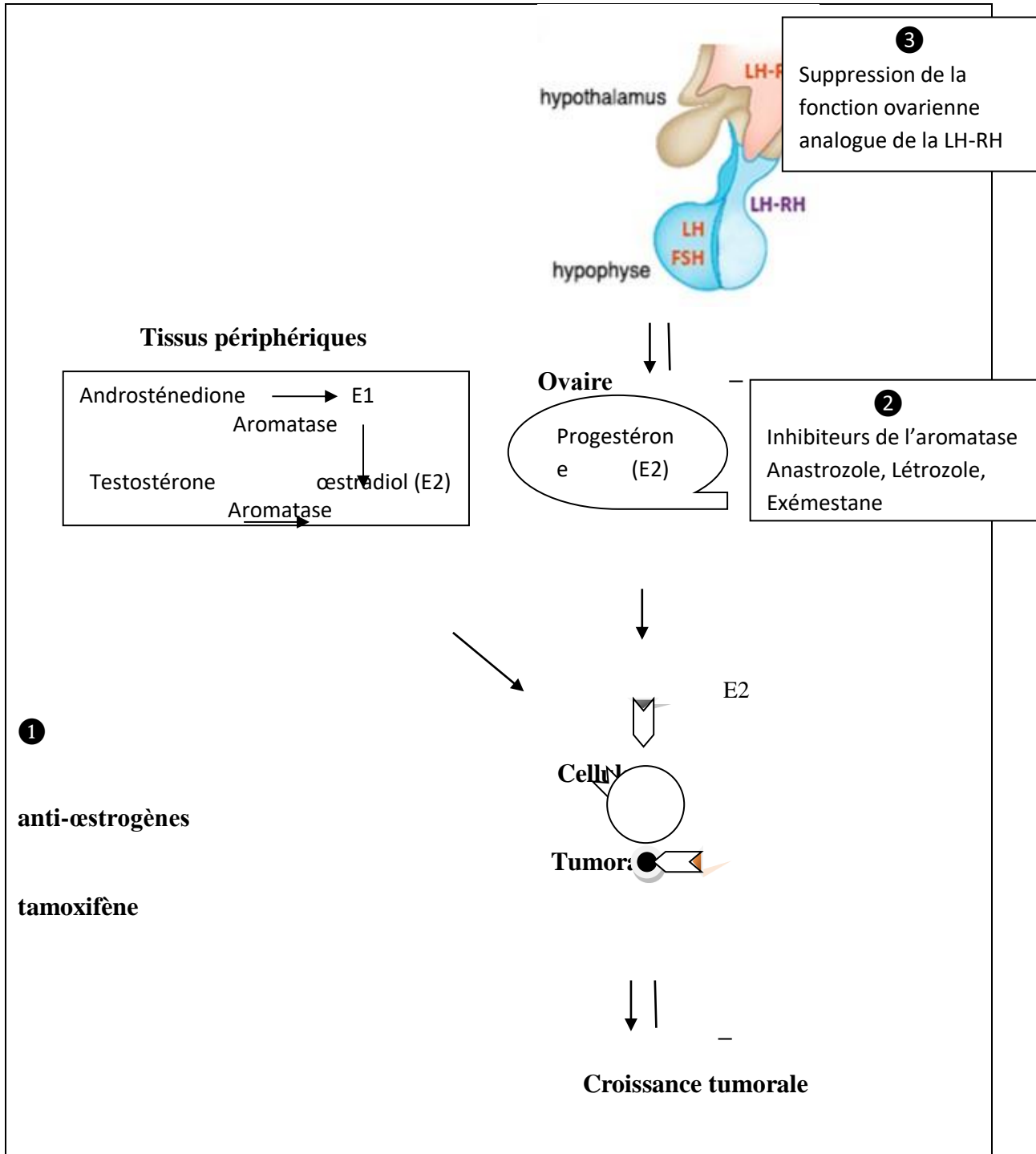


Figure 12 : les mécanismes d'action de l'hormonothérapie.

Chapitre 2 : Les effets secondaires des traitements

Antinéoplasiques sur la cavité buccale

Le traitement d'un cancer entraîne des complications secondaires multiples et variées selon le type de traitement mis en place. Ces complications peuvent se présenter rapidement ou tardivement, de façon réversible ou non. Ces complications intéressent le tissu de revêtement (cutané et muqueux), le tissu musculaires, les glandes salivaires, les dents et l'os. Pour Hong les patients subissant des thérapies pour des leucémies ont la plus forte incidence des séquelles bucco-dentaires. D'après Niehaus et Coll, les patients ayant reçus des soins dentaires sont moins susceptibles que les autres de développer des séquelles bucco-dentaires.

1. les effets au niveau des muqueuses buccales

La muqueuse buccale est la plus fréquemment touchée par les traitements antinéoplasiques. Ces effets secondaires incluent **les mucites**, **la xérostomie**, la suppression immunitaire, les infections virales, fongiques et bactériennes et bien d'autres encore.

1.1 Mucites

Définition et description clinique :

- ✓ On définit la mucite comme l'altération de l'épithélium, mais aussi de l'ensemble de la muqueuse et du tissu conjonctif sous-jacent, se traduisant par l'apparition d'une ulcération.
- ✓ La mucite est une inflammation de la muqueuse. C'est un effet secondaire de la chimiothérapie, de la thérapie ciblée et également un effet secondaire de la radiothérapie.

La gravité des mucites est classée par grade, allant du grade 0 au grade 4, classement établi par l'OMS d'une part et le NCI-CTCAE V3 d'autre part comme suit : (tableau 7)

Grade	Classification NCI-CTCAE V3	Classification OMS (1979)
Grade 0	Pas de mucite	Pas de mucite
Grade 1	Erythème de la muqueuse	Erythème, sensation désagréable
Grade 2	Plaques pseudo membraneuses de moins de 1,5cm et non confluentes	Ulcères, alimentation solide possible
Grade 3	Plaques pseudo membraneuses confluentes de plus de 1,5cm	Ulcères, alimentation liquide uniquement
Grade 4	Ulcération avec nécrose	Alimentation per os impossible, alimentation entérale ou parentérale obligatoire

Tableau 7 : La gravité des mucites.

1.1.1 La mucite chimio-induite :

Deux étiologies seraient possibles pour la mucite chimio-induite : d'une part l'effet de la **cytotoxicité directe** des agents antinéoplasiques et d'autre part lie à une **toxicité indirecte** qui est la neutropénie ou encore L'aplasie médullaire induite par ces mêmes agents.

La chimiothérapie diminue le taux de renouvellement de l'épithélium basal causant **une ulcération** des **tissus mous** de la cavité buccale. Les sites oraux les plus touchés sont les tissus à renouvellement cellulaire rapide à savoir les muqueuses labiales et buccales, les surfaces latérales et ventrales de la langue, le voile et le plancher de la langue (figure 13). Selon les agents utilisés, la mucite apparait généralement **10 à 15 jours** après l'initiation de la thérapie (drogues) et ce qui correspond à l'apparition de la neutropénie. **L'état bucco-dentaire** joue un **rôle primordial** dans l'incidence, la sévérité et la durée des lésions.



Figure 13 : mucite chimio-induite, (A) sur le voile du palais, (B) sur la lèvre inférieure

Les patients se plaignent de douleurs et les fonctions de mastication et déglutition sont plus difficiles. Des plaques d'épithélium peuvent se détacher pendant la mastication et laisser une surface nue, douloureuse qui est susceptible de s'infecter secondairement. De tels cas peuvent conduire à une modification du traitement, voire une hospitalisation (figure 14). En général, la mucite disparaît avec la remontée des polynucléaires. Les cytotoxiques impliqués, les plus utilisés, sont: Busulfan, Fluorouracile, Hydroxycarbamide, Methotrexate, Pirarubicine, Streptozocine ou zorubicine.



Figure 14 : mucite grade 4.

1.1.2 La radiomucite :

C'est un effet précoce typique, il est observé à partir de la troisième semaine d'irradiation donc pour des doses dépassant 30 Gy. Et Peut persister plus de 2 mois après irradiation.

Il s'agit d'une manifestation douloureuse entraînant une dysphagie et une perte de goût. Elle va durer jusqu'après la fin de l'irradiation. (Figure 15)



Figure 15 : mucite radio induite.

1.1.3 Thérapie ciblée et mucite :

Les mucites touchent préférentiellement les patients traités par thérapie anti-EGFR. Les lésions cutanées associées à ces traitements sont beaucoup plus fréquentes (éruption acnéiforme, granulomes pyogéniques entre autre) que les lésions buccales. Les lésions touchent préférentiellement la muqueuse non kératinisée (face ventrale et latérales de la langue, plancher buccal, palais mou, muqueuse jugale) (figure 16). Ces ulcérations peuvent prendre la forme d'un érythème diffus ou d'ulcérations symptomatiques plus ou moins bien limitées. Ces dernières sont moins profondes et moins sévères que celles observées lors de la prise de chimiothérapies conventionnelles.

En général, les lésions se développent rapidement après l'introduction du traitement avant de s'atténuer progressivement ensuite. Les formes sévères sont peu fréquentes (1 à 3% de grade 3 avec le sunitinib). L'adaptation de la posologie ou l'arrêt du traitement n'est donc que rarement nécessaire, la gêne fonctionnelle restant la plupart du temps modérée.



Figure 16 : mucite induite par thérapie ciblée.

1.2. La langue géographique, ou glossite migratoire bénigne, correspond à une variation clinique de l'exfoliation physiologique de la langue. (Figure 18)

La lésion élémentaire est une macule blanchâtre ou blanc-jaunâtre de quelques mm de diamètre, qui va s'élargir et s'exfolier au centre, formant un anneau à centre rouge, dans lequel les papilles filiformes érythémateuses ressemblent à des papilles fongiformes.

De découverte **fortuite**, les premiers cas de langue géographique sous thérapies ciblées ont été décrits avec **le bévacizumab**. Mais d'autres cas ont été rapportés sous **sunitinib**, **sorafénib**, **axitinib** ou encore **pazopanib**.

On ne dispose pas de fréquence d'apparition de cet effet secondaire. Toutefois, compte tenu du caractère bénin de cette affection, on peut penser que celle-ci est largement sous-estimée.



Figure 17 : langue géographique chez un patient traité par bévacizumab.

1.3 La xérostomie :

La xérostomie désigne une sécheresse excessive de la bouche due à une fabrication insuffisante de salive (**hyposialie**), parfois dans des cas très rare à une absence de salive (**asialie**). La chimiothérapie ainsi que la radiothérapie entraînent des perturbations de la fonction des glandes salivaires. Ces deux thérapeutiques donnent naissance à une xérostomie encore appelée **sécheresse buccale**.

- **La chimiothérapie** utilise des molécules à visée **cytostatique**, ce qui a une influence dégénérative sur **les acini** et **les canaux excréteurs** des glandes salivaires. Il y a donc une diminution du volume de salive excrété (hyposialie) et du taux de ces composants (enzymes, IgA,..). De plus, la chimiothérapie modifie les propriétés physicochimiques de la salive et notamment **le pouvoir tampon** l'impact de la chimiothérapie sur la diminution du flux salivaire n'a pas encore été complètement démontré. (Figure 19)



Figure 18 : sécheresse buccale (xérostomie)

Les signes cliniques sont un inconfort, une sensation de **brûlure** et/ou une **douleur**. L'**hyposialie** est une conséquence directe de l'utilisation de substances chimio-thérapeutiques qui est réversible. (Tableau 8) (Figure 20)



Figure 19 : Conséquences de la sécheresse buccale.
(Hypersensibilités dentaires et érosions dentaires)

Conséquence de la xérostomie	
Dentaire	↓ biofilm de protection+ stase alimentaire ==> caries dentaires
Parodontale	Dépôt de tartre ++++ ==> gingivites ou parodontopathies
Infectieuse	↑ Candida Albicans ==> candidoses buccales, Kératoses, mugets, stomatites érythémateuse
Fonctionnelle	Dysphagie, dysgueusie, difficulté de mastication et d'élocution

Tableau 8 : Conséquence de la xérostomie.

•**La radiothérapie** entraîne des altérations **des glandes salivaires principales** (parotide, submandibulaire, sublinguale) lorsqu'elles se situent dans le champ d'irradiation.

L'hyposialie commence à s'installer **à fin de la première semaine** d'irradiation. Elle augmente considérablement durant la deuxième semaine puis elle s'accroît jusqu'à la fin de l'irradiation.

Les conséquences de ces altérations sont **les mêmes** que la chimiothérapie:

- Une quantité de salive **diminuée** :

- Une qualité de salive **altérée** : sa composition est différente (IgA sécrétoires, pH diminué, concentration azotée augmentée)

- en rapport avec **la dose** d'irradiation.

L'hyposialie entraîne:

- une augmentation de la plaque dentaire par diminution du balayage salivaire des dents : de ce fait, elle est à l'origine d'une forte susceptibilité à la carie et favorise les surinfections de la cavité buccale.

- Aggravation de la dysphagie,

- Des troubles de l'alimentation : déglutition, mastication et des altérations du goût

- des troubles d'élocution, troubles vocaux

- la prolifération de Streptocoques Mutans par modification de la flore buccale.

- Une modification de la muqueuse buccale : elle est plus fine, sèche, fragile et susceptible à toute irradiation.

L'hyposialie demeure **transitoire** lorsque la dose est comprise entre 30 et 50 Gy mais devient sévère et irréversible à partir de 60 Gy, en fonction de l'inclusion des glandes salivaires dans le champ d'irradiation.

Certains auteurs comme Basegund ou encore Dahllöf ont montré qu'une TBI peut altérer de façon permanente les glandes salivaires sur le long terme.

Au final, on se retrouve dans le même schéma que l'hyposialie induite par la chimiothérapie.

Contrairement à la mucite, l'association des thérapeutiques anticancéreuses **n'a pas d'effet cumulatif** concernant la perturbation de la fonction salivaire.

2. les effets tardifs au niveau des tissus conjonctifs et les parenchymes glandulaires :

2.1 La fibrose musculaire et cutanée :

Résulte de la fibrose des muscles masticateurs qui se traduit par un trismus. (Figure 21)

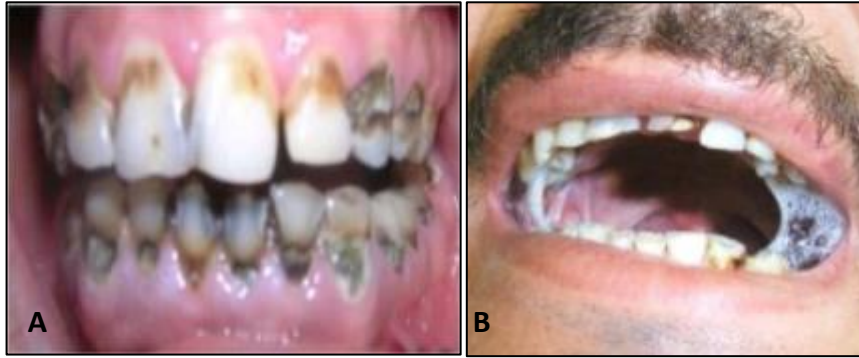


Figure 20 : trismus post-radique. (Fibrose musculaire) A et B

2.2 L'odontoradionécrose :

Caractérisé par l'effritement de l'émail, le ramollissement dentinaire et la teinte noirâtre qui en résulte, siègent exclusivement dans les parties baignant dans le milieu buccal et touchent aussi bien les dents vivantes que les mortifiées.

Le plus souvent ce sont des caries du collet conduisent à une fracture cervicale. (Figure 22)



Figure 21 : les caries post-radiques.

2.3 La xérostomie chronique :

C'est la persistance de la forme aiguë.

2.4 L'ostéo-radionécrose :

L'ostéo-radionécrose est une nécrose osseuse secondaire aux radiations ionisantes utilisées à des fins thérapeutiques (EMS 2005).

C'est la complication majeure de l'irradiation des maxillaires. Particulièrement dévastatrice, elle se manifeste de façon précoce ou tardive, avec une évolution bénigne et limitée ou grave et extensive. (Figure 23)

L'apparition d'une OPR n'implique pas seulement le tissu osseux ; tous les tissus de voisinage sont affectés : muqueuse, muscles, peau, vaisseaux.

Selon Marx, 35 à 39 % des ostéo-radionécrose seraient spontanés, en rapport avec un défaut des capacités métaboliques de l'os irradié. Comme elle peut être déclenchée par un traumatisme ou bien une extraction dentaire.



Figure 22 : ostéo-radionécrose.

2.5 Ostéo-chimio-nécroses :

La définition de l'ostéonécrose de l'American Association of Oral and Maxillo-facial Surgeons, utilisée pour les bisphosphonates, peut l'être pour les thérapies ciblées : « Présence d'os exposé dans la région maxillo-faciale depuis plus de 8 semaines, chez des patients traités, ou ayant été traités par la molécule, sans notion de radiothérapie sur la région ».

Comme pour les mucites, le degré de gravité de l'ostéonécrose doit être apprécié.

Pour cela, l'**AAOMS** classe les lésions selon 4 stades:

- Patient à risque : patient asymptomatique et ne présentant pas de nécrose apparente.
- Stade 0 : Patient sans nécrose apparente mais présentant des symptômes cliniques ou radiographiques non spécifiques
- Stade 1 : Patient asymptomatique présentant un os exposé ou nécrotique sans signe d'infection
- Stade 2 : patient présentant un os exposé ou nécrotique, souffrant de douleurs et ayant des signes cliniques d'infections
- Stade 3 : patient présentant un os exposé ou nécrotique, souffrant de douleurs, ayant des signes d'infection ou au moins un élément de la liste suivante : fracture pathologique, fistule bucco nasale, bucco sinusienne ou extra orale ou ostéolyse s'étendant bien au-delà de la région alvéolaire.

Les manifestations cliniques de l'ostéo-chimio-nécrose sont nombreuses :

Douleur, œdème localisé, mobilité dentaire, halitose, suppuration, exposition osseuse, infection des tissus mous. (Figure 24)

L'os exposé est dur et rugueux, d'une couleur blanc jaunâtre ou grisâtre.



Figure 23 : Patient présentant une nécrose surinfectée en zone édentée au maxillaire.

Plusieurs molécules entraînent une augmentation du risque d'apparition d'ostéo-chimio-nécrose : (figure 25)

- **Le sunitinib**, utilisé dans le traitement de tumeurs solides seul ou en association avec des **bisphosphonates**, conduit à une modification de l'angiogenèse, du remodelage osseux et de la cicatrisation. Il est impliqué dans des cas d'apparition d'ostéonécrose seul ou en association. L'ostéonécrose peut être précédée par l'apparition d'une mucite, qui serait un facteur aggravant. Les effets toxiques du sunitinib seraient **réversibles** après l'arrêt du traitement.
- **Le bevacizumab** entraîne un retard de **cicatrisation** qui peut entraîner une ostéonécrose par altération de la vascularisation.
- **Le dénosumab**, utilisé dans le traitement de **l'ostéoporose** et **les métastases osseuses**, conduit à une dysfonction du remodelage osseux pouvant induire une ostéonécrose en cas de traumatisme ou d'infection. 3 à 10% des patients traités seraient touchés.
- De **rare**s cas ont été rapportés chez des patients traités par **sorafenib**.

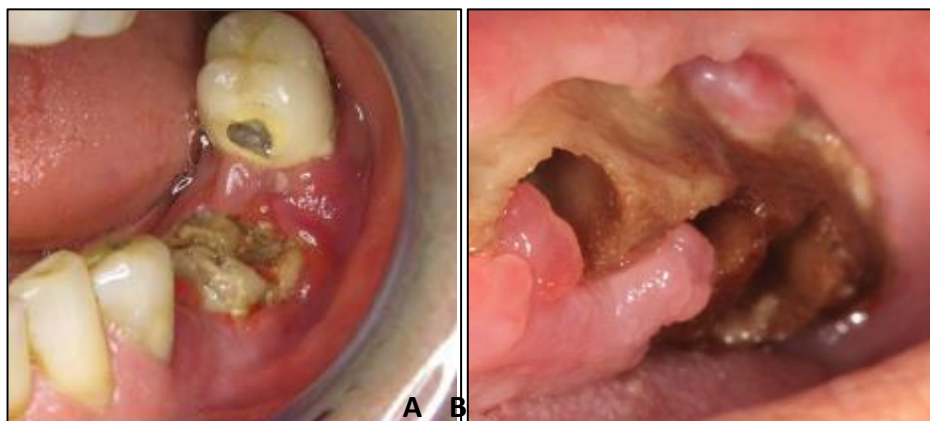


Figure 24 : ostéo-chimio-nécrose induit par thérapie ciblée. A et B

Chapitre 3 : Les évènements buccaux

1. les lésions émail-dentino-pulpaire : (lésions carieuses)

Les tissus dentaires sont soumis à de nombreuses agressions diverses dès leur éruption sur l'arcade. Ces agressions conduisent à une atteinte clinique et biologique variable en fonction de leur origine bactérienne, traumatique ou érosive. On distingue :

Lésion carieuse initiale: Lésion carieuse sans cavitation qui se limite à un changement visible de couleur et de texture de l'émail.

Lésion carieuse modérée: Lésion carieuse limitée au tiers extérieur de la dentine et à des microcavités.

Lésion carieuse sévère: Lésion carieuse s'étendant au-delà du tiers extérieur de la dentine et présentant des cavités.

Lésion carieuse active: Lésion carieuse présentant une perte minérale nette sur une période donnée, ce qui témoigne d'une progression de la lésion.

Lésion carieuse inactive: Lésion carieuse ne présentant pas de perte minérale nette sur une période donnée, ce qui témoigne de l'absence de progression de la lésion.

Caractéristiques cliniques et diagnostic :

Cliniquement, deux types de lésions carieuses peuvent être observés : des caries actives et des caries chroniques à progression lente.

Dans le cas **des caries actives** (figure 26), la surface de l'émail présente une zone opaque blanchâtre ou jaunâtre avec perte de lustre ; elle est ressentie comme rugueuse lorsque la sonde est glissée délicatement le long de la surface. La lésion est située dans une zone de rétention de plaque (puits et sillons, zones à proximité de la gencive et faces proximales sous le point de contact). La dentine sous-jacente devient jaune pâle et ramollie.

Dans le cas **des caries chroniques**, la surface de l'émail présente une zone blanchâtre, brunâtre ou noire. L'émail peut être brillant et paraître dur et lisse au sondage délicat le long de la surface. Sur les faces lisses, les lésions carieuses sont généralement situées à distance de la gencive marginale. Dans ce cas, le tissu dentinaire sous-jacent est brunâtre et plus dur.

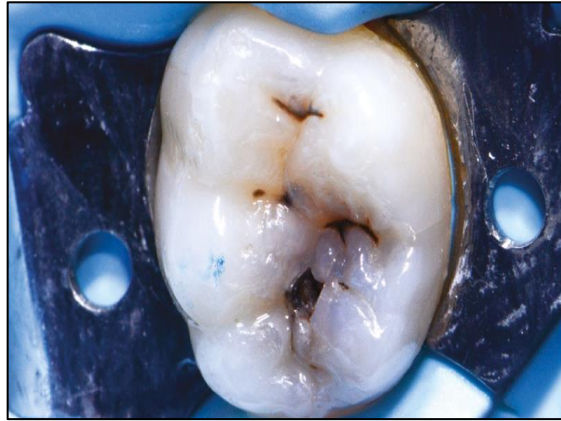


Figure 25 : carie active au niveau des sillons

2. les maladies parodontales

2.1 Les Classes Anatomiques

- Parodontite superficielle : la perte d'attache ne dépasse pas 4 mm, l'alvéolyse est limitée au premier tiers radiculaire.
- Parodontite moyenne : la perte d'attache se situe 4 à 6 mm, l'alvéolyse atteint le deuxième tiers radiculaire.
- Parodontite profonde: la perte d'attache est supérieure à 6 mm, l'alvéolyse atteint le dernier tiers radiculaire

2.2 Classification par de l'Académie Américaine Parodontologie en 1999

On distingue :

- **Gingivites induites par la présence de la plaque dentaire** : des lésions réversibles, diagnostiqué par la présence de (Œdème associé à l'inflammation, Rougeur, Chaleur, Saignement provoqué puis spontané, Changement du contour et de la consistance de la gencive, Exsudat de fluide gingival).

-gingivite induite par la plaque dentaire.

-gingivite influencé par des facteurs systémiques hormonaux.

-gingivite et hyperplasie due aux médicaments.

- **Gingivites non induites par la plaque dentaire** : en fonction des troubles hormonaux, prise de médicaments, infections spécifiques... ;
- **Parodontite chronique**: peut être généralisée (plus de 30% de sites atteints de parodontite) ou localisée (moins de 30% des sites atteints à divers degrés). La localisation la plus fréquente, avec des pertes d'attache plus profondes, se situe sur les molaires. Ces signes cliniques: Une inflammation gingivale, Une perte d'attache qui augmente de façon continue, La présence de poches parodontales, Un saignement au sondage des poches parodontales, Une alvéolyse, Des mobilités et migrations dentaires, La présence importante de plaque et tartre sous gingivaux.

- **Parodontite agressive:** rares dans leur forme localisée, généralement sévères et rapidement évolutives (Figure 27)

O **localisée** : Atteint les sujets de moins de 25 ans, en bonne santé, Lésions localisées aux premières molaires et aux incisives, souvent bilatérales, symétriques.

O **généralisée** : Atteint des patients jeunes de moins de 30 ans. L'alvéolyse et la perte d'attache sévère distribuée au hasard touchent des dents autres que les molaires et incisives. L'inflammation est variable selon son activité, Plaque et tartre en faible quantité.

- **Maladies parodontales nécrotiques :**

Gingivites et parodontites ulcéro-nécrosantes :

Présentent une nécrose gingivale, ulcère, décapitation des papilles inter proximales, douleur locale intense (premier signe clinique de la GUN), Gingivorragies souvent spontanées, mauvaise haleine.

- **Maladies parodontales comme manifestations des désordres systémiques :**

Associées à une hémopathie (neutropénie acquise, leucémie) ou à une anomalie génétique

- **Abcès du parodonte:**

Infection aigue purulente localisée à l'intérieur des tissus parodontaux autour d'une poche parodontale, aigüe ou chronique, Signes cliniques : voussure gingivale, léger inconfort ou la douleur vive, Rougeur, Œdème gingival, Suintement, suppuration, Saignement au sondage, Halitose, Extrusion dentaire.

- **Parodontite associée à des lésions endodontiques**

- **Maladies parodontales péri-implantaires.**

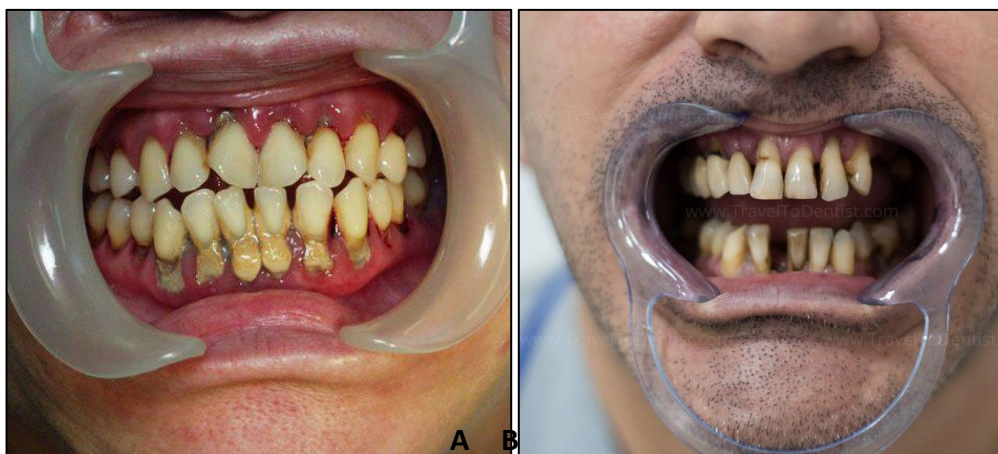


Figure 27 : parodontite agressive A et B : au niveau secteur incisivo-canin

3. les lésions blanches :

Ces lésions sont nommées ainsi car elles présentent un aspect blanchâtre, jadis appelé leucoplasie ou leuko-kératose. Mais cette teinte n'est qu'un signe clinique commun à de nombreuses affections qui diffèrent par leurs **pathogénies**, leurs **symptomatologies** et leurs **pronostics**.

On distingue 3 groupes séméiologiques de lésions blanches :

-Les lésions pseudomembraneuses : lésions élémentaires correspondant à la croûte cutanée.

-Les lésions avec augmentation de l'épaisseur de l'épithélium ou œdème du corps muqueux de Malpighi.

-Les lésions kératosiques : conséquence d'une anomalie de processus physiologique de kératinisation.

1. A. Lésions blanches non kératosiques

Ces lésions ont au moins une partie de teinte blanchâtre, pouvant tirer sur le jaune ou le rose pâle. Elles sont principalement planes et souples mais certaines présentent un léger relief. Les principales causes sont des altérations de l'épithélium de revêtement et plus rarement des modifications du chorion sous-jacent.

A.1. Línea Alba hypertrophique : la ligne blanche

C'est un reliquat embryonnaire se manifestant par une ligne en relief horizontale au niveau du plan de morsure, pouvant devenir un bourrelet saillant opalin. Elle s'étend de la commissure labiale à la troisième molaire. (Figure 28)

Etiologie : en cas de tic de succion et d'aspiration de la muqueuse des joues dans l'espace de repos entre les arcades dentaires. Elle peut être un marqueur de l'anxiété chronique.



Figure 27 : la ligne blanche

A.2. Les grains de Fordyce

Ce sont des glandes sébacées hétérotopiques de la muqueuse se manifestant par une granulation punctiforme jaunâtre, particulièrement présente sur la demi-muqueuse de la lèvre supérieure et sur la muqueuse des joues. Ces grains sont très fréquents et souvent symétriques. Sans conséquences pathologiques, ils peuvent devenir saillants et disgracieux.

Diagnostic différentiel : lichen plan, leucoplasie, candidose. (Figure 29)



Figure 28 : Les grains de Fordyce

A.3. Leucoedème

Teinte opalescente de la muqueuse jugale dont la surface est légèrement ridée. Il est dû à une augmentation de l'épaisseur de l'épithélium, œdème intracellulaire et augmentation du contenu glycogénique des kératinocytes du corps muqueux. Il est fréquent chez les individus à peau noire et les fumeurs et n'a pas de signification pathologique. (Figure 30)



Figure 29 : Leucoedème

A.4. Morsicatio Buccarum, linguae et laborium

Désigne les tics de mordillements de la joue, de la langue et des lèvres. Ces tics compulsifs vont entraîner des lésions sous formes de plaques blanchâtres irrégulières ainsi qu'une desquamation épithéliale sans érosion ni saignements.

Ces lésions sont souvent associées à une hypertrophie de la ligne blanche physiologique.

Diagnostic différentiel : candidose, lichen plan, leucoplasie, leucoplasie chevelue,

Naevus White Sponge, leucoedème, stomatite de contact. (Figure 31)

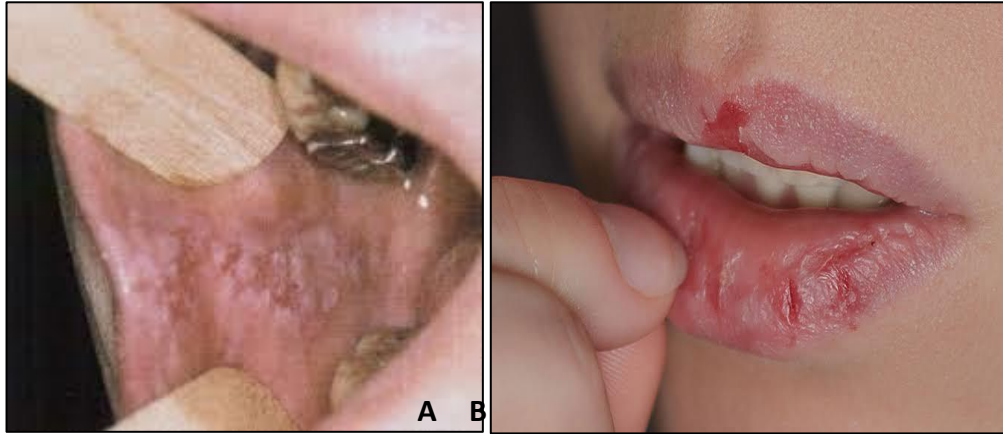


Figure 30 : tics de mordillements de la joue(A), et des lèvres(B)

A.5. Candidose : candidose aigüe (Le muguet)

Mycose la plus fréquente de la cavité buccale, elle est provoquée par **candida albicans**. Elle se manifeste par un dépôt blanc laiteux à l'ablation facile, recouvrant une muqueuse érythémateuse inflammatoire. Les localisations les plus fréquentes sont la joue, la langue et le palais. Le muguet est habituellement **asymptomatique** en dehors d'une sensation de brûlure.

Les facteurs prédisposants peuvent être locaux : mauvaise hygiène buccale, xérostomie, port de prothèse adjointe, antibiothérapie. Ils peuvent aussi être systémiques : corticoïdes, immunosuppresseurs, oestro-progestatifs, radiations ionisantes, diabète, anémie, troubles endocrines... (Figure 32)



Figure 31 : le muguet

A.6. Nécrose épithéliale due aux caustiques

Lésion de la muqueuse buccale provoquée par l'application topique d'un produit caustique. Les produits incluent l'alcool, le phénol, le peroxyde d'hydrogène, l'acide tri-chloro-acétique, certains bains de bouche (polyvidone iodée associée aux dérivés mercuriels), les agents de mordantage acide sous forme liquide et les vernis pour cavité dentaire, ou encore l'aspirine qui parfois, est utilisé en automédication. Le patient place le comprimé dans le vestibule en regard d'une dent

douloureuse, il va alors provoquer une nécrose épithéliale, qui devient blanchâtre et se détache du chorion sous-jacent.

Diagnostic différentiel : gingivites et stomatites ulcéro-nécrotiques, candidoses, traumatismes mécaniques, maladies bulleuses.

A.7. Exfoliatio aerata linguae : langue géographique

Affection extrêmement fréquente et bénigne se présentant sous la forme d'érythèmes avec liseré saillant blanchâtre. La lésion peut être localisée, unilatérale ou multiple. La cause pourrait être d'origine génétique. Généralement confinée au dos de la langue, la lésion peut migrer et parfois s'accompagner de localisations extra-linguales, ou d'une plicaturation de la langue. (Figure 33)

Diagnostic différentiel : candidose, lichen plan, psoriasis, plaques syphilitiques, Syndrome de Reiter.



Figure 32 : langue géographique

A.8. Langue vilieuse noire ou chevelue

Trouble relativement fréquent qui associe une accumulation de kératine au niveau des papilles filiformes et une coloration brune à noirâtre (due aux bactéries chromogènes), donnant cet aspect chevelu. On peut observer une agglutination par un mucus collant. La lésion peut intéresser le dos de la langue ou seulement l'avant du V lingual.

La langue chevelue apparaît à cause de différents facteurs : mauvaise hygiène buccale, dentifrices et bains de bouche oxydants, antibiothérapie par voie buccale, radiothérapie, tabagisme excessif, stress, infections bactériennes ou par Candida. (Figure 34)



Figure 33 : Langue villositaire noire

A.9. Leucoplasie villositaire

Lésion fréquente due au virus d'Epstein-Barr (EBV), elle témoigne de manière caractéristique une immunodépression liée le plus souvent à l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (HIV). Elle se présente sous la forme de plaques blanches, confluence de stries verticales, non rugueuses au toucher et non détachables. Elles se localisent sur le bord de la langue, mais peuvent s'étendre sur le dos et la face ventrale de la langue.

Diagnostic différentiel : morsicatio linguae, lichen plan, stomatite de contact (Cannelle), stomatite urémique, candidose.

1. B/ Lésions blanches kératosiques

Les zones normalement kératinisées de la muqueuse buccale ont une couleur rose. La kératose se définit comme une lésion de la peau ou d'une muqueuse caractérisée par une hypertrophie importante des couches cornées de l'épiderme, accompagnée ou non d'une hypertrophie des papilles du derme.

B.1. Les leucoplasies

La leucoplasie peut être définie comme une lésion précancéreuse, ce n'est pas une maladie spécifique. C'est une affection chronique des muqueuses à épithélium pavimenteux stratifié, dont la partie superficielle de l'épithélium se transforme en couche cornée, provoquant la formation de plaques opalines à blanchâtres, fermement fixées à la muqueuse. On distingue 3 types de leucoplasies : **la forme homogène** (en plaques planes), **la forme ponctuée** (plus rare) et **la forme verruqueuse** (rare). Les formes ponctuées et verruqueuses présentent un risque de transformation maligne plus important. Les sites fréquemment atteints sont la muqueuse buccale, la langue, la plancher buccal, la gencive ainsi que la lèvre inférieure.

Etiologie : les leucoplasies peuvent être d'origines exogènes à cause de facteurs irritatifs comme le tabac, l'alcool comme cocarcinogène, la chique de bétel, les rayons ultra-violets, mais aussi d'origine infectieuse : syphilis, Human Papilloma Virus...). (Figure 35)



Figure 34 : leucoplasie jugale(A) et gingivale(B) d'origine tabagique

B.2. Kératoses réactionnelles exogènes

Ce sont des lésions kératosiques dues à une irritation de la muqueuse par des facteurs ou des substances extérieures à l'organisme.

On distingue certaines différences au niveau des lésions en fonction de l'étiologie.

- Les lésions du fumeur de cigarette.
- Les lésions du fumeur de pipe.
- La stomatite congestive alcool-tabagique.
- La kératose de la chique du tabac.
- La kératose de la chique de bétel.

B.3. Le lichen plan

Dermatose inflammatoire chronique, cette maladie atteint la peau, les muqueuses malpighiennes et les phanères. Le lichen plan buccal est plus fréquent que le lichen cutané même si les 2 localisations peuvent coexister. L'étiologie de cette pathologie est encore mal connue : le facteur déclenchant pourrait être un corps étranger, un médicament, une infection ou un allergène. (Figure 36)



Figure 35 : lichen plan

La localisation préférentielle du lichen plan buccal est la muqueuse jugale et la langue.

Au niveau clinique, il existe de nombreuses formes de lichen plan :

- Lichen plan buccal érythémateux.
- Lichen plan buccal bulleux.
- Lichen plan buccal hypertrophique.
- Lichen plan buccal atrophique.
- Lichen plan buccal érosif.
- Lichen plan buccal réticulé.
- Lichen plan pigmenté.

B.4. Maladies kératosiques

- Le lupus érythémateux: qu'il soit cutané ou systémique, il est responsable de lésions kératosiques mais aussi érosives ou érythémateuses. Les kératoses lupiques sont histologiquement et cliniquement proches du lichen plan. Elles présentent une zone centrale atrophique érythémateuse entourée de stries blanchâtres périphériques légèrement surélevées. Les lésions se localisent plus fréquemment au niveau de la muqueuse jugale et quelques fois au niveau de la lèvre inférieure et du palais. Histologiquement, on observe une vacuolisation de la membrane basale, avec hyperorthokérose, atrophie des papilles et œdème du chorion.
- Le psoriasis : les lésions buccales sont des kératoses en plaques grises ou jaunâtre sur la muqueuse pelvi-linguale ou jugale.
- La candidose chronique diffuse : elle peut être déclenchée par un facteur alimentaire ou iatrogène et évolue en poussées.

4. Aphtes et ulcérations buccales

Les aphtes et les ulcérations buccales sont des lésions de la muqueuse bucco-pharyngée et constituent un motif fréquent de consultation.

4.1 Aphtes buccales :

Les aphtes (affections bénignes) est une ulcération douloureuse (nécrotique) et inflammatoire, survenant par poussées.

L'aphte peut siéger n'importe où dans la bouche, préférentiellement sur les lèvres, les joues, ou la langue.

4.1.1 L'aphtose bucco-pharyngée récidivante idiopathique

L'étiologie est évasive : réactions cellulaires immunologiques, traumatismes, hypersensibilité, prédisposition génétique, facteurs endocriniens, stress émotionnels, déficits hématologiques, SIDA. Lors de poussée sévère, elle peut s'accompagner d'une langue saburrale, d'halitose et de sialorrhée abondante. On distingue trois formes cliniques :

- L'aphtose buccale mineure : Les lésions sont souvent sur les lèvres, les joues et la langue (figure 37)
- L'aphtose buccale majeure (géant) ou maladie de Sutton : ulcérations sont très grandes, de 1 à 5 cm, creusées au sommet de nodule inflammatoire, siège de manière ubiquitaire l'ensemble de la cavité buccale, de la rétro-commissure des lèvres aux parois de l'oropharynx ou la loge amygdalienne. (Figure 38 A)

- L'aphtose buccale herpétiforme : constituée d'aphtes miliaires, petits (moins de 2 mm) et très nombreux (de 10 à 100 éléments). Ils apparaissent souvent au sein d'une nappe érythémateuse, au niveau de la face supérieure de la langue, de la muqueuse du vestibule, des lèvres ou des joues. (Figure 38 B)



Figure 36 : Aphtose mineure

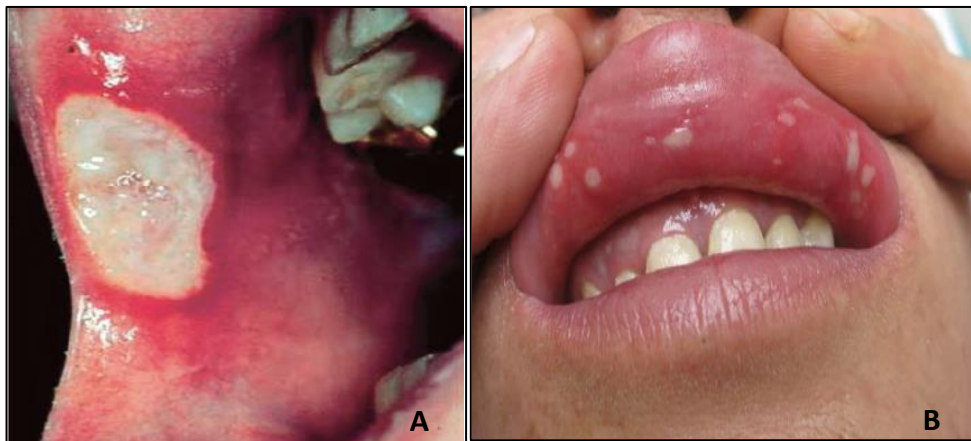


Figure 37 : Aphte géant au niveau de la joue (A) et Aphtose miliaire (B)

4.1.2 La maladie de Behçet

Cette pathologie est une affection inflammatoire chronique multi-systémique.

L'étiologie est en faveur d'une prédisposition immunogénétique en plus de troubles immunologiques.

La réactivité non spécifique de la peau et des muqueuses est un des critères caractéristiques majeurs de la maladie de Behçet. Ce phénomène peut être observé au niveau de la muqueuse buccale.

Le diagnostic de MB est porté devant l'association d'une aphtose et deux autres symptômes. Le diagnostic de MB est fait 7 ans en moyenne après le début de l'aphtose. (Tableau 9)

Critères diagnostiques de la maladie de Behçet	
Ulcérations buccales récidivantes et 2 autres symptômes	(au moins 3 poussées sur un an)
Ulcération génitale récidivante	(aphte ou cicatrice)
Attente oculaire	(uvéïte, présence de cellule dans le corps vitré, vasculite rétinienne)
Hypersensibilité au point de pique	(lue par un clinicien après 24 à 48heurs)
Lésions cutanées	(pseudo-érythème noueux, pseudo- folliculites, papulo-pustules, nodules acnéiformes)

Tableau 8 : critères diagnostiques de la maladie de Behçet.

4.1.3 Maladies inflammatoires du tube digestif

Certaines pathologies digestives entraînent des ulcérations aphtoïdes proches de l'aphtose buccale récidivante :

- La maladie de Crohn : affection inflammatoire chronique siégeant au niveau de l'iléon.
- La rectocolite ulcéro-hémorragique.
- La maladie cœliaque.

4.1.4 Neutropénie cyclique

Affection hématologique rare caractérisée par une brutale et temporaire de la production des polynucléaires neutrophiles. Elle survient en moyenne toutes les 3 semaines et dure quelques jours. Les manifestations buccales douloureuses type aphtoïde s'accompagnent de gingivite, arthralgie, fièvre, malaise, et adénopathies cervicales.

4.1.5 Syndrome de Sweet ou dermatose aigüe fébrile neutrophilique

Dermatose aigüe rare associée à des manifestations systémiques. Les lésions buccales type aphtoïde sont douloureuses et de taille variable, localisées au niveau des lèvres, de la langue et du palais.

4.2 Ulcérations buccales :

Ces lésions peuvent être primitives ou secondaires, à la suite de ruptures de bulles. On distingue les ulcérations uniques et les ulcérations multiples. L'étiologie de ces lésions est très variable.

4.2.1 Ulcérations traumatiques

Ulcération est une perte de substance muqueuse; celle-ci est profond et touche l'épithélium et le chorion, et peut laisser une cicatrice indélébile. Souvent unique, elle peut avoir une taille et un aspect variable, moulée sur l'agent responsable : dent pointue ou cassée, matériaux d'obturation

dentaire râpeux, irritation d'origine prothétique, irritation consécutive à un instrument dentaire ou encore mordillement (par exemple après une anesthésie locorégionale).

Généralement lisse à la palpation, la lésion disparaît en 7 à 10 jours sans laisser de cicatrices.

4.2.2 Carcinome épidermoïde

Une ulcération buccale unique et persistante doit faire pratiquer une biopsie. Ce cancer représente 90% des tumeurs malignes de la cavité buccale. Les lésions sont généralement localisées au niveau des lèvres, de la langue et du plancher buccal.

4.2.3 Sialométaplasie nécrosante

Maladie inflammatoire rare des glandes salivaires. La lésion se présente sous l'aspect d'un nodule sous-muqueux conduisant rapidement à un ulcère cratiforme de 1 à 5 cm de diamètre. L'ulcération est localisée sur la partie postérieure du palais, elle est indolore.

4.2.4 Ulcérations dues à des maladies dermatologiques

Certaines maladies dermatologiques ne manifesteront que des ulcérations buccales, d'autres associent des signes cutanés.

-Le lichen plan buccal érosif : les érosions se situent au niveau de la langue et face interne de la joue.

-L'érythème polymorphe bulleux.

-L'eczéma de contact de la muqueuse buccale : stomatite, glossite, gingivite, érythème et œdème accompagnent les ulcérations.

4.2.5 Les infections

De nombreuses maladies infectieuses de type bactérien, viral, mycosique, parasitaire ou non spécifique peuvent être à l'origine d'ulcérations buccales

- Causes infectieuses bactériennes des ulcérations buccales : La syphilis, la tuberculose, Infections staphylococciques, la gingivite ulcéro-nécrotique
- Causes infectieuses virales des ulcérations buccales : l'infection par herpès simplex type 1, L'infection par le virus varicelle-zona, L'infection par le HIV
- Causes infectieuses mycosiques des ulcérations buccales : Histoplasma capsulatum, Blastomyces dermatitidis, Cryptococcus neoformans.

5. Les lésions pigmentées

La couleur physiologique normale de la muqueuse est rosée. Elle est la conséquence de la présence de **mélanine** dans l'épithélium et de **l'hémoglobine** dans les vaisseaux du chorion.

Les lésions pigmentées sont dues à l'accumulation anormale de pigments, ou de substances diverses exogènes (tatouage) ou endogène (médicament) s'accumulant au niveau du chorion.

5.1 Lésion pigmentée unique

5.1.1 Le mélanome malin

Au départ, il présente une forme maculaire pigmentée asymptomatique brunâtre aux limites relativement régulières. Il siège généralement au niveau du palis ou de la gencive supérieure. (Figure 39)



Figure 38 : melanome malin buccale

5.1.2 Le mélano-acanthome buccal

Tumeur épithéliale bénigne rare dans la cavité orale. Elle se présente en plaque pigmentée verruqueuse à surface irrégulière d'une teinte foncée. La lésion habituellement unique siège sur les muqueuses jugales ou labiales, mais elles peuvent être multiples.

5.1.3 Le naevus d'Ota

Mélanocytose oculodermique congénitale ou hyperpigmentation maculeuse, elle est bleue à grise, unilatérale et située dans les régions orbitaire, zygomatique et fronto-temporale. Ces lésions se distribuent le long des 2 premières branches du nerf trijumeau. L'atteinte de la muqueuse buccale au niveau du vestibule supérieur, de la gencive et de la joue est courante. (Figure 40)



Figure 39 : le naevus d'Ota

5.1.4 La macule mélanique essentielle

Lésion banale idiopathique, sans caractère ethnique, elle n'est pas associée à une affection locale ou systémique. Elle se présente sous la forme d'une macule lenticulaire unique brune, siégeant sur les demi-muqueuses labiales inférieures, parfois la muqueuse jugale ou gingivale.

5.1.5 Les tatouages muqueux

Ce sont des taches pigmentées souvent de forme asymétrique ou allongée, situées sur les gencives vestibulaires ou les joues, résultant d'une effraction muqueuse avec dépôt intra-muqueux de matériel de traitement dentaire (Amalgame). (Figure 41)



Figure 40 : les tatouages muqueux.

5.1.6 Lésions vasculaires

Il s'agit essentiellement des angiomes, notamment sur la lèvre inférieure où ils peuvent se présenter comme une tache ou une papule noire pouvant simuler une lésion mélanique.

5.2 Les lésions pigmentées multiples et diffuses

Ces lésions sont généralement bénignes, elles sont le signe d'appel de quelques pathologies mais elles sont parfois dans les cas les plus graves, des symptômes de dissémination métastatique ou de tumeurs multifocales.

5.2.1 Le syndrome de Laugier-Hunziker

Mélanose lenticulaire essentielle à multiples éléments de teinte brune, dont les lésions envahissent les lèvres, la muqueuse jugale et palatine ou moins fréquemment les gencives, la commissure labiale, le plancher buccal et la langue.

5.2.2 Le syndrome de Peutz-Jeghers

Maladie génétique à transmission autosomique dominante caractérisée par une pigmentation cutanéomuqueuse et une polypose intestinale (hamartomatose digestive). Les macules rondes sont brunes, multiples, sans changement de teinte à l'exposition solaire, de 1 à 10 mm de diamètre. Elles sont localisées sur la demi-muqueuse des lèvres, la langue et les régions péri-orificielles du visage.

5.2.3 Le syndrome de Carney

Affection rare à transmission autosomique dominante, pouvant atteindre les muqueuses labiales et les conjonctives.

5.2.4 Origine endocrinienne, nutritionnelle et métabolique

Ces différentes causes entraînent des **hyper-mélanoses** diffuses.

- La maladie d'Addison : L'hyperpigmentation en plaques marron foncées atteint le palais, les lèvres et la gencive.
- Le xeroderma pigmentosum : trouble dû à un déficit enzymatique, il atteint la face et surtout les lèvres sous formes de macules pigmentaires avec hyperkératose et télangiectasie.
- Déficit nutritionnel en vitamines B12, acide folique : il entraîne une pigmentation Pseudo-addisonienne de la peau, des ongles et de la muqueuse buccale.
- L'hémochromatose : pigmentation cutanée brunâtre, elle peut atteindre la muqueuse buccale, surtout les gencives et le palais.

5.2.5 Origine toxique ou médicamenteuse

Elles peuvent occasionner des lésions diffuses

- La mélanose du fumeur : Elle est liée à une hyperactivité mélanocytaire peut être induite par la nicotine. Les lésions se situent sur la partie antérieure de la gencive et de la muqueuse vestibulaire inférieure.
- L'intoxication aux métaux lourds : le bismuth, le plomb, l'argent, l'or ou le mercure, Les lésions sont souvent grises-ardoisées à noir et se situent au niveau du palais, de la joue ou sous forme de liseré gingival.

La pigmentation mélanique d'origine médicamenteuse : les antipaludéens de synthèse (plusieurs mois de traitement) vont donner une pigmentation maculeuse bleue du palais, de la muqueuse jugale et des gencives. Le kétoconazole et la phénophtaléine donnent des macules pigmentées. Les antimétabolites sont aussi responsables d'hypermélanocytose.

6. les lésions érythémateuses

Ces lésions forment un groupe important et hétérogène de la muqueuse buccale. Elles présentent une coloration rouge anormale.

6.1 L'érythroplasie

On la définit comme lésion précancéreuse. On distingue 3 formes cliniques : **homogène** (plaque érythémateuse uniforme surélevée), **ponctuée** (aspect moucheté irrégulier comprenant des îlots de muqueuse saine) et **tachetée** (alternance de zones érythroplasiques et leucoplasiques). Elles se localisent au niveau du palais mou, du plancher buccal, de la face ventrale de la langue, de la muqueuse jugale ou de la zone rétromolaire.

6.2 Lésions érythémateuses de causes infectieuses

Certains germes infectieux ou mycoses déclenchent des lésions érythémateuses qui peuvent être un des symptômes de tableaux cliniques chargés ou le signe clinique principal de l'affection.

-La candidose érythémateuse: es plaques érythémateuses se situent sur le dos de la langue et sur le palais.

-La candidose chronique ou stomatite prothétique: irritation buccale fréquente chez les porteurs de prothèses sur de longues durées. La localisation est généralement dans la zone maxillaire qui supporte la prothèse, au niveau du palais.

-La glossite losangique ou rhomboïde médiane: La zone érythémateuse losangique bien délimitée est située le long de la ligne médiane du dos de la langue, en avant des papilles caliciformes.

-La gingivite érythémateuse: la gingivite chronique présente des érythèmes et des œdèmes localisés au niveau de la gencive adhérente mais peuvent s'étendre à la muqueuse jugale ou à la langue.

6.3 Maladies dermatologiques

-Le lichen plan: sa forme érosive décrit un érythème rouge vif et brillant.

-Le lupus érythémateux: des lésions érythémateuses buccales se situent au niveau de la muqueuse jugale ou des lèvres

6.4 Les stomatites

-Les stomatites érythémateuses de contact : elles sont causées par une irritation, un allergène, un aliment, des bains de bouche ou un dentifrice.

-La stomatite érythémato-pultacée: la desquamation de l'épithélium sont responsables de la formation d'enduit pultacé, sur les bords de langue et sur la face interne des lèvres, facilement détachables.

-Les stomatites nicotiques : Les fumeurs voient leurs palais parsemés de lésions érythémateuses, particulièrement les fumeurs de pipe.

7 Les lésions bulleuses et les lésions vésiculeuses

7.1 Les lésions bulleuses

Une bulle se définit comme une collection de sérosité claire ou hémorragique intra-épithéliale ou sous-épithéliale dont la taille varie de quelques mm à quelques cm. Elle se forme par perte d'adhérence normale entre les kératinocytes et entre les structures de la membrane basale.

7.1.1 L'érythème polymorphe

Maladie bulleuse aigüe de la peau et des muqueuses, Les lésions buccales sont très douloureuses, la phase bulleuse est de courte durée (quelques jours), laissant place à des érosions irrégulières recouverte d'une pseudo-membrane nécrotique. Ces lésions siègent sur la muqueuse de joues, la langue, les demi-muqueuses des lèvres, le voile du palais et le plancher buccal. (Figure 42)



Figure 41 : érythème polymorphe buccale.

7.1.2 Syndrome de Steven-Johnson

Appelé aussi érythème polymorphe majeur, il est responsable de lésions buccales extrêmement douloureuses et étendues, jusqu'au pharyngo-larynx.

Les bulles forment des érosions recouvertes d'un enduit fibrineux grisâtre ou hémorragique.

7.1.3 L'angine bulleuse hémorragique

Maladie buccale bénigne et de survenue spontanée. Elle se manifeste par des décollements hémorragiques ou des bulles de grandes tailles (souvent uniques) à contenu hématique. Les lésions siègent au niveau de la langue, du voile du palais et du palais mou, de la muqueuse jugale, et des piliers de l'amygdale. (Figure 43)



Figure 42 : l'angine bulleuse hémorragique.

7.1.4 Epidermolyse bulleuse acquise

Maladie auto-immune due à l'apparition d'un auto-anticorps dirigé contre le collagène VII. Elle implique la peau et les muqueuses. L'atteinte buccale se présente comme des bulles, isolées ou multiples, et des ulcérations douloureuses. La localisation préférentielle est le palais dur.

7.1.5 Pemphigus

Maladie auto-immune cutanéomuqueuse. Elle est due à une perte de la cohésion des kératinocytes provoquant la formation de bulles dans l'épaisseur de l'épithélium.

On distingue différentes formes de pemphigus : végétant, érythémateux, foliacé, induit, paranéoplasique et la forme la plus courante le pemphigus vulgaire.

Le pemphigus vulgaire présente des bulles visibles que par l'aspect opalin du palais, des muqueuses jugales et des lèvres, quelque fois de la gencive. Cette teinte traduit la présence d'une fente acantholytique profonde. (Figure 44)



Figure 43 : pemphigus vulgaire buccal.

7.1.6 Pemphigoïde cicatricielle

Appelée aussi pemphigoïde muqueuse membranaire, cette maladie auto-immune responsable de la formation de cicatrices fibreuses et synéchiants au niveau des muqueuses. La muqueuse buccale est particulièrement atteinte : l'érythème débutant rend la gencive lisse et brillante puis des bulles récurrentes qui éclatent (par exemple au brossage ou les frottements de mastication) laissent place à de grandes ulcérations superficielles douloureuses. Ces lésions se localisent le plus souvent au niveau des gencives, aboutissant à un tableau clinique de gingivite desquamative, mais peuvent s'étendre à la muqueuse palatine, souvent de manière symétrique, voir à tout le palais dur.

7.1.7 Dermatose à IgA linéaire

La maladie à immunoglobuline A est une dermatose bulleuse auto-immune caractérisée par le dépôt linéaire d'IgA le long de la membrane basale. Elle atteint la peau, les muqueuses et les voies aéro-digestives supérieures. L'atteinte buccale est proche de la pemphigoïde cicatricielle avec formation de bulles qui éclatent rapidement.

7.2 Les lésions vésiculeuses

7.2.1 L'herpès

On observe 2 phases d'infection par herpès simplex virus 1 ou 2 : la primo-infection et les récurrences plus ou moins fréquentes.

- La primo-infection : lorsque les manifestations sont bruyantes, elles débutent par un malaise général, fièvre, myalgies, douleurs abdominales. La muqueuse buccale apparaît rouge et œdémateuse, avec des vésicules coalescentes qui se rompent rapidement, donnant de petits ulcères douloureux recouverts de fibrine jaunâtre.

Les lésions siègent sur le palais, la muqueuse jugale, les gencives (avec augmentation de volume), la langue et les lèvres.

● Les récurrences : l'herpès secondaire est généralement localisé sur la lèvre supérieure et la zone cutanée immédiatement contiguë. Le patient ressent une sensation de brûlure et une hyperesthésie. Un bouquet de vésicules apparaît, il laissera des érosions croûteuses.

7.2.2 La varicelle

La varicelle et le zona sont causés par le même virus herpétique VZV. La varicelle représente la primo-infection et le zona la réactivation tardive du virus, qui peut rester à l'état latent dans les ganglions spinaux toute une vie. L'éruption se présente sous la forme de macules érythémateuses, qui deviendront vésiculeuses, sur l'ensemble du corps.

Les lésions buccales sont de petites vésicules localisées sur le palais et la muqueuse jugale.

7.2.3 Le Zona

Il implique la réactivation du virus VZV par différents facteurs : SIDA, leucémies, lymphomes, irradiations, immunosuppresseurs et médicaments cytotoxiques. L'éruption est précédée de douleurs et se présente sous la forme de papules, qui laisseront place à des vésicules puis des pustules. Les sites les plus classiquement atteints correspondent aux dermatomes thoracique, cervical, trigéminal et lombosacré.

Souvent un seul dermatome est atteint, s'il s'agit de la région des branches maxillaire supérieure (V2) ou inférieure (V3) du nerf trijumeau, une éruption de vésicules sera observée de manière typique unilatérale sur le palais, la muqueuse jugale et le plancher de la bouche. Si le nerf facial est atteint, la paralysie faciale s'accompagne de vésicules dans l'oreille et dans la fosse amygdalienne. (Figure 45)



Figure 44 : le zona buccal.

7.2.4 L'herpangine

Maladie provoquée par le virus Coxsackie A, La transmission se fait par la salive ou par contact oro-fécal. L'infection se manifeste sur la cavité buccale par des lésions vésiculo-érosives sur le voile du palais, les amygdales, la paroi pharyngée postérieure et plus rarement la muqueuse de la joue et la langue. Ces lésions donnent rapidement des ulcérations.

7.2.5 Le syndrome main-pied-bouche

Affection hautement contagieuse causée par le virus Coxsackie A16. La contamination du virus est aérienne ou oro-fécale. Après une incubation de 3 à 10 jours, apparaissent malaise, fièvre, céphalées et brûlures buccales qui sont l'objet principal des plaintes du patient. Les lésions buccales se présentent sous forme de vésicule peu nombreuse ou d'érosions post-vésiculeuses, situées sur le palais, la muqueuse jugale, les gencives et la langue.

Chapitre 4 : NUTRITIONS ET DENUTRITIONS

1. Nutrition :

La nutrition est la science qui étudie la transformation et l'utilisation des aliments par l'organisme. Elle s'intéresse aux valeurs nutritives et caloriques des aliments. Ces derniers sont ingérés lors de la prise alimentaire qui est un comportement complexe et périodique grâce auquel tout organisme tire de son environnement les ressources nutritionnelles nécessaires à sa survie.

La prise alimentaire est déclenchée par la sensation de faim, réponse comportementale de l'organisme à la perception par le cerveau, d'un déficit énergétique. Toutefois, un déficit en eau, aliment dépourvu d'énergie, peut également déclencher la prise alimentaire.

1.1 Généralités sur l'aliment :

L'aliment désigne toute substance susceptible d'être digérée et de servir à la nutrition de l'être vivant. Il est constitué en proportions variables de divers nutriments qui sont des substances issues de sa digestion. Cette dernière désigne l'ensemble de transformations, sous l'action d'enzymes digestives, que subit l'aliment dans le tube digestif et qui aboutissent à la formation de nutriments et à leur assimilation par l'organisme.

L'alimentation humaine est faite de 7 composantes de base classées selon la similitude de leur composition en nutriments ou de leurs modalités de productions (tableau 10)

Classes d'aliments	Apports nutritionnels
Viandes, poissons et œufs	- Riches en protéines, en minéraux, en vitamines du groupe B, en lipides et en cholestérol. - Pauvres en calcium et en vitamine C.
Produits laitiers (ex: lait et fromage)	- Riches en calcium, en lipides et en cholestérol, en protéines et en vitamines B2, D et A. - Pauvres en Fer et en Vitamine C.
Matières grasses (ex : beurre, crème, huiles et margarines)	- Riches en acides gras essentiels et en vitamines liposolubles (vitamines A, D, E). - Pauvres en minéraux.

Fruits et légumes	<ul style="list-style-type: none"> - Riches en fibres, en minéraux, en glucides, en vitamines du groupe B, en vitamine C et en bêta – carotène. - Leurs apports protéique et lipidique sont négligeables.
Céréales et légumineuses	<ul style="list-style-type: none"> - Riches en protéines végétales, en vitamines du groupe B, en glucides, en fibres et en minéraux. - Pauvres en lipides.
Sucre et produits sucrés	-Riches en glucides (saccharose, glucose, fructose).
Boissons	De composition variable selon qu'il s'agisse d'eau (riche en oligoéléments), de boissons sucrées (riches en sucre), de jus de fruits (riches en vitamines et en oligoéléments) ou de boissons alcoolisées.

Tableau 9 : Classes d'aliments et apports nutritionnels.

1.2 Généralités sur les nutriments :

Les nutriments sont les produits de la dégradation enzymatique des aliments dans le tube digestif. Ils sont répartis en deux classes selon les rôles joués dans le développement et le fonctionnement de l'être vivant.

1.2.1 Les macronutriments :

Ce sont les principaux constituants des aliments. Il s'agit des glucides, des lipides et des protéines

A. Les glucides

Aussi nommés hydrates de carbonnes, ils sont constitués d'aldéhydes et/ou de cétones hydroxylés.

On parle également de polyols avec une ou plusieurs fonctions carbonyles

Les glucides peuvent être classés selon plusieurs critères dont le nombre d'oses (n) qu'ils contiennent. (Tableau 11)

Classe de glucides	Nombre d'oses contenus (n)	Principaux représentants et distribution	Principales fonctions dans l'organisme
Monosaccharides ou oses (non hydrolysables)	n = 1	Le glucose et le fructose retrouvés dans les fruits Le galactose retrouvés dans le lait et produits laitiers (fromages et yaourts), dans les préparations à bases de soja (farine, jus ...) et dans les abats	- Principale source d'énergie nécessaire au fonctionnement de l'organisme en général (contraction musculaire, fonctionnement des cellules ...)
Disaccharides ou diosides (hydrolysables)	n = 2	Le saccharose retrouvé dans les fruits et certains légumes (betterave) Le lactose retrouvé dans le lait et les produits laitiers Le maltose retrouvé dans les graines d'orge en germination	- Interviennent dans la synthèse de l'ADN et de L'ARN, et, rentrent dans la constitution du cartilage osseux et dans celle des parois cellulaires
Oligosaccharides ou oligosides (hydrolysables)	2 < n ≤ 10	Mélézitose retrouvé dans le miel, stachyose retrouvé dans le haricot vert	

		et dans les graines de soja	
Polysaccharides ou polyoses (hydrolysables)	$n \geq 10$	L'amylose et l'amylopectine retrouvées dans l'amidon et dans le blé Le glycogène retrouvé dans le foie des animaux	

Tableau 10 : Propriétés et principales fonctions des glucides.

En cas de déficit énergétique de glucose : le glucose est formé à partir du glycogène : c'est la **glycogénolyse**. Cette voie métabolique aboutit à la libération de molécules de glucose qui peuvent ainsi sortir de la cellule.

En cas **d'excès** d'apport alimentaire : Lorsque l'apport alimentaire **excède** les besoins énergétiques individuels selon l'âge, le sexe, le niveau d'activité physique et l'état physiologique, le glucose emprunte la voie de la **glycogénogenèse**.

Les capacités de stockage **hépatique** et **musculaire** du glucose sous forme de **glycogène** étant limitées, le glucose est également stocké sous forme de **triglycérides** dans le tissu adipeux principalement, et dans le foie également pendant la lipogenèse.

B. Les lipides

Les lipides sont un groupe de substances caractérisé par leur insolubilité dans l'eau et leur solubilité dans les solvants organiques. Ce sont des molécules composées principalement d'acides gras qui, sont des acides à longues chaînes saturées ou non et dont le groupement acide peut être estérifié ou non par des alcools. (Tableau 12)

Classe de lipides	Principales caractéristiques de la chaîne carbonée	Principaux représentants	Principales fonctions dans l'organisme
Acides gras	Saturée ou non et/ou portant un ou plusieurs groupes hydroxyle (-OH), cétone (-	- Acide palmitique - Acide α -linoléinique (ALA)	- Rôle énergétique via les triglycérides stockés

	C=O), méthoxyl (-OCH3), amine (-NH2), thiol (-SH), cyanyl (-C≡N) ou nitrosyl (-NO2)	- Acide arachidonique	dans le foie et dans le tissu adipeux et dégradés en période de jeûne pour former du glucose qui, par voie sanguine, est mis à la disposition des différentes cellules de l'organisme .
Dérivés d'acides gras	Semblable à celle de l'acide gras précurseur seulement le groupe carboxyle (-COOH) peut être estérifié par un composé hydroxylé ou substitué par un groupement hydroxyle (-OH), aldéhyde (-CH=O), amide (-CONH2), éther (-C-O-R) ou nitrile (-C≡N)	- Acylcoenzyme A - Prostaglandine - Leucotriènes - Thromboxanes	- Rôle structural via les glycérophospholipides et les sphingolipides impliqués dans la construction de membranes biologiques, définissant une séparation
Acylglycérols ou Glycerides	Résulte de l'estérification d'acides gras par le glycérol	Tripalmitoylglycérol	
Phosphoacylglycérols Ou Glycérophospholipides	Composée d'un diglycéride et d'un phosphate en général lié à un composé polaire hydroxylé tel que la choline, la sérine ou l'éthanolamine.	- Palmityl-oléyl-Phosphatidylcholine - Lécithine	
Stérols	Dérive du noyau cyclopentano-phénanthrénique et contient	Cholestérol Acide biliaires et dérivés	

	des insaturations dont le nombre et la position varient.		entre le milieu intracellulaire et le milieu extracellulaire, et, les triglycérides, constituant les couches internes des membranes cellulaires.
Sphingolipides	Composée de sphingosines (condensation d'acides gras et de sérine) liées ou non à un acide gras par une liaison amide.	Sphingomyéline Acylcéramides	- Rôle de synthèse, en Général d'hormones dérivées du cholestérol (progestérogène, testostérone, etc.).
Prénols	Composées de plusieurs unités d'isoprène (CH ₂ =C(CH ₃)-CH-CH ₂)	Vitamines liposolubles A, D, E et K	
Polykétides	Formée par condensation de groupe acétyl et/ou propionyl.	Polykétides aromatiques Macrolides	
Glycolipides	Résulte de l'estérification ou de l'amidification d'acide gras par des sucres ou des sucres aminés.	Monoacylamino- sucs	

Tableau 11 : Propriétés et principales fonctions des lipides.

C. Les protéines

Les protéines sont des macromolécules formées d'une ou de plusieurs chaînes polypeptidiques. Ces dernières sont composées d'acides aminés reliés entre eux par des liaisons peptidiques. La liaison peptidique représente une liaison chimique covalente établie entre la fonction carboxyle (-COOH) portée par le carbone α d'un acide aminé (premier carbone rattaché aux groupes fonctionnels -COOH et -NH₂ de l'acide aminé) et la fonction amine (-NH₂) portée par le carbone α de l'acide aminé suivant dans la chaîne peptidique. Les liaisons peptidiques sont fondamentales dans la formation des peptides, des polypeptides et des protéines. L'aspartame, par exemple, est

un dipeptide composé de deux acides aminés, l'acide L-aspartique et la L-phénylalanine sous forme d'ester méthylique, reliés par une liaison peptidique.

On compte 20 acides aminés protéinogènes. Certains sont dits non indispensables ou non essentiels car peuvent être synthétisés par l'organisme. Il s'agit de la glycine, l'alanine, la proline, l'asparagine, l'aspartate, le glutamate, la tyrosine, la cystéine, la sérine et la glutamine. L'arginine et l'histidine sont considérées comme semi indispensables. Des acides aminés sont dits indispensables ou essentiels car ne peuvent être synthétisés par l'organisme et doivent par conséquent être apportés par l'alimentation. Il s'agit de la méthionine, la valine, la leucine, l'isoleucine, le tryptophane, la phénylalanine, la thréonine et la lysine. Les protéines jouent un rôle essentiel aux niveaux structural, immunitaire et enzymatique. Elles ont également un rôle énergétique de second rang car contribuent au cours du jeûne, aux apports énergétiques via la néoglucogenèse d'acides aminés glucoformateurs et la céto-genèse d'acides aminés cétoformateurs. (Tableau 13)

Classes de protéines selon la forme structurale	Principales propriétés	Principales fonctions dans l'organisme
Protéines fibreuses	Elles sont faites de chaînes polypeptidiques allongées et enroulées autour d'un axe sous une forme hélicoïdale ou en feuillets	<ul style="list-style-type: none"> - Protéines de structure assurant la stabilité des organes et des tissus Ex : collagène des tendons et élastine de la peau - Permettent la contraction musculaire Ex : myosine et tropomyosine - Ont un rôle protecteur Ex : kératine des cheveux
Protéines globulaires	Elles sont de forme sphérique et ont une structure plus complexe que celles des protéines	<ul style="list-style-type: none"> - Rôle de transporteur Ex : l'hémoglobine, l'albumine - Rôle de récepteur membranaire Ex : les récepteurs membranaires hormonaux - Rôle de coagulateur Ex : le fibrinogène

	Fibreuses	<ul style="list-style-type: none"> - Rôles de signalisation et de régulation Ex : Les facteurs de croissance et les hormones - Rôle de catalyseur de réactions Ex : les enzymes - Rôle protecteur Ex : les anticorps
--	-----------	---

Tableau 12 : Classification des protéines selon leur forme structurale et principales fonctions.

En cas de déficit énergétique : Après absorption, les acides aminés libres sont soit métabolisés soit libérés dans la circulation. En cas de déficit énergétique, une partie des acides aminés acheminés jusqu'au foie, composés d'acides aminés glucoformateurs et/ou cétoformateurs, est dégradée dans le foie pour répondre au besoin énergétique.

Soixante-dix à 80% des acides aminés libérés dans la circulation générale sont acheminés aux muscles. En cas de déficit énergétique, ces derniers sont également dégradés via la néoglucogenèse et/ou la cétogénèse selon qu'ils soient glucoformateurs et/ou cétoformateurs.

En cas d'excès d'apport alimentaire : Les acides aminés libres sont répartis en pools dans le foie et dans le plasma. Dans le foie, les acides aminés sont utilisés pour la synthèse de protéines endogènes qui alimentent le pool hépatique d'acides aminés libres. Le pool plasmatique d'acides aminés libres alimente les tissus périphériques en acides aminés libres. Il est en parti constitué grâce au "**turn over protéique** " représentant la synthèse et la dégradation simultanée des protéines dans l'organisme permettant un renouvellement protéique permanent d'environ 200 à 300 g/ jour.

1.2.2 Les micronutriments

Etymologiquement, le préfixe "micro" leur est attribué parce qu'ils ne sont indispensables à l'organisme qu'à "faibles doses". Il s'agit des vitamines et des minéraux.

Les vitamines :

Indispensables à la croissance et à l'équilibre de l'organisme, les vitamines sont un groupe de molécules organiques de structures chimiques différentes. Elles sont en majorité apportées par l'alimentation car ne peuvent être synthétisées en quantités suffisantes par l'organisme. Les vitamines sont réparties en deux groupes selon leur niveau de solubilité dans l'eau et dans les solvants organiques.

- **Les vitamines hydrosolubles** : Elles sont solubles dans l'eau par formation de liaisons hydrogènes et, insolubles dans les solvants organiques. Elles jouent plusieurs rôles dans l'organisme. (Tableau 14)

Vitamines Hydrosolubles	Origines	Principales fonctions dans l'organisme
Vitamine B1 (Thiamine) C₁₂H₁₇N₄OS+	Exogène (alimentaire)	-Coenzyme, sous forme de TDP, des réactions de décarboxylation (transfert de CO ₂) et de transcétolation (transfert de groupements dicarbonés) au cours du métabolisme des glucides et des acides aminés.
Vitamine B2 (riboflavine) C₁₇H₂₀N₄O₆	Exogène (alimentaire)	- Intervient dans les réactions d'oxydoréductions et de biosynthèse de nombreuses enzymes (xanthine oxydase, glutathion réductase...) grâce à l'action des coenzymes FAD et FMN dont elle est le précurseur. - Indispensable au fonctionnement des cellules rétinienne, nerveuses et respiratoires.
Vitamine B3 (niacine) C₆H₅NO₂	Exogène (alimentaire) Endogène (à partir du tryptophane)	-Précurseur de synthèse des coenzymes NAD et NADP, responsables du transport d'hydrogènes dans de nombreuses réactions d'oxydoréduction cellulaires.
Vitamine B6 (pyridoxine) C₈H₁₁NO₃	Exogène (alimentaire)	-Précurseur de PNP, PLP et de PMP intervenant dans le métabolisme des acides aminés, des acides gras et dans l'hématopoïèse.
Vitamine B9 (acide folique) C₁₉H₁₉N₇O₆	Exogène (alimentaire)	-Précurseur de THFA, coenzyme des réactions de transfert des groupes hydroxométhyl et formyl lors de la dégradation d'acides aminés et de la

		synthèse des bases nucléiques purines et pyrimidiques et des acides nucléiques (ADN et ARN)
Vitamine B12 (cobalamine) C₇₂H₁₀₀CoN₁₈O₁₇P	Exogène (alimentaire)	-Précurseur de l'adénylcobalamine et de la méthylcobalamine, coenzymes nécessaires au métabolisme de certains acides aminés ex : leucine, méthionine...
Vitamine C (acide ascorbique) C₆H₈O₆	Exogène (alimentaire)	- Coenzyme des hydrolases catalysant les réactions de transferts d'hydrogènes lors de la synthèse des catécholamines, du collagène et des acides biliaires. - Intervient dans la synthèse de la cartinine et du cytochrome p450 et, facilite l'absorption du fer.

Tableau 13 : Propriétés et principales fonctions des vitamines hydrosolubles.

Abréviations : **TDP** : thiamine double phosphate, **FAD** : flavine adénine di-nucléotide, **FMN** : flavine mono-nucléotide, **NAD** : nicotinamide adénine di-nucléotide, **NADP** : nicotinamide adénine di-nucléotide phosphate, **PNP** : pyridoxine-5-phosphate, **PLP** : pyridoxal-5-phosphate, **PMP** : pyridoxamine-5-phosphate, **THFA** : acide tétra-hydro-folique, **ADN** : acide désoxyribonucléique, **ARN** : acide ribonucléique.

• **Les vitamines liposolubles** : Elles sont solubles dans les solvants organiques et insolubles dans l'eau. Ce sont des composés polyprényl contenant chacune plus d'une unité d'isoprène (CH₂=C(CH₃)-CH-CH₂). Elles ont plusieurs rôles dans l'organisme. (Tableau 15)

Vitamines Liposolubles	Origines	Principales fonctions dans l'organisme
Famille de la Vitamine A Retinol (C₂₀H₃₀O)	Exogène (alimentaire)	<ul style="list-style-type: none"> - Antioxydant essentiel au système de défense de l'organisme - Sous forme de rétinal, elle est indispensable pour la chimie de la vision, - Sous forme d'acide rétinoïque, elle a un effet trophique sur les muqueuses (respiratoires, intestinales et urinaires) et sur la peau, - Sous forme d'esters de rétinol (rétinyl palmitate, rétinyl stéarate ...) elle constitue une partie des réserves en vitamine A de l'organisme (foie et rétine).
Famille de la vitamine D Vitamine D3 ou cholécalférol (C₂₇H₄₄O)	Exogène (alimentaire) et endogène (à partir du cholestérol)	<ul style="list-style-type: none"> - Sous forme de cholécalférol (vit D3), elle est responsable du maintien de l'homéostasie du calcium et du phosphore par actions sur l'intestin grêle (favorise leurs absorptions intestinale), les os (régule leur absorption par minéralisation osseuse et leur libération par déminéralisation osseuse) et les reins (augmentation de la réabsorption du calcium et de l'excrétion du phosphore)
Famille de la vitamine E α -tocophérol (C₂₉H₅₀O₂)	Exogène (alimentaire)	<ul style="list-style-type: none"> - Sous forme d'α-tocophérol, elle a un rôle structural (composant des membranes de l'organisme) et antioxydant (protège les lipids membranaires et les lipoprotéines de

		la peroxydation)
Famille de la vitamine K	Exogène	- Cofacteur de l'activation des précurseurs de facteurs de coagulation hépatique
Vitamine K1 (C ₃₁ H ₄₆ O ₂)	(alimentaire)	-Participe à la formation de protéines osseuses (ostéocalcine)
Vitamine K2 (C ₃₁ H ₄₀ O ₂)		

Tableau 14 : Propriétés et principales fonctions des vitamines liposolubles.

2. Dénutrition :

En oncologie, la dénutrition est fréquente. Elle a un retentissement négatif sur le pronostic, la qualité de vie entraînant des répercussions sur les dépenses de santé. Elle doit donc être une priorité dans la prise en charge globale du patient atteint de cancer.

2.1 Définitions :

Ces définitions proviennent des recommandations professionnelles de la Société Francophone Nutrition Clinique et Métabolisme (SFNEP) établies en Novembre 2012.

- **Poids habituel :** Le poids habituel correspond au poids avant la maladie.
- **Perte de poids :** La perte de poids (PDP) est exprimée en pourcentage de perte de poids par rapport au poids antérieur. $PDP (\%) = (\text{poids antérieur} - \text{poids actuel}) * 100 / (\text{poids antérieur})$
- **Dénutrition :** La dénutrition est le résultat d'un déséquilibre entre les apports et les besoins protéino-énergétiques de l'organisme. Ce déséquilibre entraîne des pertes tissulaires involontaires ayant des conséquences fonctionnelles délétères.
- **L'amaigrissement :** se différencie de la dénutrition par le caractère non délétère de la perte pondérale. Il peut être volontaire ou non.
- **La cachexie :** est, selon une définition internationale (18), un syndrome métabolique complexe d'étiologie multifactorielle à l'origine d'un déficit protéino-énergétique dans un contexte de pathologie chronique qui engendre une augmentation de la morbi-mortalité. Ces perturbations métaboliques peuvent être associées à une diminution des ingesta, responsable d'une perte de poids et d'une diminution de la masse musculaire éventuellement associée à une perte de masse graisseuse. Elle est souvent associée à une anorexie. Actuellement, ce syndrome n'est pas réversible malgré une augmentation des ingesta. Il est associé à une insulino-résistance et souvent à un syndrome inflammatoire. Dans cette définition, le consensus a précisé que la cachexie n'était pas une sarcopénie, une malabsorption, un syndrome dépressif ou une hyperthyroïdie.

Un patient cachectique sera donc dénutri. En revanche, un patient dénutri ne sera pas forcément cachectique.

2.2 Diagnostic :

Le diagnostic de dénutrition est l'objet de recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS) dans deux populations : chez les patients hospitalisés de moins de 70 ans et les patients de plus de 70 ans.

● Dénutrition dans la population non cancéreuse hospitalisée

Chez les patients de moins de 70 ans, le diagnostic repose sur :

- Une perte de poids ≥ 10 % par rapport au poids antérieur à l'hospitalisation actuelle, Ou
- Une perte de poids ≥ 5 % en 1 mois par rapport au poids antérieur à l'hospitalisation actuelle, Ou
- Un Indice de Masse Corporelle (ou IMC qui correspond au rapport du poids sur la taille²) : IMC $< 18,5$ kg/m² (26), Ou
- Au niveau biologique, en l'absence de syndrome inflammatoire :
 - Une albuminémie < 30 g/L, Ou
 - Une préalbuminémie (ou transthyrétinémie) $< 0,11$ g/L.

Chez les patients âgés de 70 ans et plus, le diagnostic repose sur :

- Une perte de poids ≥ 5 % en 1 mois ou ≥ 10 % en 6 mois, Ou
- Un IMC < 21 kg/m², Ou
- Une albuminémie < 35 g/L, Ou
- Un Mini Nutritional Assessment (MNA) global < 17 .

● Dénutrition sévère dans la population non cancéreuse

Chez les patients de moins de 70 ans, le diagnostic repose sur :

- Une perte de poids ≥ 15 % en 6 mois ou ≥ 10 % en 1 mois par rapport au poids antérieur à l'hospitalisation actuelle, Ou
- Au niveau biologique en l'absence de syndrome inflammatoire :
 - Une albuminémie < 20 g/L, Ou
 - Une préalbuminémie (transthyrétinémie) $< 0,050$ g/L.

Chez les patients de 70 ans et plus, le diagnostic repose sur (27) :

- Une perte de poids ≥ 10 % en 1 mois ou ≥ 15 % en 6 mois, Ou
- Un IMC < 18 , Ou
- Une albuminémie < 30 g/L.

Marqueur	Outils de mesure	Valeur décisionnelle
Poids	Balance debout ou assis	Aucune
Perte pondérale en % à 4 mois	Valeur si possible non déclarative	Risque de dénutrition de 5 à 10% Dénutrition de 10 à 19% Dénutrition sévère >20%
Perte pondérale en valeur absolue à 1 mois et 6 mois	Valeur si possible non déclarative	2kg en 1 mois 4kg en 6 mois
IMC	P/T ² en kg/m ²	Dénutrition si IMC : Adulte : < 18,5 Personne âgée >70 ans : < 21
Taille		Aucune
Ingesta en kcal/kg/j	Mesure semi-quantitative par relevé des ingesta	Risque de dénutrition < 25 kcal/kg/j
Biologie	Albuminémie	< 30 g/L : valeur pronostique, augmentation de la mortalité
	Pré Albumine	Pronostic vital < 50 mg/L Déficit métabolique ++ < 0,11 g/L Risque majoré < 0,15 g/L
	CRP	Quantifier l'inflammation

Tableau 15 : Outils proposés par le Programme National Nutrition Santé pour le dépistage de la dénutrition.

● **Dans la population de patients atteints de cancer**

En oncologie, on parlera plus volontiers de cachexie ou de syndrome de cachexie lié au cancer.

Les critères diagnostics de la cachexie ont fait l'objet d'un consensus international.

Un patient cachectique nécessite les critères suivants :

- L'existence d'une pathologie chronique connue,
- Un amaigrissement de 5% en un an OU un IMC < 20 Kg/m², ET
- Au moins trois des critères suivants :
 - Une perte de masse musculaire,
 - Une asthénie,
 - Une perte de masse graisseuse,
 - Une perturbation des paramètres biologiques :
 - Une albuminémie < 32 g/L,
 - Une augmentation des paramètres inflammatoires :
 - Interleukine-6 > 4pg/mL,

- CRP > 5 mg/L.

2.3 Physiopathologie de la dénutrition

Dans le cancer, la cachexie est liée à une inadéquation entre les apports et les dépenses énergétiques. Cette balance énergétique défavorable est la conséquence de trois facteurs parfois intriqués : les facteurs digestifs, les facteurs humoraux et les facteurs tumoraux. Ces différents facteurs amènent à une diminution des apports énergétiques et / ou à une augmentation du métabolisme de base via la consommation énergétique de la tumeur (facteurs tumoraux qui sont synthétisés ou modifiés par la tumeur) ou encore les perturbations métaboliques (facteurs humoraux qui ne sont pas spécifiques de la tumeur mais dont la réponse est modulée par celle-ci).

A. Les facteurs digestifs

La diminution des apports est la conséquence de la diminution des ingesta. L'anorexie semble avoir la part la plus importante dans le phénomène. Elle peut être centrale ou liée à des facteurs digestifs ou sensoriels. 30 à 75% des patients cancéreux sont anorexiques. Avec près de 70% de patients atteints, le cancer pulmonaire est le 2ème cancer le plus pourvoyeur d'anorexie.

L'anorexie liée à des facteurs digestifs repose sur des phénomènes mécaniques (dysphagies, constipations liées à des tumeurs digestives, ORL), sensoriels (dysgueusie, nausées/vomissements), algiques ou résulte de pathologies locales sous-jacentes (mycoses, malabsorptions). Ces facteurs peuvent être liés au cancer en lui-même mais également aux traitements cytotoxiques.

L'anorexie centrale s'explique par les perturbations générées par les facteurs humoraux et tumoraux.

B. Les facteurs humoraux

Les facteurs humoraux sont des molécules présentes chez tous les individus mais dont la réponse biologique est modulée par la présence de la tumeur cancéreuse.

Parmi les molécules incriminées, on retrouve :

- Des interleukines sécrétées par la tumeur notamment, le TNF- α (Tumor Necrosis Factor α), Interleukine 1 (IL-1), Interleukine 6 (IL-6), Interféron γ (IFN- γ),
- Des neuropeptides (Neuropeptide Y, Sérotonine, Melanocortine)
- Des hormones (Insuline, Glucagon, Leptine).

1. Les interleukines

Le TNF- α est l'un des premiers marqueurs endogènes découvert dans le syndrome anorexie-cachexie lié au cancer. Il est sécrété par de nombreuses cellules immunitaires mais également par de nombreuses tumeurs.

Dans un modèle expérimental animal, l'administration de TNF- α provoque à long terme une anorexie, une perte de poids, une perte de masse musculaire et grasse. Le TNF- α active les protéines de dégradation du système protéasome-ubiquitine grâce à la chaîne de transcription

(MyoD, NF- κ B) et réduit l'absorption de glucose et d'acides aminés par les muscles. Les cytokines impliquées dans le syndrome de cachexie-anorexie lié au cancer réduisent la lipogenèse, les lipides absorbés, les triglycérides circulant et activent la lipolyse en inhibant les lipoprotéines-lipases.

2. Les neuropeptides

Il existe également une augmentation de l'IL-1 ayant pour conséquence une augmentation de la mélanocortine et de la sérotonine et une réduction en neuropeptide Y, responsables d'une anorexie.

3. Les hormones

Les IL-1 et 6 réduisent la synthèse d'insuline. Ce phénomène est parfois associé à l'augmentation de la synthèse de glucagon, de cortisol et de catécholamines chez les patients cancéreux. Ces différents facteurs favorisent le catabolisme protéique.

La leptine est une hormone synthétisée par le tissu adipeux. Chez le patient sain, en cas d'amaigrissement, sa synthèse diminue. Un taux sérique bas de leptine stimule alors l'appétit au niveau du système nerveux central (hypothalamus). En cas de cachexie, cette réponse orexigène est absente. En effet, la TNF- α et IL-1 sont suspectées d'interférer sur ce circuit. Ces interactions en plus de celles liées aux neuropeptides et hormones citées précédemment induisent un changement de l'activité des canaux ioniques des neurones hypothalamiques.

C. Les facteurs tumoraux

Les facteurs tumoraux sont de deux types et spécifiques d'une synthèse tumorale :

- Le Proteolysis-inducing factor (PIF) : glycoprotéine sulfatée qui active le système protéasome-ubiquitine et augmente la protéolyse
- Le Lipid Mobilisation Factor (LMF) : protéine similaire à la protéine physiologique zinc α 2 glycoprotéine dont la fonction est d'activer le processus de lipolyse.

Ces différents facteurs ont pour conséquences une intolérance au glucose, une augmentation de la néoglucogénèse hépatique, une diminution de l'absorption du glucose par les muscles, une hyperlipidémie, une augmentation de la lipolyse, une insulino-résistance, une augmentation des catécholamines, du cortisol et du glucagon et enfin une augmentation des facteurs inflammatoires.

2.3 Conséquences de la dénutrition

De nombreuses études commencent à mettre en évidence un lien entre la dénutrition lors d'une pathologie néoplasique et la survenue de complications en termes d'augmentation de la morbidité, de la mortalité, la diminution de la qualité de vie ou la baisse de la tolérance aux traitements cytotoxiques. Cependant, ces études s'observent principalement dans les cancers digestifs ou ORL. Une seule étude aborde cette question dans le cancer bronchique.

A. Conséquences fonctionnelles

La dénutrition a un impact négatif sur le statut fonctionnel et la qualité de vie. Pour se faire, on utilise des scores afin d'apprécier l'état général du patient. **Le Performance Status** est le score défini par l'OMS.

Il s'échelonne de PS 0 à PS 4 de la façon suivante :

0 : Capable d'une activité identique à celle précédant la maladie sans aucune restriction.

1 : Activité physique diminuée mais malade ambulatoire et capable de mener un travail. Toute activité physique pénible est exclue.

2 : Malade ambulatoire et capable de prendre soin de lui-même mais incapable de travailler. Alité ou en chaise moins de 50 % de son temps de veille.

3 : Capable seulement de quelques soins, alité ou en chaise de plus de 50 % de son temps de veille.

4 : Incapable de prendre soin de lui-même, alité ou en chaise en permanence.

L'altération du Performance Status (PS) est associée généralement à une perte de poids importante.

Il existe un lien entre dénutrition et atteinte de la qualité de vie. On le retrouve quel que soit l'outil d'évaluation utilisé dans les domaines physique, fonctionnel, cognitif, émotionnel et social.

L'augmentation du temps d'hospitalisation liée à la dénutrition peut entraîner un trouble de l'image corporelle qui peut être considéré comme une baisse de la qualité de vie.

B. Conséquences en économie de la santé

Une enquête inter-CLAN (Comité de Liaison en Alimentation et Nutrition) des Centres Régionaux de Lutte Contre le Cancer (CRLCC) de 2007 a montré une augmentation des durées d'hospitalisations chez les patients dénutris.

La dénutrition entraîne des complications (infectieuses, cutanées, etc.) qui entraînent une augmentation des coûts de traitement ainsi qu'une durée d'hospitalisation accrue.

C. Conséquences en termes de pronostic

1. Impact sur la morbidité

Il est important de préciser que la morbidité a surtout été étudiée dans le cadre des interventions chirurgicales. La dénutrition sévère s'accompagne alors d'une morbidité locale et infectieuse supérieure et d'une mortalité accrue. En effet, dans le cadre de cancers digestifs, des études ont confirmé qu'au-delà de 10% de perte de poids en six mois, le risque de complications majeures augmente de façon linéaire avec la perte de poids.

2. Impact de la dénutrition sur l'immunité

Un déficit immunitaire réversible est observé chez les patients dénutris. Celui-ci concerne les immunités cellulaire et humorale avec pour conséquences des infections plus longues et plus fréquentes. De plus, dans ces tableaux de dénutrition, il existe des carences en micronutriments

responsables du déficit des immunités spécifiques et non spécifiques. Il existe également un déficit protéique qui rend impossible la prolifération des lymphocytes B et T en présence d'Antigènes bactériens et diminue par la même occasion la synthèse d'anticorps. De plus, les macrophages sécrètent moins d'interleukines.

Chez ces patients, l'immunité du tube digestif est également altérée, ce qui favorise pour les mêmes raisons les translocations bactériennes. Les autres conséquences de ces mécanismes sont une fréquence accrue d'infections nosocomiales et une vaccination inefficace.

3. Impact sur le métabolisme et les toxicités des traitements

La relation entre la dénutrition et la toxicité de la chimiothérapie commence à être étudiée. Il est important d'essayer de connaître les facteurs favorisant la survenue d'une toxicité élevée car elle entraîne des reports de cures, des diminutions de doses voire un arrêt prématuré des thérapeutiques, ce qui peut représenter une « perte de chance » pour le patient qui ne pourra recevoir la totalité du traitement.

Avec les traitements cytotoxiques, la fenêtre thérapeutique est restreinte. La toxicité et l'efficacité des principaux cytotoxiques sont avant tout liées à leur concentration et à l'exposition plutôt qu'à la dose administrée. Les molécules utilisées dans les chimiothérapies sont fortement liées aux protéines plasmatiques.

La dénutrition a donc plusieurs conséquences. Tout d'abord, la concentration en protéines plasmatiques est réduite. En résulte une augmentation de la forme libre circulant de l'agent cytotoxique avec une efficacité variable et, surtout, une toxicité augmentée. Ensuite, la dénutrition modifie le métabolisme hépatique (par la voie du cytochrome P450) ainsi que les éliminations biliaire et rénale des médicaments.

Ces constatations ont été faites grâce à des modèles animaux mais peu de données ont été analysées chez l'homme.

Dans le cadre du cancer bronchique, Ross et al ont mené la seule étude sur le sujet. Dans cet article, le but était de mettre en évidence un lien entre dénutrition, la survenue d'une anémie (au cours des trois premières cures de chimiothérapies) et une diminution de dose. La relation entre le statut nutritionnel et les modifications de doses de chimiothérapie n'a été mise en évidence que pour les CBPNC : 9% des patients dénutris ont un report d'administration des produits contre 4% de report chez les patients avec un statut nutritionnel normal, $p=0,04$.

4. Impact sur la mortalité

La dénutrition est associée à une survie moindre (étude Dewys et al.). Quel que soit le type de tumeur, une perte de poids dans les 6 mois précédents la chimiothérapie est associée à un moins bon pronostic.

L'étude de Ross et al confirme que la survie et la survie sans progression sont significativement plus courtes chez les patients dénutris. En effet, les patients atteints de cancers pulmonaires non à

petites cellules (aux stades III et IV) ont une survie sans progression de 4 mois lorsqu'ils sont dénutris contre 6 mois lorsqu'ils ne le sont pas ($p = 0,01$) et une survie globale de 6 mois contre 9 ($p < 0,001$)

PARTIE PRATIQUE

Introduction

Le traitement par les médicaments antinéoplasiques peut engendrer des effets indésirables buccodentaires, qui peuvent compliquer un mauvais état buccal préexistant. La pathologie néoplasique s'accompagne aussi d'une altération de l'état nutritionnel des patients. Mais la quantification de l'association entre l'état bucco-dentaire et l'état nutritionnelle n'est pas établie. Nous avons effectué ce travail afin de rechercher une éventuelle liaison entre l'état buccodentaire et l'état nutritionnel chez les patients cancéreux sous traitement antinéoplasique au niveau du service d'oncologie médicale de Blida.

MATÉRIELS ET MÉTHODES

1. Cadre de l'étude :

Nous avons effectué ce travail dans le cadre de mémoire de fin de stage d'internat, en vue de l'obtention de diplôme de docteur en médecine dentaire.

2. Lieu de l'étude

Notre étude s'est déroulée au niveau du service d'Oncologie médicale du CAC de Blida.

3. Période d'étude

Notre travail s'est effectué durant la période allant du Janvier 2021 à Avril 2021

4. Type D'étude

Il s'agit d'une étude transversale étiologique.

5. Population à étudier

Nous avons inclus dans notre étude les patients traitées par les antinéoplasiques (chimiothérapie; thérapie ciblée ; Hormonothérapie) pour leur maladie cancéreuse répondant aux critères suivants :

5.1 Les critères d'inclusion

- Les patients âgés de plus de 16 ans
- Patients atteints de tumeurs solides malignes
- Les patients recevant un traitement antinéoplasique au niveau du service d'oncologie du CAC de Blida
- Les patients acceptant de participer dans l'étude (consentement verbal).

5.2 les critères d'exclusion

- Les patients présentant des tumeurs de la cavité buccale.
- Toutes conditions rendant impossible l'examen de la cavité buccale (ex. trismus..Etc.)
- Les patients présentant des troubles mentaux.

6. Déroulement de l'étude

Notre travail était réalisé en trois phases :

1/ phase d'inclusion : durant laquelle nous avons vérifié l'éligibilité pour l'inclusion des patients.

2/ phase d'examination : durant laquelle nous avons effectué un interrogatoire et un examen clinique pour tous les patients inclus dans l'étude, avec collecte des données relatives au travail :

Nous avons utilisé le matériel suivant dans notre étude :

- Les abaisses langues
- Les gants latex (non stériles). (Voir la figure n° 17 B)
- Les fiches cliniques. (Voir ANNEX)
- Le téléphone portable pour prendre des photos des cavités buccales des patients.
- La balance mécanique
- La toise. (Voir la figure n° 17 C)

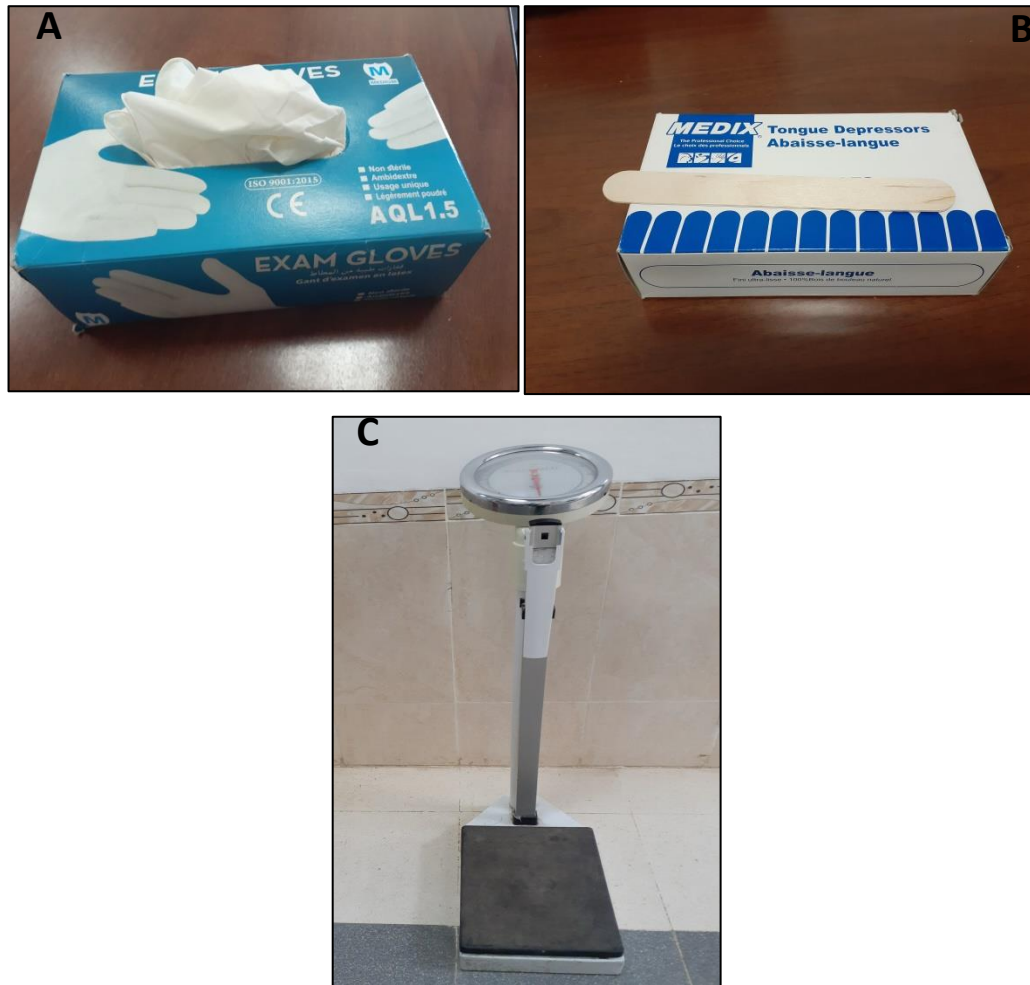


Figure 45 : (A) Les gants purifiés en latex, (B) Abaisse langue, (C) La Balance mécanique avec Toise.

3/ phase d'analyse : durant laquelle nous avons organisé et analysé les données.

7. Objectifs :

a. Objectif principal

L'évaluation de l'impact de l'état bucco-dentaire sur la nutrition chez les patients atteints de cancer au niveau du service d'oncologie médicale du CAC de Blida.

b. Objectifs secondaires

1. Estimer les fréquences de la dénutrition chez le patient sous antinéoplasique.
2. Estimer l'indice de mastication chez le patient sous antinéoplasique.

8. Les variables d'étude :

- Variables liés au patient :

-**Age** : Durée écoulée entre la naissance d'une personne et une date donnée ; moment de la vie correspondant à cette durée.

-**Sexe** : Caractère physique permanent de l'individu humain, permettant de distinguer, dans chaque espèce, des individus mâles et des individus femelles.

-**Maladies générales** : désigne toutes les maladies touchant tous les éléments d'un même système ou tissu

-**Habitudes toxiques** : c'est le tabac, tabac à chiquer et l'alcool.

-**Hygiène bucco-dentaire** : Ensemble de comportements qui permettent l'élimination de la plaque dentaire (critère d'évaluation)

-**Indice de masse corporel (IMC)** : défini comme le poids divisé par le carré de la taille, exprimé en kg/m²

-**Indice de mastication** : est une estimation numérique de la valeur fonctionnelle de la denture, Il se calcule en attribuant à chaque dent « ayant une dent antagoniste », une valeur de 1 à 5%

- Variables liés à la maladie :

-**Type de Tumeur** : est la tumeur principale à partir de laquelle peuvent s'échapper des cellules cancéreuses qui vont former des métastases dans d'autres parties du corps

-**Site de la tumeur.**

-**Stade de la tumeur :**

Stade 1 : la tumeur est unique et de petite taille.

Stade 2 : la tumeur est plus volumineuse.

Stade 3 : la tumeur envahit les ganglions lymphatiques ou les tissus avoisinants.

Stade 4 : présence de métastases dans d'autres organes à distance de la tumeur d'origine

- **Chimiothérapie** : désigne les médicaments qui entraînent un arrêt du cycle cellulaire (effet cytostatique) et/ou une mort cellulaire (effet cytotoxique).

- **Radiothérapie** : consiste à utiliser des rayonnements ionisants pour détruire les cellules cancéreuses

- **Chirurgie** : consiste à découper (exciser) une partie plus ou moins large ou profonde de la peau pour en traiter une anomalie ou réséquer une excroissance

- **Hormonothérapie** : Est un traitement du cancer qui consiste à réduire ou à empêcher l'activité ou la production d'une hormone susceptible de stimuler la croissance d'une tumeur cancéreuse

-**Nombre de cycles** : nombre de cycle de chimiothérapie correspond à la prise du traitement et à la période de repos qui sui

-**Histologie** : le type histologique de la tumeur maligne selon l'OMS

- Variables liés aux **évènements buccaux** :

- **La mucite** :

- C'est l'altération de l'épithélium, mais aussi de l'ensemble de la muqueuse et du tissu conjonctif sous-jacent, se traduisant par l'apparition d'une ulcération.

- Stomatite** :

- Désigne une inflammation de la muqueuse de la bouche. Le plus souvent causée par une infection, elle peut aussi être engendrée par des médicaments, ou par certaines radiothérapies

- La xérostomie** :

- Est une sécheresse buccale causée par la diminution ou l'absence de sécrétion salivaire

- **L'ostéoradionécrose** :

- Est une complication sévère, peu fréquente et tardive de la radiothérapie, liée à un défaut de cicatrisation du tissu osseux.

- Ostéo-chimio-nécroses**

- Est l'ostéonécrose des maxillaires causés par la consommation des bisphosphonates, d'autres antirésorbeurs osseux ainsi que certaines thérapies cibles anti cancéreuses

- Variables liés à l'état nutritionnel :

- Poids

- Taille

- IMC** : calculé selon la formule $IMC = \text{poids}/\text{taille}^2$. Les résultats sont regroupés en catégories :

- Dénutrition sévère : définies par une valeur de l'IMC inférieur ou égale à 16 kg/m²
- Dénutrition modérée : définies par une valeur de l'IMC entre 16 à 18.5 kg/m²
- Nutrition normale : définies par une valeur de l'IMC entre 18.5 à 25 kg/m²
- Surpoids : définies par une valeur de l'IMC entre 25 à 30 kg/m²
- Obésité : définies par une valeur de l'IMC supérieur ou égale à 30 kg/m²

9. Examen de la cavité buccale

Après toutes les explications aux patients sur notre étude et sur l'importance de l'examen clinique nous les avons interrogés sur l'état général, leurs antécédents médicaux personnels, familiales et leurs habitudes de vie (tabac, alcool...etc.).

Avec un abaisse-langue et un torche de téléphone portable pour bien visualisé la denture nous avons réalisé un examen clinique total de la cavité buccale. Au même temps on commence le remplissage des fiches techniques.

10. Exploitation des données

Nous avons collecté des données des patients sur les fiches cliniques (voir annexe) à partir de l'interrogatoire, de l'examen clinique et des documents médicaux sources (dossier médical) au niveau du service d'oncologie médicale du CAC de BLIDA et nous les avons transcrit en base de donnée Excel (version 2010), puis convertis en base de donnée SPSS. L'analyse des données a été réalisée par le logiciel SPSS (*statistical package for the social sciences*) version 21.

RESULTATS

ET

DISCUSSION

RESULTATS

1. Population d'étude

Nous avons inclus 258 patients dans l'étude, dont 55,4 % étaient des hommes. Il s'agissait de patients cancéreux traités par antinéoplasiques pour leur maladie cancéreuse au service d'oncologie médicale du CAC de Blida.

L'âge moyen de la population globale était de 57,97 ans (Ecartype = 13,78), avec une moyenne de 60,79 ans (Ecartype = 14,64) chez les hommes et 54,46 ans chez les femmes (Ecartype = 11,98).

2. Caractéristiques des patients

2.1 Age

L'âge des patients de notre échantillon allait de 16 à 92 ans avec une médiane de 58 ans. La tranche d'âge la plus représentée était [50-60 ans] avec 63% des patients, suivie de [60-70 ans] avec 23,4% des patients. L'âge moyen était de 57,97 ans (écart-type = 13,86 ans).

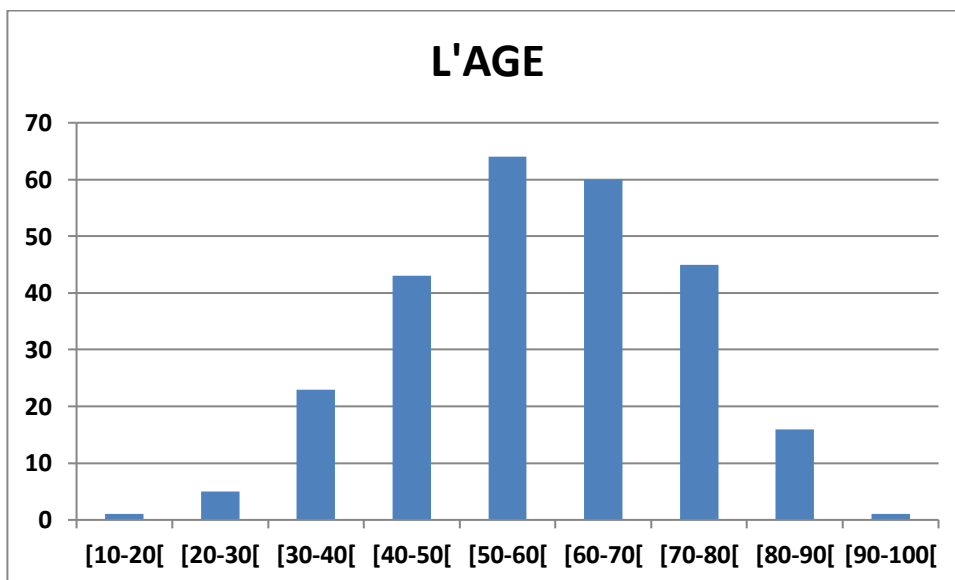


Figure 46 : Répartition des patients selon l'âge.

Tableau 16 : Caractéristiques des patients

Caractère		Fréquence	Pourcentage
Sexe (N= 258)	Hommes	143	55.4
	Femmes	115	44.6
Age (N= 258)	[10-20[1	0.4
	[20-30[5	1.9
	[30-40[23	8.9
	[40-50[43	16.7
	[50-60[64	24.8
	[60-70[60	23.3
	[70-80[45	17.4
	[80-90[16	6.2
Stade de la maladie (N= 257)	1	8	3.1
	2	78	30.4
	3	79	30.7
	4	92	35.8
	Indice de performance (N= 258)	0	11
	1	237	91.9
	2	9	3.5
	3	1	0.4
Habitudes Toxiques (N= 258)	Aucune	206	79.8
	Tabac	27	10.5
	Tabac à chiquer	22	8.5
	Alcool	3	1.2

2.2 Sexe

Dans notre population de 258 patients, le sexe masculin était prédominant avec une fréquence de 55.4%. Le sexe ratio était de 1,24.

Tableau 17 : Répartition des patients selon le sexe.

Le Sexe	Fréquence	Pourcentage
Homme	143	55.4
Femme	115	44.6
Total	258	100

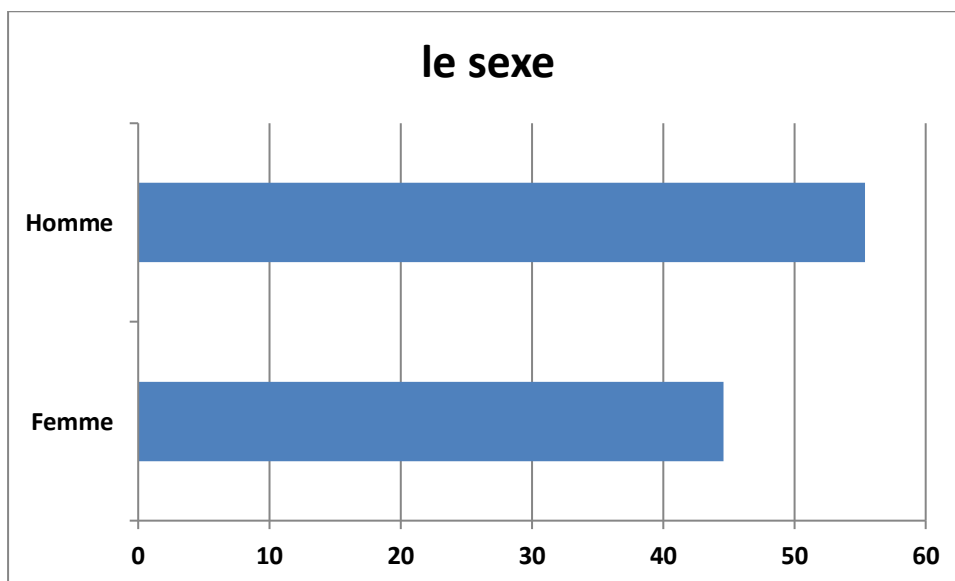


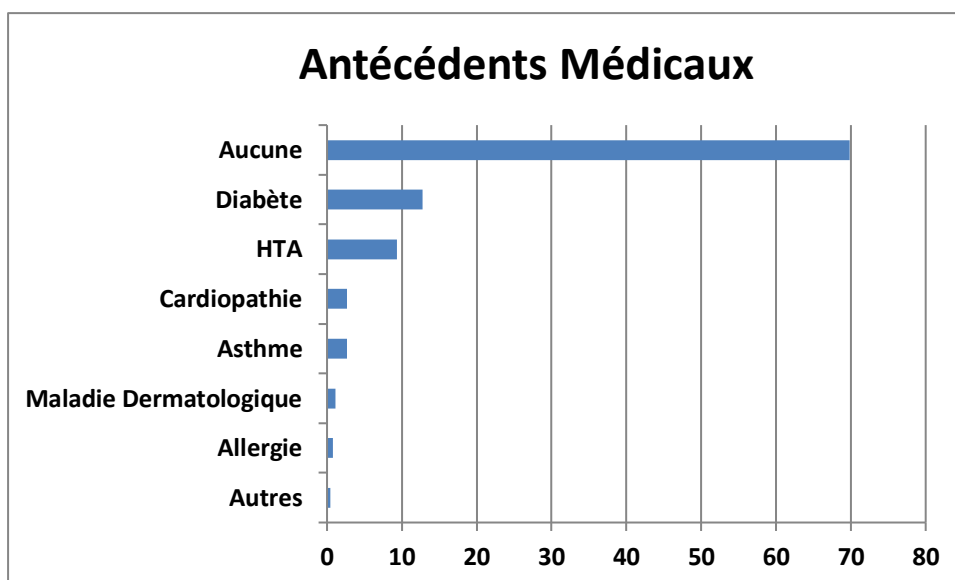
Figure 47 : Répartition des patients selon le sexe.

2.3. Antécédents médicaux

Nous avons observé que : 69,8% des patients de notre échantillon ne présentaient aucune maladie systémique. D'autre part, 12,8% des patients étaient diabétiques, 9,3% souffraient d'hypertension et d'autres maladies moins fréquentes.

Tableau 18 : Répartition des patients selon leurs maladies systémiques.

Antécédents médicaux	Fréquence	Pourcentage
Aucune	180	69.8
Diabète	33	12.8
HTA	24	9.3
Asthme	7	2.7
Cardiopathie	7	2.7
Maladie Dermatologique	3	1.1
Allergie	2	0.8
Autres	1	0.4
Total	258	100

**Figure 48** : Répartition des patients selon leurs antécédents

2.4. La tumeur primitive

Nous avons constaté que 25,6 % des patients avaient un cancer du sein, 19,8 % un cancer du poumon, 15,9 % un cancer du côlon, 7,4 % un cancer de l'estomac et 5,8 % un cancer du foie, les autres cancers étant moins fréquents.

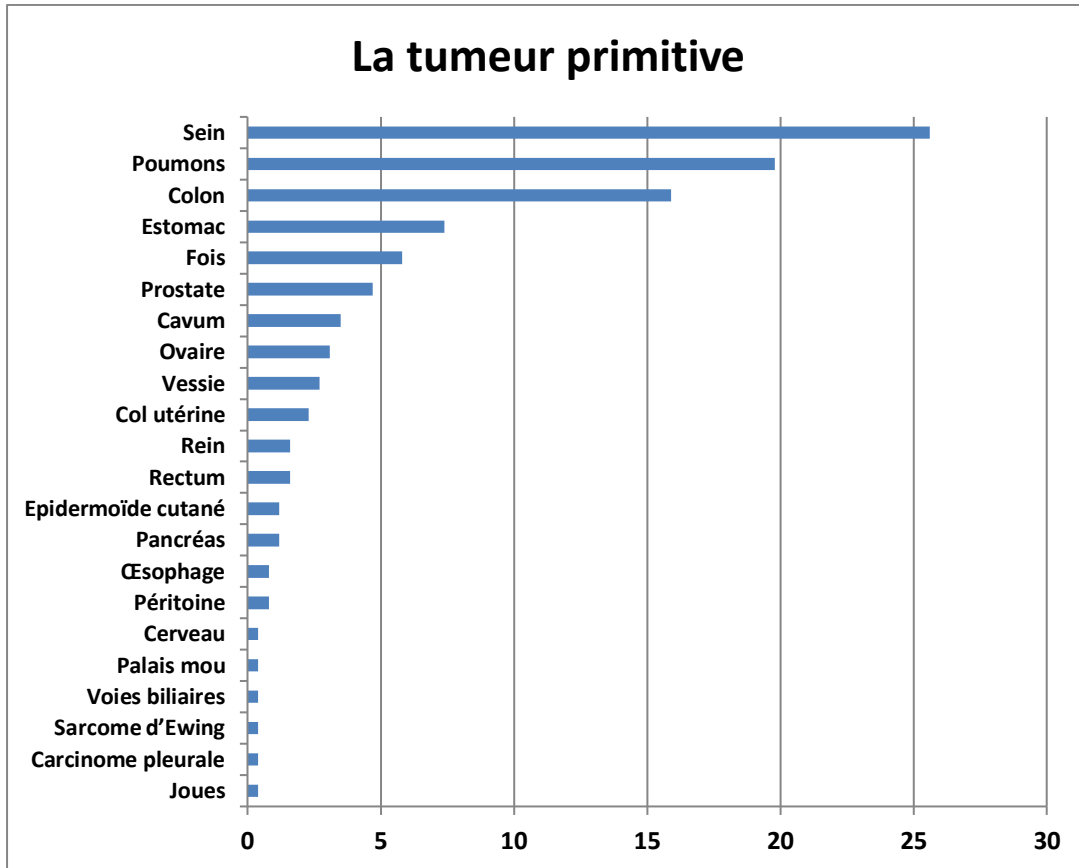


Figure 49 : Répartition des patients selon la tumeur primitive.

Tableau 19 : Répartition des patients selon le type de la tumeur.

Type de Tumeur	Fréquence	Pourcentage
Sein	66	25.6
Poumons	51	19.8
Colon	41	15.9
Estomac	19	7.4
Fois	15	5.8
Prostate	12	4.7
Cavum	9	3.5
Ovaire	8	3.1
Vessie	7	2.7
Col utérine	6	2.3
Rectum	4	1.6
Rein	4	1.6
Pancréas	3	1.2
Epidermoïde cutané	3	1.2
Péritoine	2	0.8
Œsophage	2	0.8
Joues	1	0.4
Carcinome pleurale	1	0.4
Sarcome d'Ewing	1	0.4
Voies biliaires	1	0.4
Palais mou	1	0.4
Cerveau	1	0.4
Total	258	100

2.5. L'indice de performance

Nous observons que la majorité des patients ont un indice de performance N^o :1 avec un pourcentage de 91.9%, 4.3% des patients ont un indice de performance N^o :2 .L'indice de performance le moins fréquent est le N^o :3 avec un pourcentage de 0.4%.

Tableau 20 : Répartition des patients selon leurs indices de performance.

Indice de performance	Fréquence	Pourcentage
0	11	4.3
1	237	91.9
2	9	3.5
3	1	0.3
Total	258	100

Indice de performance de l'OMS : autonomie et état physique

0 = activité normale sans restriction

1 = restreint pour des activités physiques importantes, mais patient ambulant et capable de fournir un travail léger

2 = ambulant et capable de se prendre en charge, mais incapable de fournir un travail et alité pendant moins de 50 % de son temps

3 = capacité de prise en charge propre beaucoup plus limitée. Passe plus de 50 % de son temps au lit ou dans une chaise.

4 = complètement grabataire. Incapable de se prendre en charge. Le patient reste totalement confiné au lit ou dans une chaise.

5 = décès

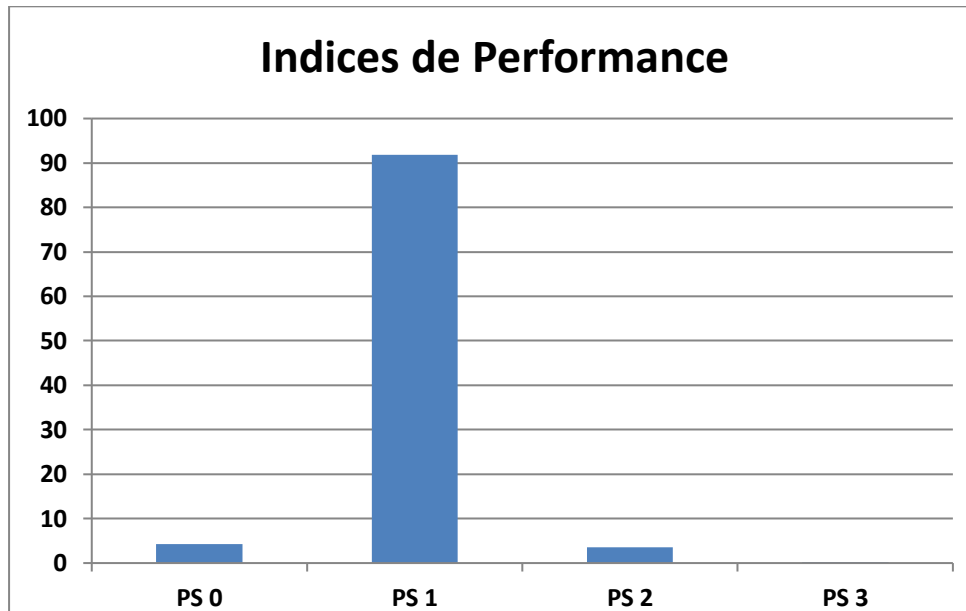


Figure 50: Répartition des patients selon leurs indices de Performance.

2.6. Habitudes toxiques

Nous avons 79.8% des patients n'ont pas des habitudes toxiques ,10.5% pour le tabac, 8.5% pour le tabac à chiquer et 1.2% pour l'alcool.

Tableau 21 : Répartition des patients selon leurs habitudes toxiques.

Habitudes toxiques	Fréquence	Pourcentage
Aucune	206	79.8
Tabac	27	10.5
Tabac à chiquer	22	8.5
Alcool	03	1.2
Total	258	100

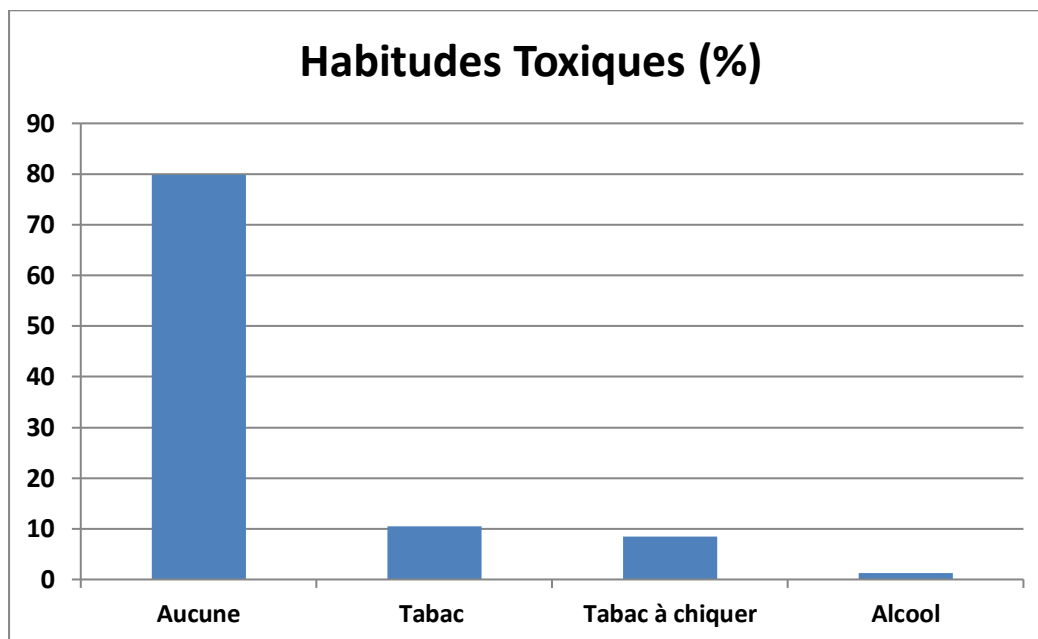


Figure 51 : Répartition des patients selon leurs habitudes toxiques.

3. L'état nutritionnel des patients

3.1. L'indice de masse corporelle (IMC)

On observe que 33% des hommes avaient un IMC supérieur à 30 et que 19,8% des femmes avaient également un IMC supérieur à 30. Les autres caractéristiques sont présentées dans le tableau 23.

Tableau 22 : Répartition des patients (Homme et Femme) selon L'Indice de masse corporelle (IMC)

IMC	Hommes		Femmes		Total	
	Effectif	%	Effectif	%	Effectif	%
IMC < 15	12	4.7	18	7	30	11.7
IMC = 15 à 18.5	29	11.2	39	15.1	68	26.3
IMC = 18.5 à 25	3	1.2	3	1.2	6	2.4
IMC = 25 à 30	14	5.4	4	1.6	18	7
IMC > 30	85	33	51	19.8	136	52.7

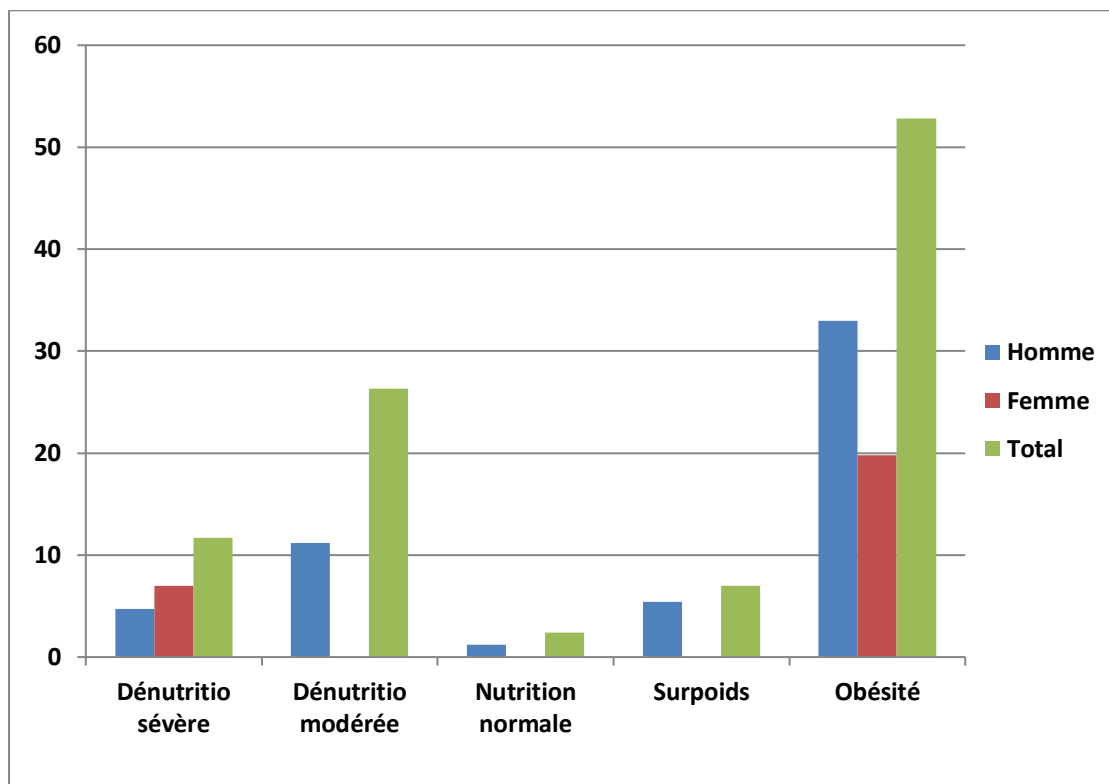


Figure 52 : Répartition selon l'état nutritionnel des patients (A partir de l'IMC)

3.2. Prise des compléments alimentaires

Nous constatons que 86,8% de notre échantillon ne prenait pas de compléments alimentaires. En revanche, 13,2% prenaient des compléments alimentaires.

Tableau 24 : Répartition selon la prise des compléments alimentaires.

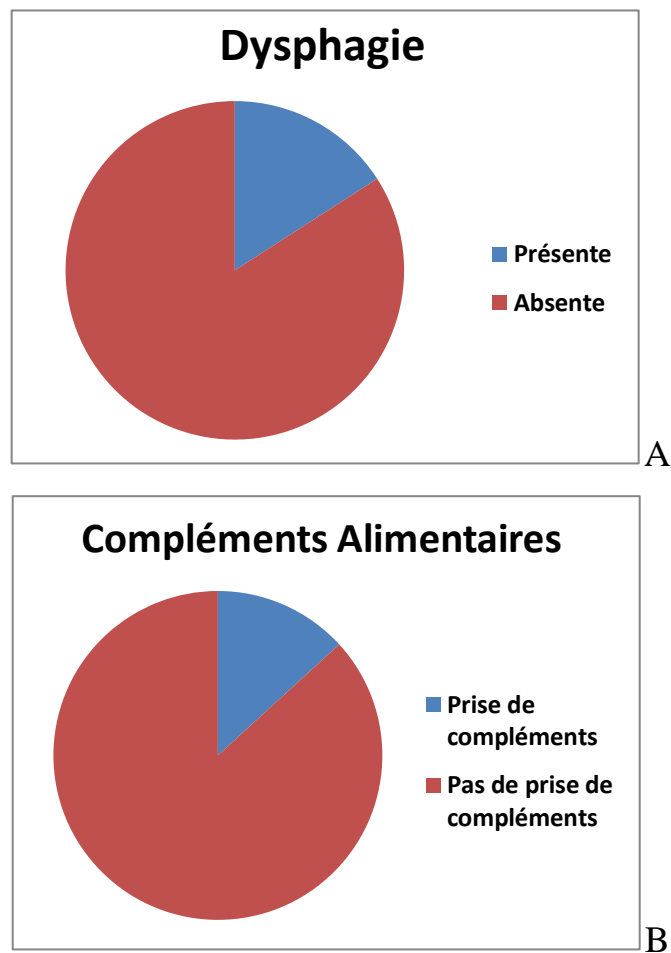
Compléments Alimentaire	Fréquence	Pourcentage
Prise de compléments	34	13.2
Pas de prise de compléments	224	86.8
Total	258	100

3.3. La dysphagie.

Nous avons constaté que 84,1% de notre échantillon ne souffrait pas de dysphagie et que 15,9% en souffrait.

Tableau 24 : Répartition selon la dysphagie.

Dysphagie	Fréquence	Pourcentage
Présente	41	15.9
Absente	217	84.1
Total	258	100

**Figure 53** : Répartition selon : (A) la dysphagie, (B) la prise des compléments alimentaires.

4. L'état Bucco-Dentaire des patients

4.1. L'indice de Mastication(IM)

On observe que 29,5% des hommes avaient un IM compris entre 26 et 50 . L'IM moyen était de 26,5 (ET = 11,14), le minimum était 0, le maximum était 50.

Tableau 24 : Répartition des patients selon l'indice de Mastication(IM).

IM	Hommes		Femmes		Total	
	Effectif	%	Effectif	%	Effectif	%
0	2	0.8	1	0.4	3	1.2
[1-25[65	25.2	46	17.8	111	44
[26-50[76	29.5	68	26.4	144	55.8
[51-75[0	0	0	0	0	0
[76-100[0	0	0	0	0	0

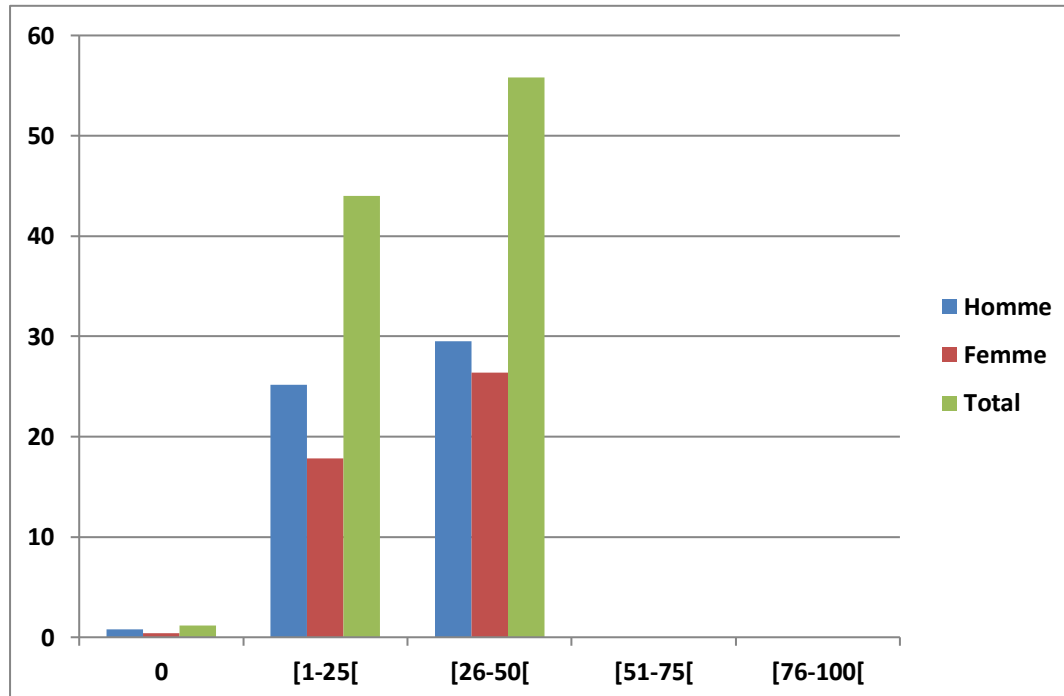


Figure 54 : Répartition selon l'indice de Mastication(IM).

4.2. L'indice de CAO

Nous remarquons que ; l'intervalle CAO le plus fréquent était entre 25 et 32 avec un pourcentage de 36.4%. L'indice CAO moyen était de 20.5 (Ecartype : 10.35), la médiane était de 19.5.

Tableau 25 : Répartition selon l'indice de CAO.

l'indice CAO	Fréquence	Pourcentage
[1-8]	60	23.3
[9-16]	74	28.7
[17-24]	30	11.6
[25-32]	94	36.4
Total	258	100

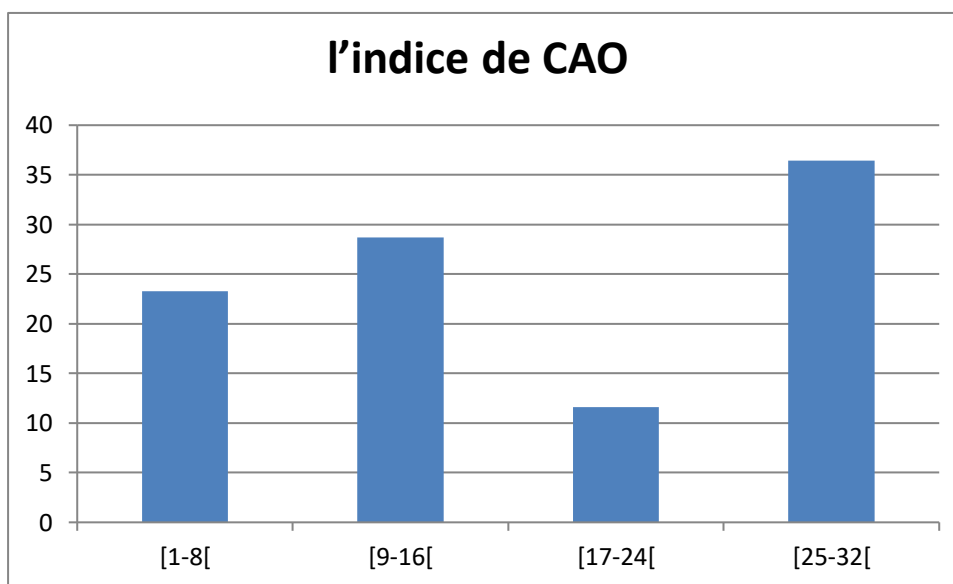


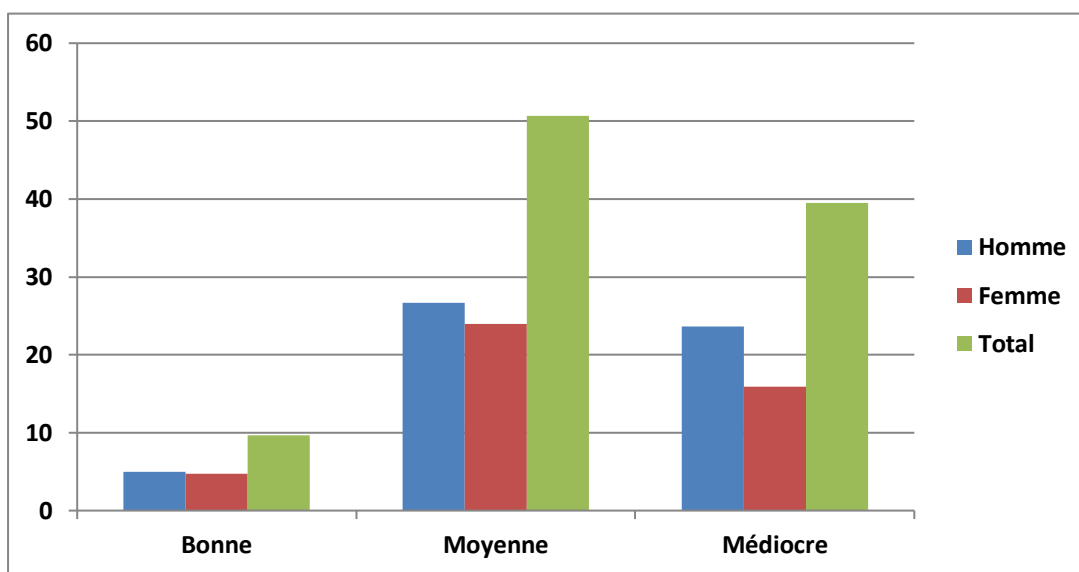
Figure 55 : Répartition selon l'indice de CAO.

4.3. Hygiène Buccales

La bonne hygiène bucco-dentaire représentait près de 5% pour les hommes et les femmes. Les autres caractéristiques ont été consignées dans le tableau 28.

Tableau 26 : Répartition des patients selon l'hygiène buccale.

Hygiène buccale	Homes		Femmes		Total	
	Effectif	%	Effectif	%	Effectif	%
Bonne	13	5	12	4.7	25	9.7
Moyenne	69	26.7	62	24	131	50.7
Médiocre	61	23.6	41	15.9	102	39.5

**Figure 56** : Répartition selon l'hygiène buccale.

5. Relation de l'Etat bucco-dentaire et Etat nutritionnel

5.1. Relation entre l'Indice de Masse Corporel et Indice de Mastication

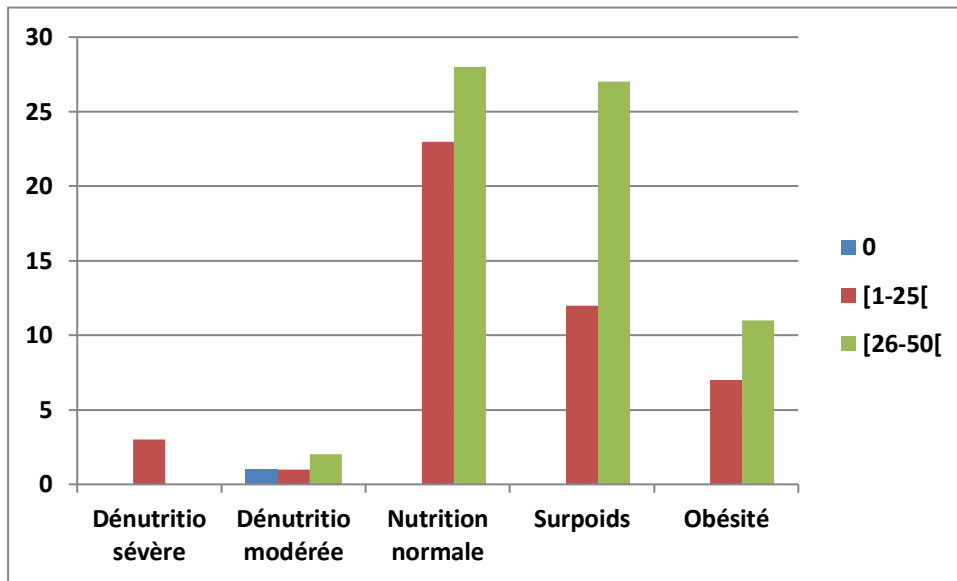


Figure 57 : La relation entre IMC et IM chez les femmes (%).

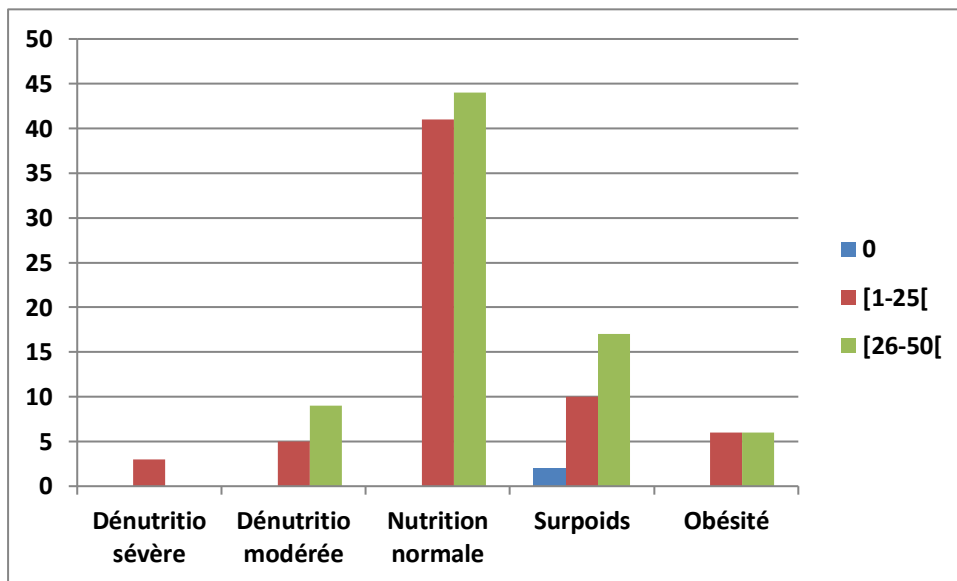


Figure 58 : La relation entre IMC et IM chez les hommes.

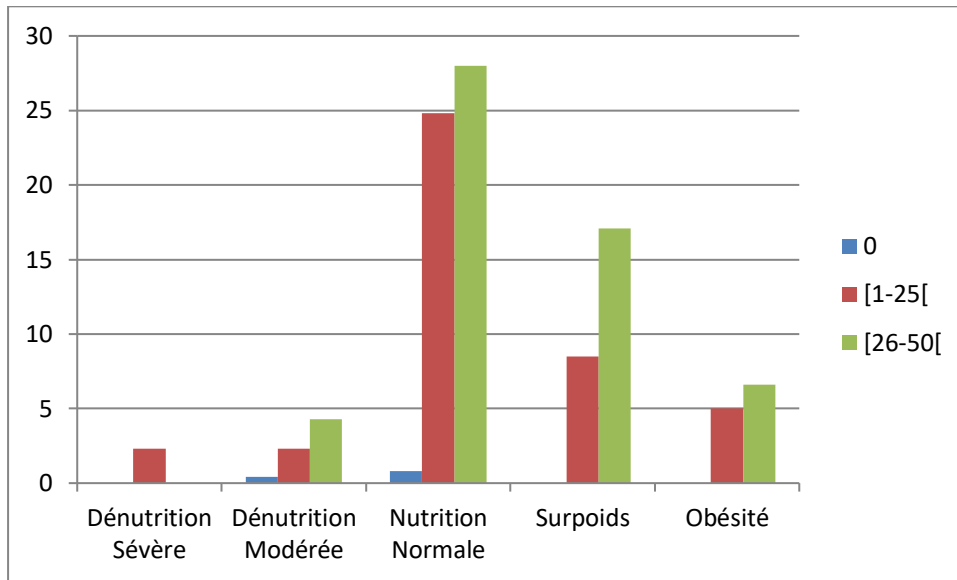


Figure 59 : La relation entre IMC et IM.

DISCUSSION

Concernant la question de recherche, nous pensons avoir répondu à l'objectif principal de notre travail en montrant une association significative entre l'indice de mastication et l'indice de masse corporelle, qui est plus marquée chez les femmes.

L'âge moyen de notre population correspond à l'âge moyen de la wilaya de Constantine selon le registre du cancer de Constantine 2014 (55 ans).

Le sex-ratio était de 1,24, ce qui concorde avec le sex-ratio de la wilaya de Sidi-Bel-Abbès selon le registre de la même wilaya en 2013, ce qui montre que les cancers touchent beaucoup plus les hommes que les femmes.

La localisation tumorale la plus fréquente était le sein à 25%, ce qui correspond à la fréquence la plus élevée en Algérie selon le Registre algérien du cancer 2019.

L'état nutritionnel est diminué chez les patients atteints de cancer en raison de plusieurs facteurs tels que les médicaments de chimiothérapie, l'âge, l'altération de l'état général comme la fatigue, les vomissements, la perte d'appétit, ce qui correspond à notre étude.

L'état bucco-dentaire est altéré surtout chez les hommes en raison d'habitudes toxiques comme le tabagisme et le tabac à chiquer que l'on retrouve chez 10,5% et 8,5% des patients avec une hygiène bucco-dentaire dégradée ce qui est cohérent avec les études de l'OMS. Ceci peut s'expliquer par la négligence de la santé bucco-dentaire par ces patients.

La majorité des patients atteints de cancer souffrent de douleurs et de problèmes buccaux, ce qui nous indique que la chimiothérapie et les médicaments antinéoplasiques sont en grande partie responsables de ce problème.

Le nombre de dents manquantes est élevé chez les patients cancéreux, beaucoup d'entre eux sont totalement édentés, ils ont une capacité de mastication diminuée ce qui entraîne un changement de comportement alimentaire.

La majorité des patients cancéreux ont un indice CAO élevé qui confirme la détérioration de leur état dentaire.

1. Les points forts de notre étude :

Il n'y a pas beaucoup de ressources à exploiter dans notre travail, ce qui indique que notre étude est originale. L'instrument utilisé pour la mesure du poids et de la taille : une balance

mécanique et une toise. Nous avons réalisé notre étude avec précision en utilisant les logiciels SPSS et Excel.

2. Les limites et les points faibles de notre étude

- Certains patients refusent l'examen clinique.
- La période de notre étude est très courte
- Notre stage est limité à cause de la crise du COVID-19.
- Une durée plus longue était souhaitable pour pouvoir recruter un échantillon plus important de patients.

Conclusion

La dénutrition chez les patients atteints de cancer est une cause importante d'arrêt de traitement, ce qui entraîne une morbidité importante, son étiologie est complexe impliquant plusieurs facteurs liés au patient, au site et aux traitements de la tumeur.

La dénutrition a été retrouvée chez 9,3% des patients cancéreux associée à un mauvais état bucco-dentaire chez 8,4%, la relation statistique n'a pas été retrouvée chez les hommes car notre échantillon n'a pas un bon indice de mastication ($IM < 50\%$) mais cela ne signifie pas que la relation entre la dénutrition et l'état bucco-dentaire chez eux n'existe pas. Par contre, la relation statistique est hautement significative chez les femmes, ce qui montre qu'il existe un impact de l'état bucco-dentaire sur la nutrition chez les patients atteints de cancer.

Annexe

Tableau croisé IMC * IM

Effectif

	IM			Total	
	,00	1,00	2,00		
imc _2	Dénutrition Sévère	0	6	0	6
	Dénutrition	1	6	11	18
	Modérée				
	Nutrition Normale	0	64	72	136
	Surpoids	2	22	44	68
	Obésité	0	13	17	30
	Total	3	111	144	258

Tableau croisé IMC * IM * sexe

Effectif

Sexe		IM			Total
		,00	1,00	2,00	
Fem me	Dénutrition Sévère	0	3	0	3
	Dénutrition	1	1	2	4
	Modérée				
	Nutrition Normale	0	23	28	51
	Surpoids	0	12	27	39
	Obésité	0	7	11	18
	Total	1	46	68	115
Hom me	Dénutrition Sévère	0	3	0	3
	Dénutrition	0	5	9	14
	Modérée				
	Nutrition Normale	0	41	44	85
	Surpoids	2	10	17	29
	Obésité	0	6	6	12
	Total	2	65	76	143
Total	Dénutrition Sévère	0	6	0	6
	Dénutrition	1	6	11	18
	Modérée				
	Nutrition Normale	0	64	72	136
	Surpoids	2	22	44	68
	Obésité	0	13	17	30
	Total	3	111	144	258

Tableau croisé imc_2 * sex

		sex		Total	
		Fem me	Hom me		
imc _2	Dénutrition Sévère	Effectif	3	3	6
		% compris dans sex	2,6%	2,1%	2,3%
	Dénutrition Modérée	Effectif	4	14	18
		% compris dans sex	3,5%	9,8%	7,0%
	Nutrition Normale	Effectif	51	85	136
		% compris dans sex	44,3 %	59,4%	52,7 %
Surpoids	Effectif	39	29	68	
	% compris dans sex	33,9 %	20,3%	26,4 %	
Obésité	Effectif	18	12	30	
	% compris dans sex	15,7 %	8,4%	11,6 %	
Total	Effectif	115	143	258	
	% compris dans sex	100,0 %	100,0 %	100,0 %	

FICHE CLINIQUE

L'évaluation de l'impact de l'état bucco-dentaire sur la nutrition chez les patients atteints de cancer

Nom: Prénom: Date:/...../2021
 Age: Ans sex:

Examen Bucco-dentaire

Examen Clinique

- Perte d'appétit Vomissement Changement de goût Changement de l'odora Problèmes digestifs
- Difficulté de mastication Difficulté de déglutition Fatigue Nausée Aversion

Indice de Performance PS 0 1 2 3 4

Tumeur

Type

Stade T N M

ATCD pathologiques personnel OUI Non

ATCD pathologiques familiale OUI Non

Traitement Médicamenteux OUI Non (si oui Type :)

Consommation d'Alcool OUI Non (si oui depuis quand :)

Consommation de Tabac OUI Non (si oui depuis quand :)

Consommation de Tabac à chiquer OUI Non (si oui depuis quand :)

A	2	5	0	0	0	4	1	2	2	1	4	0	0	0	5	2	28
	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	
B	3	5	0	0	0	4	1	1	1	1	4	0	0	0	5	3	28

Ligne A + ligne B = % de coefficient masticatoire

Examen Odonto-Stomatologique

Exo-buccal

ATM

- Douleurs OUI Non
- Bruits OUI Non

Muscles masticateurs

- Douleurs OUI Non
- Spasmes OUI Non

Chaines ganglionnaires (ADP) Présentes Absentes

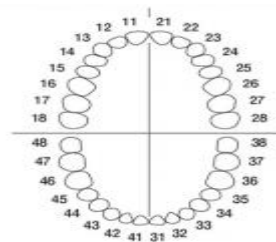
Endo-buccal

Haleine OUI Non

Hygiène Bon Moyen Médiocre

Indice mastication : Indice CAO : C= A= O=

Etat Nutritionnel



Examen Clinique

Poids de référence (kg)=

Poids actuel (kg)=

La taille (cm) :

Type d'alimentation : Normale Mixte Liquide

Prise des compléments alimentaire OUI Non (si oui type :)

Dysphagie OUI Non

Bilan biologique

Le dosage de l'albumine(g) :

Traitement néoplasique

Radiothérapie :

Volume irradié (cm) :

La date de traitement

1ère date : / /

la dose (Gy) :

Dernière date : / /

la dose (Gy) :

Type : Curative Palliative

Dose : (Gy)

Nombres des séances :

Altération des tissus bucco-dentaire lors du trt radiothérapie Oui Non

Chimiothérapie

La date de traitement :

Molécule administrée

1ère date : / /

la dose :

Dernière date : / /

la dose :

Nombres des cycles :

Altération des tissus bucco-dentaire lors du trt radiothérapie Oui Non

Chirurgie d'exérèse :

La date de traitement : / /

Site :

Altération des tissus bucco-dentaire lors de la chirurgie Oui Non

Hormonothérapie :

Molécule administrée

1ère date : / /

la dose :

Dernière date : / /

la dose :

Bibliographie

- [1] www.e-cancer.fr
- [2] www.maxisciences.com
- [3] livre de Cancérologie, Ouvrage dirigé par le Pr Philippe Giraud et le Pr Jean Trédaniel, Collège National des Enseignants en Cancérologie (CNEC)
- [4] livre Généralités en cancérologie ; Dr G truc, Dr M Rouffiac (CGFL)
- [5] physiopathologie du cancer ; Pr Djamil KROUF
- [6] Thèse de mémoire nutrition et cancérogenèse : physiologie, facteurs nutritionnels et prévention du cancer .Anne 2018 THESE N° : 103 UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE RABAT
- [7] Fondation contre le cancer. Disponible sur l'URL < <https://www.cancer.be/le-cancer/jeunes-et-cancer/les-cancers/les-types-de-cancers>>.
- [8] Cellule cancéreuse et tissu cancéreux, Collège Français des Pathologistes (CoPath) Date de création du document 2011_2012
- [9] Cancérologie, Niveau DCEM3 ,2002 - 2003 /Professeur Baillet, Mise à jour : 5 octobre 2015.
- [10] Généralités sur les tumeurs (Chapitre 7) Auteurs : J.-F. Mosnier, A. Lavergne, J.-F. Emile Mai 2005
- [11] livre bien débuter cancérologie, G Lebozec et P Hallouet avec la collaboration de C Sire 2018 Elsevier Masson SAS
- [12] Généralité en cancérologie, Sensibilisation des étudiants IDE 1ère année à la prise en charge des patients atteints de cancer.
- [13] LIVRE BLANC DE LA RADIOTHERAPIE EN France, DOUZE OBJECTIFS POUR AMELIORER UN DES TRAITEMENTS MAJEURS DU CANCER 2013
- [14] GUIDE DES PROCEDURES DE RADIOTHERAPIE EXTERNE 2007, Société Française de Radiothérapie Oncologique avec la participation de la Société Française de Physique Médicale, de l'Autorité de Sûreté Nucléaire, de la Haute Autorité de Santé et de l'Institut National du Cancer
- [15] COMPRENDRE LA CHIMIOTHERAPIE, SEPTEMBRE 2011.
- [16] livre Comprendre la radiothérapie - INCa – Boulogne-Billancourt – octobre 2009.
- [17] Les traitements médicamenteux du cancer Chimiothérapies et autres traitements, Un guide de la Ligue contre le cancer pour les personnes touchées et leurs proches
- [18] The pathobiology of mucositis. Sonis ST. Nature Review Cancer 2004
- [19] LES SEQUELLES BUCCO-DENTAIRES DES TRAITEMENTS ANTICANCEREUX CHEZ L'ENFANT RÔLE DU CHIRURGIEN DENTISTE, CONDUITE A TENIR ET

PREVENTION, THESE N° 2011 LYO 1D 079/ Année 2011 UNIVERSITE CLAUDE BERNARD-LYON I.

[20] la radiothérapie des cancers de la cavité orale.

[21] Prise en charge de la cavité orale après traitement du cancer.

[22] INTRODUCTION À LA PRISE EN CHARGE DES OSTÉONÉCROSES DES MAXILLAIRES INDUITES PAR LES ANTI-RÉSORPTIFS / THÈSE Pour le Diplôme d'État de Docteur de Chirurgie Dentaire Présentée et soutenue publiquement Par François ROUZÉ / Année 2015 UNIVERSITE TOULOUSE III – PAUL SABATIER, FACULTE DE CHIRURGIE DENTAIRE

[23] Mucites bucco-pharyngées et traitements ANTI-CANCÉREUX.

[24] Les ostéo-chimio-nécroses des maxillaires : quelles solutions thérapeutiques en 2015 ? T H E S E POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE Présentée et soutenue publiquement le : vendredi 11 décembre 2015 par HABOUZIT Albane / UNIVERSITE CLAUDE BERNARD-LYON I

[25] MANIFESTATIONS BUCCALES ET PRISE EN CHARGE ODONTO-STOMATOLOGIQUE DES PATIENTS SOUS THERAPIES CIBLEES / THÈSE pour le DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE par Etienne FRANCK Année 2017 / UNIVERSITÉ DE LORRAINE

[26] Étude clinique rétrospective sur l'ostéo-chimio-nécrose des maxillaires induite par le Dénosumab / THESE pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE Par Aurélie GALLOIS Année 2017 / UNIVERSITÉ DE LORRAINE

[27] <https://www.information-dentaire.fr>

[28] livre Atlas des maladies buccales, Georges Laskaris 2eme édition

[29] Aphtes et Pathologies associées, thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie, Soutenue publiquement le 24 février 2017 Par Mlle Mélanie Peenaert, Université de Lille 2 Faculté des Sciences Pharmaceutiques Année Universitaire 2016/2017

[30] Lésions de la muqueuse buccale : clinique et traitements, thèse Présentée et soutenue publiquement Le 24 septembre 2012 Pour obtenir Le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie Par Mickaël MAMET, université de lorraine faculté de pharmacie

[31] livre dermatologie buccale, L. VAILLANT et D.GOGA

[32] dermatologie et muqueuses buccales, BISSARA Tarek / GILBERT Octave 22/01/2020 Sémiologie

[33] livre pathologie de la muqueuse buccale, Claude beauvillain de Montreuil, jacques billet 2009

[34] Critères sémiologiques de gravité des lésions de la muqueuse buccale, thèse Pour le diplôme d'état de docteur en chirurgie dentaire, Présentée et soutenue publiquement le : 15 mai 2017 Par Amélie PLAT, université paris Descartes Faculté de chirurgie dentaire Année 2017

- [35] pathologies de la muqueuse buccale communément rencontrées, Marie-Cécile MANIÈRE
Roger HALL
- [36] pathologies de la muqueuse buccale : identification, diagnostic et prise en charge des lésions en cabinet. Etat des lieux, enquête nationale auprès des praticiens, thèse pour le diplôme d'état de docteur en chirurgie dentaire présentée et soutenue publiquement le 7 décembre 2017 par ROUME Maud, université paris Diderot- paris 7 faculté de chirurgie dentaire
- [37] Bellisle F. Hunger and satiety, control of food intake. *Endocrinology and nutrition*. 2005; 2:179-197.
- [38] Harvard university. Healthy eating plate and healthy eating pyramid. *Nutrition source*. 2011.5 p.
- [39] Biesalski K, Grimm P. Atlas de poche de nutrition. Flammarion médecine -sciences. 2010.
- [40] Apfelbaum M, Romon M. Diététique et nutrition. Elsevier SAS. 2009.
- [41] Ancellin R, Saul C, Thomann C, Coipel M. Glucides et santé : Etat des lieux, évaluation et recommandations. Rapport d'expertise. Afssa. 2004, 167p.
- [42] Avissar Y, Choi J, Jean DeSaix J. *Biology*. Copyrighted. 2013.
- [43] Agence française de sécurité sanitaire des aliments. Acides gras de la famille des oméga-3 et système cardiovasculaire : Intérêt nutritionnel et allégations. AFSSA. 2001,104p.
- [44] National center for biotechnology information. Pubchem compound database. [Consulté le 15/03/2018]. Disponible à l'URL < <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>>.
- [45] Luccarini M. Le rôle des apports en acides gras polyinsaturés dans la prévention d l'accouchement prématuré. Thèse de doctorat en pharmacie. UFR de médecine et de pharmacie. Université de Rouen.2015, 120p.
- [46] Fahy E, Subramaniam S, Brown H, Glass C, Merrill A et al. A comprehensive classification system for lipids. *Journal of lipid research*. 2005 ; 46: 839-861.
- [47] De Nardo M. Relationship between chemical structure and sweetness. XIV. Analogs of aspartame. *Farmaco Sci*. 1977; 32 :522-530.
- [48] Berg JM, Tymoczko JL, Stryer L. *Biochemistry*. 5th edition. W H Freeman publishing. 2002
- [49] Beaufrere B, Birgé J, Burlet C, Campillo B, Couet C et al. Carences nutritionnelles: étiologie et dépistage. INSERM. 1999.
- [50] Cynober L, Alix E, Battandier F, Bonnefoy M, Brocker P et al. Les apports nutritionnels conseillés chez la personne âgée. *Nutr Clin Métabol*. 2000; 14 Suppl 1 : 3-60.
- [51] International Agency for Research on Cancer. World cancer report. Stewart BW, Kleihues P, editors. Lyon: IARC Press; 2003. 351 p.
- [52] Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012: étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire; 2013.

- [53] Testard-Vaillant P. Nouveau regard sur une épidémie. [cited 2013 Sep 10]; Available from: <http://www2.cnrs.fr/presse/journal/4589.htm>
- [54] Dixsaut G. Cancer broncho-pulmonaire, nouvelle approche épidémiologique. *Rev Mal Respir Actual*. 2013 Sep;5(5):581–90.
- [55] Recommandations professionnelles Cancer du poumon non à petites cellules. Collection Recommandations & référentiels, INCa, Boulogne-Billancourt, septembre 2010.
- [56] Danel C, Roussel J, Fabre A. Le rôle de l'anatomopathologiste en oncologie thoracique : classification, gestion des prélèvements. *Rev Mal Respir Actual*. 2013 Sep;5(5):325–30.
- [57] Debieuvre D, Locher C, Neidhardt A-C, Goupil F, Lemaire B, Blanchet-Legens A-S, et al. Évolution en 10ans du cancer bronchique non à petites cellules en fonction du sexe. Résultats de l'étude KBP-2010-CPHG du Collège des pneumologues des hôpitaux généraux. *Rev Mal Respir* [Internet]. 2013 Dec [cited 2014 Feb 12]; Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0761842513009753>
- [58] Kaikani W, Bachmann P. Conséquences d'une comorbidité trop souvent négligée en cancérologie : la dénutrition. *Bull Cancer (Paris)*. 2009 Juin;96(6):659–64.
- [59] Senesse P, Vasson M-P. Nutrition chez le patient adulte atteint de cancer : quand et comment évaluer l'état nutritionnel d'un malade atteint de cancer ? Comment faire le diagnostic de dénutrition et le diagnostic de dénutrition sévère chez un malade atteint de cancer ? Quelles sont les situations les plus à risque de dénutrition ? *Nutr Clin Métabolisme*. 2012 Dec;26(4):165–88.
- [60] Senesse P, Bachmann P, Bensadoun RJ, Besnard I, Bourdel-Marchasson I, Bouteloup C, et al. Nutrition chez le patient adulte atteint de cancer : textes courts. *Nutr Clin Métabolisme*. 2012 Dec;26(4):151–8.
- [61] Tuca A, Jimenez-Fonseca P, Gascón P. Clinical evaluation and optimal management of cancer cachexia. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2013 Dec;88(3):625–36.
- [62] Fearon KCH. Cancer cachexia: Developing multimodal therapy for a multidimensional problem. *Eur J Cancer*. 2008 May;44(8):1124–32.
- [63] Hebuterne X. Dénutrition et traitement en cancérologie digestive [Internet]. Available from: <http://www.fmcgastro.org/wp-content/uploads/file/pdf/344.pdf>
- [64] Antoun S, Merad M, Raynard B, Ruffie P. L'évaluation du statut nutritionnel du patient suivi pour un cancer bronchique est un élément important de la prise en charge. *Rev Pneumol Clin*. 2008 Apr;64(2):92–8.
- [65] Pressoir M, Desné S, Berchery D, Rossignol G, Poiree B, Meslier M, et al. Prevalence, risk factors and clinical implications of malnutrition in French Comprehensive Cancer Centres. *Br J Cancer*. 2010 Feb 16;102(6):966–71.

[66] Ross PJ, Ashley S, Norton A, Priest K, Waters JS, Eisen T, et al. Do patients with weight loss have a worse outcome when undergoing chemotherapy for lung cancers? *Br J Cancer*. 2004 Apr 20;90(10):1905–11.

[67] Jeremic B, Milicic B, Dagovic A, Aleksandrovic J, Nikolic N. Pretreatment clinical prognostic factors in patients with stage IV non-small cell lung cancer (NSCLC) treated with chemotherapy. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2003 Feb;129(2):114–22.

[68] Haute Autorité de Santé. Évaluation diagnostique de la dénutrition protéinoénergétique des adultes hospitalisés [Internet]. 2003. Available from: http://www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/denuitrition_recos_2006_09_25__14_20_46_375.pdf

[69] Dénutrition : une pathologie méconnue en société d'abondance (PNNS 2) [Internet]. Available from: http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/brochure_denuitrition.pdf

[70] Haute Autorité de Santé. Stratégie de prise en charge en cas de dénutrition protéinoénergétique chez la personne âgée [Internet]. 2007. Available from: http://www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/denuitrition_personne_agee_2007_recommandations.pdf

[71] Nicolini A, Ferrari P, Masoni MC, Fini M, Pagani S, Giampietro O, et al. Malnutrition, anorexia and cachexia in cancer patients: A mini-review on pathogenesis and treatment. *Biomed Pharmacother*. 2013 Oct;67(8):807–17.

[72] Antoun S, Besse B, Planchard D, Raynard B. Spécificités de la prise en charge nutritionnelle en oncologie thoracique. *Rev Mal Respir*. 2013 Jun;30(6):490–7.

[72] Polycopié de cancérologie générale [Internet]. Available from: <http://www.chups.jussieu.fr/polys/cancero/POLY.Chp.1.2.2.html>

[73] Senesse P, Hébuterne X. Nutrition chez le patient adulte atteint de cancer : besoins nutritionnels, énergétiques et protéiques, au cours de la prise en charge du cancer chez l'adulte. *Nutr Clin Métabolisme*. 2012 Dec;26(4):189–96.

[74] Cao D, Wu G, Zhang B, Quan Y, Wei J, Jin H, et al. Resting energy expenditure and body composition in patients with newly detected cancer. *Clin Nutr*. 2010 Feb;29(1):72–7.

[75] Bozzetti F, Arends J, Lundholm K, Micklewright A, Zurcher G, Muscaritoli M. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: Non-surgical oncology. *Clin Nutr*. 2009 Aug;28(4):445–54.

[76] Baldwin C, Spiro A, McGough C, Norman AR, Gillbanks A, Thomas K, et al. Simple nutritional intervention in patients with advanced cancers of the gastrointestinal tract, non-small cell lung cancers or mesothelioma and weight loss receiving chemotherapy: a randomised controlled trial: Oral nutritional interventions in cancer and weight loss. *J Hum Nutr Diet*. 2011 Oct;24(5):431–40.

[77] Payne C, Larkin PJ, McIlfratrick S, Dunwoody L, Gracey JH. Exercise and nutrition interventions in advanced lung cancer: a systematic review. *Curr Oncol*. 2013 Aug 6;20(4):321.

