

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE  
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR  
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE  
UNIVERSITÉ SAAD DAHLAB - BLIDA 1 -

N°

Faculté de Médecine



Département de Médecine Dentaire



Mémoire de fin d'études en vue de l'obtention du Diplôme de Docteur en  
Médecine dentaire

Thème :

**Evaluation de l'état bucco-dentaire chez les patients atteints du  
cancer sous traitement anti-résorptifs**

Présenté et soutenu publiquement le :

04-07-2022

Par :

- Fergag Mohamed abd essamed
- Moussaoui Reda
- Yamani Khalil
- Mekdad Hichem
- Mostghanemi Nazim Yacine
- Zouad Mohamed Nadir

Promotrice : Dr. Ammar boudjellal

Devant le jury composé de :

- Présidente : Dr. Maouene
- Examineur : Dr. Derbouz

Année Universitaire : 2021-2022

# REMERCIEMENTS

*“ On remercie tout d’abord Dieu le tout puissant de nous avoir donné la santé et la volonté afin de débiter et de terminer ce mémoire. “*

*A notre promotrice : Dr Ammar Boudjelal*

*Vous nous avez fait l’honneur d’être la promotrice de notre thèse, nous vous remercions pour votre gentillesse et votre soutien durant tout le processus d’élaboration de ce mémoire, ainsi que pour votre enseignement de qualité durant le long de ces années d’études.*

*A notre présidente de jury : Dr Maouene*

*Nous sommes très honorés que vous puissiez être la présidente de notre jury. Nous vous remercions vivement de contribuer à notre formation et nous tenons à exprimer toute notre reconnaissance envers vous. Veuillez trouver ici l’expression de notre estime et de notre gratitude envers vous.*

*A notre examinateur : Dr Derbouz*

*Nous sommes très heureux de vous compter parmi les membres de ce jury en ce jour tant important à nos yeux. Que ce travail soit le témoignage de notre profonde reconnaissance et de notre immense sympathie.*

*• Nous tenons aussi à remercier nos collègues, amis et connaissances avec qui nous avons partagé nos joies et peines durant ces dernières années d’études et qui resteront à jamais gravés dans notre cœurs “Promotion 2016/2022”*

*Cette thèse est une étape importante, l’apprentissage quant à lui continu.....*

# DÉDICACES

***On dédie ce modeste mémoire de fin d'études :***  
***À nos chères mamans :*** “merci infiniment pour ta patience, ta douceur, ta sensibilité, ta gentillesse, ta foi incontestable en moi et tes sacrifices sans lesquels je n’aurais jamais pu arriver à cela, que Dieu te garde pour moi.”

***À nos chers pères :*** “je tiens à te remercier de la confiance que tu m’as accordée, et d’avoir tout fait pour que je n’aie à m’occuper que de mes études. C’est à vous que je dédie ce travail, qui n’aurait jamais vu le jour sans votre présence depuis toujours.”

***A nos chers frères :*** “Merci pour votre soutien, votre encouragement et surtout votre confiance.”

***A nos chères sœurs :*** “Vous êtes l’unes des personnes les plus précieuses à mes yeux, votre confiance, votre soutien et votre amour ont été indispensables tout au long de mes études. Vous avez contribué directement et indirectement à ma réussite, Je vous souhaite tout le bonheur. Que Dieu nous permette de vivre ensemble des moments formidables à venir.”

***A nos grands-parents :*** “Vous auriez tant aimé nous voir réussir, vous qui nous encouragez tellement depuis notre enfance, merci infiniment.”

***A nous “Reda, Yacine, Hichem, Khalil, Nadir, Moussab” :*** “Les meilleurs potes et binômes du monde, pour toujours !”

# SOMMAIRE

## Table des matières

Liste des figures.....	10
Listes des tableaux.....	11
Liste des abréviations : .....	12
1 INTRODUCTION.....	13
2 La cavité buccale :.....	15
2.1 Généralités sur la cavité buccale.....	15
2.2 Rappelle anatomique.....	15
2.2.1 Anatomie de la cavité buccale :.....	15
2.2.2 Anatomie des maxillaires .....	22
2.3 Histologie de la cavité buccale .....	25
2.3.1 . L'épithélium.....	25
2.3.2 La muqueuse buccale : .....	26
2.3.3 Le chorion :.....	26
2.4 Physiologie du la cavité buccale .....	26
2.5 Les maladies bucco-dentaires .....	27
2.5.1 Caries dentaires.....	27
2.5.2 Maladie parodontale .....	28
2.5.3 Cancer de la bouche.....	28
2.5.4 Traumatismes bucco-dentaires .....	28
2.5.5 Noma .....	29
2.5.6 Fentes labiales et palatines .....	29
2.5.7 Maladies non transmissibles et facteurs de risque communs .....	29
3 Les maladies néoplasiques : .....	32
3.1 Définition :.....	32
3.2 Epidémiologie :.....	32
3.3 ETIOPATHOGENIE :.....	32
3.3.1 ETIOLOGIE : Facteurs de risque.....	32
3.4 CANCEROGENESE :.....	34
3.5 Histologie :.....	34
3.6 Classification des tumeurs : .....	35
3.7 Caractéristique des tumeurs bénignes et malignes : .....	36
3.7.1 Tumeurs bénignes :.....	36
3.7.2 Tumeurs malignes ou cancers : .....	37
3.8 Développement du cancer :.....	39
3.8.1 Initiation : .....	39
3.8.2 Promotion :.....	39

3.8.3	Progression : .....	39
3.8.4	Dissémination métastatique .....	39
3.9	LES TRAITEMENTS DU CANCER : .....	40
3.9.1	la chirurgie : .....	40
3.9.2	la radiothérapie : .....	41
3.9.3	la chimiothérapie : .....	41
3.9.4	L'immunothérapie : .....	41
3.9.5	L'hormonothérapie : .....	41
3.9.6	Les thérapies ciblées .....	41
3.9.7	Traitements anti-résorptifs : .....	42
4	Les métastases osseuses : .....	54
4.1	Définition : .....	54
4.2	Epidémiologie : .....	54
4.3	Diffusion et répartition : .....	55
4.4	Etiologie et mécanismes physiopathologiques : .....	56
4.5	Apparences cliniques des métastases osseuses : .....	56
4.6	Diagnostics médicaux des métastases osseuses : .....	57
4.7	Prévention des métastases osseuses : .....	58
4.8	Les répercussions des métastases osseuses et leur traitement anti résorptifs sur la cavité buccale : .....	59
4.8.1	Affections muqueuses : .....	59
4.8.2	Ulcération : .....	60
4.8.3	Réaction lichénoïdes : .....	61
4.8.4	Kératose : .....	63
4.8.5	Langue géographique : .....	64
4.8.6	Coloration des muqueuses : .....	65
4.8.7	Dysgueusie : .....	66
4.8.8	Ostéochimionécrose : .....	66
4.8.9	Récapitulatif des effets secondaires buccaux des traitement anti résorptifs : (64)	69
4.9	Prise en charge odonto-stomatologique des patients traités par des anti résorptifs	70
4.9.1	Examen clinique et radiologique : .....	70
4.9.2	Prise en charge des lésions muqueuses : .....	71
4.9.3	Prise en charge des ulcérations : .....	73
4.9.4	Prise en charge des lésions lichénoïdes : .....	74
4.9.5	Prise en charge des autres lésions : .....	74
4.9.6	Prise en charge des lésion osseuses (gestion des ostéochimionécrose) : .....	75



4.9.7	Réalisation de soins lors du traitement anti résorptifs :.....	76
	Partie pratique.....	78
1	Introduction :.....	78
2	Objectifs de l'étude : .....	78
2.1	Objectif principal : .....	78
2.2	Objectifs secondaires : .....	78
3	Matériels et méthodes : .....	79
3.1	3.1. Cadre de l'étude : .....	79
3.2	Type de l'étude : .....	79
3.3	Durée de l'étude : .....	79
3.4	Lieu de l'étude : .....	79
3.5	Population de l'étude : .....	79
3.5.1	Les critères d'inclusion : .....	79
3.5.2	Les critères d'exclusion : .....	79
4	Déroulement pratique de l'étude :.....	80
5	Recueil et analyse d'informations :.....	81
6	Examen clinique : .....	81
6.1	Interrogatoire (anamnèse) : .....	81
6.2	Examen exo-buccal : .....	81
6.2.1	Inspection : .....	81
6.2.2	Palpation : .....	82
6.3	Examen endo-buccal : .....	83
6.3.1	Conditions de réalisation : .....	83
6.4	Questionnaire sur la qualité de vie : .....	85
7	Résultats : .....	86
7.1	Caractéristiques générales de la population d'étude : .....	86
7.2	Caractéristiques des cancers et des métastases osseuses : .....	91
7.3	Caractéristiques bucco-dentaires de patients : .....	95
7.4	Résultats de la qualité de vie : .....	106
8	Discussion : .....	113
9	Conclusion : .....	117
	Les annexes.....	118
	Bibliographie .....	124

## Liste des figures

Figure 1 : anatomie de la cavité buccal .....	15
Figure 2: voute palatine et le voile du palais .....	16
Figure 3 : Plancher buccal.....	17
Figure 4 : L'organe dentaire (3) .....	17
Figure 5 : Structure parodontale (4).....	18
Figure 6 : Les glandes salivaires principales.....	22
Figure 7 : maxillaire supérieur face antérieur.....	23
Figure 8 : Mandibule (vue latérale et antéro-supérieur ) .....	25
Figure 10: mode d'action des bisphosphonates sur les ostéoclastes.....	43
Figure 9: mode d'action des bisphosphonates sur les ostéoclastes .....	43
Figure 11: mode d'administration .....	50
Figure 12: Représentation schématique de la fréquence des métastases osseuses. Les localisations rares ne sont pas indiquées .....	56
Figure 13 : mucites de différents grades chez des patients traités par anti résorptifs .....	60
Figure 14: lésion aphtoïde sous Anti resorptifs .....	61
Figure 15: lésion lichénoïde diffuse. ....	62
Figure 16: hyperkératose de linea alba sous anti résorptifs .....	64
Figure 17: hyperkératose du palais dur et de la gencive marginale sous anti résorptifs.....	64
Figure 18: langue géographique chez un patient traité par anti resorptifs. ....	65
Figure 19: coloration palatine chez un patient traité par anti résorptifs.....	66
Figure 20: exposition buccale d'os nécrotique chez des patients sous anti resorptifs .....	68
Figure 21: examen des muqueuses.....	70
Figure 22: examen de la langue .....	70
Figure 23: Gant en latex .....	80
Figure 24: Abaisse-langue en bois .....	80
Figure 25: Représentation graphique de la distribution des patients selon la tranche d'âge .....	87
Figure 26: Représentation graphique de la répartition des patients selon la situation familiale .....	88
Figure 27: Représentation graphique du statut de performance ECOG.....	89
Figure 28: représentation graphique de la répartition des patients selon la localisation primaire du cancer	91
Figure 29: représentation graphique de la répartition des patients selon les localisations secondaires du cancer. ....	92
Figure 30: représentation graphique de la répartition des patients selon la localisation des métastases osseuses. ....	93
Figure 31: représentation graphique de la répartition des patients selon la remise de l'état buccal. ....	99
Figure 32: représentation graphique de la répartition des patients selon .....	100
Figure 33: représentation graphique de la répartition des patients selon la classification D'ARPA. ....	101
Figure 34 : représentation graphique de la répartition des patients selon l'indice de plaque .....	102
Figure 35 : représentation graphique de la répartition des patients selon l'aspect des muqueuses .....	103
Figure 36: représentation graphique de la répartition des patients selon la gencive. ....	104
Figure 37: représentation graphique de la répartition des patients selon l'aspect de la langue. ....	105
Figure 38: représentation graphique de la répartition des patients selon les scores du questionnaire QLQ-C30 .....	107
Figure 39: représentation graphique de la répartition des patients selon les score du questionnaire BM22	109
Figure 40: représentation graphique de la : répartition des patients selon les scores du questionnaire OH15. ....	111

## Listes des tableaux

<i>Tableau I : Indications et posologies des BPS commercialisés disponibles en algérie</i> .....	47
<i>Tableau II : fréquence des métastases osseuses</i> .....	56
<i>Tableau III: classement établi par l’OMS et le NCI-CTC d’autre part comme suit</i> .....	59
<i>Tableau IV: Récapitulatif des effets secondaires buccaux des traitement anti resorptifs</i> .....	69
<i>Tableau V: Répartition des patients selon le sexe.</i> .....	86
<i>Tableau VI: Caractéristiques de l’âge des patients</i> .....	86
<i>Tableau VII: Répartition de la population d’étude selon les tranches d’âge.</i> .....	87
<i>Tableau VIII: répartition de la population d’étude selon la situation familiale</i> .....	88
<i>Tableau IX: Répartition de la population d’étude selon l’échelle de statuts de performance ECOG.</i> .....	89
<i>Tableau X: répartition de la population d’étude selon la consommation de tabac.</i> .....	90
<i>Tableau XI: répartition des patients selon la localisation primaire du cancer</i> .....	91
<i>Tableau XII: répartition des patients selon la localisation secondaire de la tumeur.</i> .....	92
<i>Tableau XIII: répartition des patients selon la localisation des métastases osseuses.</i> .....	93
<i>Tableau XIV: répartition des patients selon le traitement anti-resorptifs.</i> .....	94
<i>Tableau XV: répartition des patients selon le nombre de cycles d’antirésorbtiifs.</i> .....	94
<i>Tableau XVI: répartition des patients selon le traitement par radiothérapie.</i> .....	94
<i>Tableau XVII: répartition des patients selon les résultats de l’examen exo-buccal</i> .....	95
<i>Tableau XVIII: répartition des patients selon les habitudes de brossage.</i> .....	97
<i>Tableau XIX: répartition des patients selon la remise de l’état buccal</i> .....	99
<i>Tableau XX: répartition des patients selon l’indice CAO.</i> .....	100
<i>Tableau XXI: répartition des patients selon l’hygiène buccodentaire.</i> .....	100
<i>Tableau XXII: répartition des patients selon la classification de mobilité dentaire d’ARPA.</i> .....	101
<i>Tableau XXIII: répartition des patients selon l’indice de plaque</i> .....	102
<i>Tableau XXIV: répartition des patients selon l’état de la muqueuse</i> .....	103
<i>Tableau XXV: répartition des patients selon l’aspect de la gencive.</i> .....	104
<i>Tableau XXVI: répartition des patients selon l’aspect de la langue.</i> .....	105
<i>Tableau XXVII: répartition des patients selon les scores du questionnaire QLQ-C30.</i> .....	106
<i>Tableau XXVIII: répartition des patients selon les scores du questionnaire BM22</i> .....	109
<i>Tableau XXIX: répartition des patients selon les scores du questionnaire OH15.</i> .....	111

## Liste des abréviations :

**AD** : Arcade Dentaire

**AAD** : Arcade Alvéolo-Dentaire

**ADN** : acide désoxyribonucléique.

**ATM** : Articulation Temporo Mandibulaire

**ATB** : Antibiotique

**BPs**: Bisphosphonates

**CB**: Cavité Buccal

**ECOG**: eastern cooperative oncology group

**GS** : Glande Salivaire

**HPV** : Human Papilloma Virus

**IRM** : imagerie par résonance magnétique

**MB** : Muqueuse Buccal

**OCN** : Ostéochimionécrose

**OMS** : Organisation Mondiale de la Santé

**ONM** : Ostéonécrose des Maxillaires

**Per Os** : par la bouche.

**RANK**: receptor activator of nuclear factor kappa B

**RANKL**: Receptor activation of nuclear factor kappa b ligand

# 1 INTRODUCTION

La néoplasie maligne ou cancer est une maladie fréquente provoquée par la transformation de cellules qui devient anormale et prolifèrent de façon excessive. Il est évolutif et peut créer des métastases à distance. Une fois le diagnostic posé, nous aurons recours aux principales modalités du traitement anticancer, à savoir la chirurgie, la radiothérapie, la chimiothérapie et le traitement anti-résorptifs.

Les Anti-résorptifs sont des médicaments utilisés depuis plus de 50 ans (la première caractérisée par une résorptions osseuses excessives telles que l'ostéoporose, la maladie de Paget, les métastases osseuses, hypercalcémie maligne ou encore les myélomes multiples

Les traitements inhibiteurs de la résorption osseuse jouent un rôle important dans la prise en charge des métastases osseuses. Les bisphosphonates et la dénosumab ont montré une efficacité pour retarder la survenue des complications osseuses chez les patients ayant des métastases osseuses

Bien que Les Traitements anti-résorptifs visent à bloquer la résorption osseuse et sont indiqués dans le traitement des maladies osseuses, Ils occasionnent des nombreux effets indésirables siégeant au niveau de la cavité buccale, qui peuvent être d'apparition précoce ou d'apparition tardive Ces complications buccales peuvent avoir un retentissement sur l'état général du patient et lui causer de l'inconfort, de ce fait, le médecin dentiste, en tant que professionnel de santé bucco-dentaire, occupe une place stratégique dans l'accompagnement et la prise en charge multidisciplinaire des patients traités par Les médicaments anti-résorptifs

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

# *Chapitre I : la cavité buccale*

## 2 La cavité buccale :

### 2.1 Généralités sur la cavité buccale

La cavité buccale est le premier organe des voies aériennes digestives supérieures. Elle représente le segment initial du tube digestif. Elle est limitée latéralement par les arcades dentaires, en haut par la voûte palatine, en bas par le plancher buccal de nature essentiellement musculaire. C'est sur le plancher buccal que la langue est implantée.

Les dents implantées sur les arcades maxillaires et mandibulaires composent l'organe dentaire. On entend par organe dentaire un ensemble formé par la dent elle-même ou l'odonte et ses tissus de soutien ou parodontes. L'odonte ou dent proprement dite comprend une partie coronaire, la couronne dentaire et une partie radiculaire, la ou les racines.

L'odonte par différents tissus minéraux et organiques, l'émail, la dentine et la pulpe. Le parodontes comprend le cément, le desmodonte (ou ligament alvéolo-dentaire ou périodonte), l'os alvéolaire et la gencive (1)

### 2.2 Rappel anatomique

#### 2.2.1 Anatomie de la cavité buccale :

La cavité buccale forme la première cavité du tube digestif. Elle est subdivisée en deux parties par les arcades alvéolo-dentaires

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

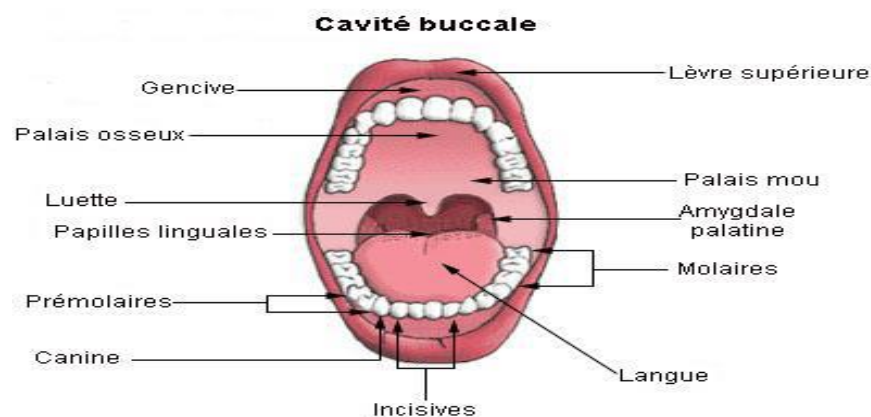


Figure 1 : anatomie de la cavité buccale.

### 2.2.1.1 Le vestibule buccal :

C'est un espace en forme de fer à cheval compris entre les lèvres et les joues en avant, et les AAD en arrière.

Il communique avec la CB en arrière des dernières molaires. Les vestibules droit et gauche sont continus en avant dans la région alvéolo-dentaire incisive.

Cette dernière est fréquemment rétrécie par les replis muqueux des freins labiaux supérieur et inférieur. Il est tapissé, excepté au niveau des arcades dentaires par la muqueuse buccale qui réfléchissant au niveau des lèvres et des joues pour recouvrir les arcades alvéolaires, devient gencive ou muqueuse alvéolaire, selon qu'elle est ou non recouverte d'un épithélium kératinisé. La séparation entre ces deux tissus est la ligne muco-gingivale.

### 2.2.1.2 La CB proprement dite :

Est limitée sur son pourtour par des AAD en avant et sur les côtés, en haut par la voûte palatine et le palais mou, en arrière par l'isthme du gosier. La voûte palatine concave dans tous les sens, est limitée en avant et latéralement par l'AD maxillaire. En arrière, elle se poursuit par le voile du palais.



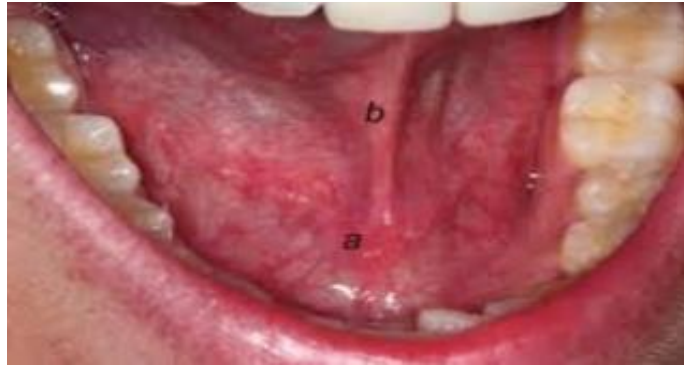
**Figure 2:** voûte palatine et le voile du palais.

La CB contient un organe d'une grande mobilité, la langue, séparée de l'AAD mandibulaire par le sillon alvéolo-lingual.

La langue, organe du goût se scinde en une partie antérieure libre et une partie postérieure fixe : la base ou racine. Sa face inférieure est appliquée au repos sur le plancher buccal.

La muqueuse qui recouvre la face inférieure de la langue forme un repli plus ou moins marqué : le frein de langue.



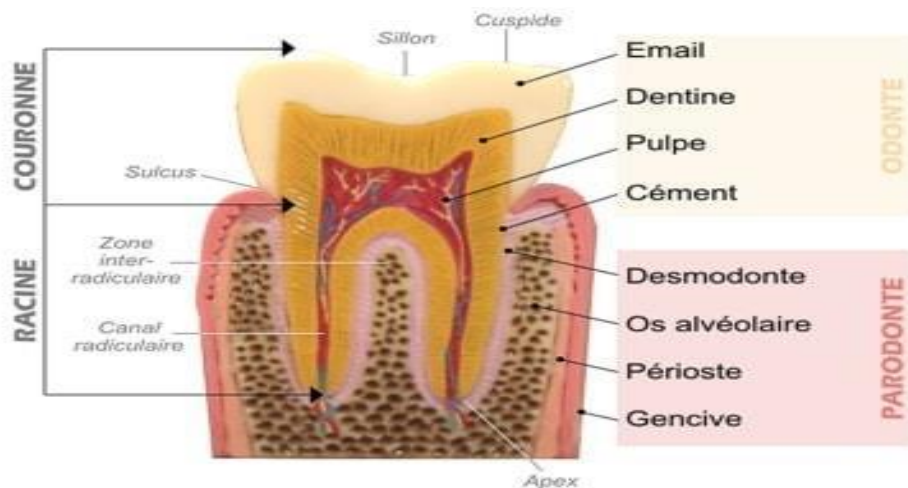


*Figure 3 : Plancher buccal.*

Les dents, loin d'être des organes isolés, appartiennent à l'appareil de nutrition. Elles s'articulent avec les os de la face par l'intermédiaire du ligament alvéolo-dentaire et de l'os alvéolaire dont la croissance, la vie et la disposition dépendent uniquement des dents. L'os alvéolaire ne peut se distinguer anatomiquement ou histologiquement de l'os basal ou l'os maxillaire proprement dit sur lequel il repose. L'os basal appartient aux os de la face. L'un est fixe, le maxillaire supérieur ; l'autre est mobile, le maxillaire inférieur ou mandibule. (2)

### **L'organe dentaire :**

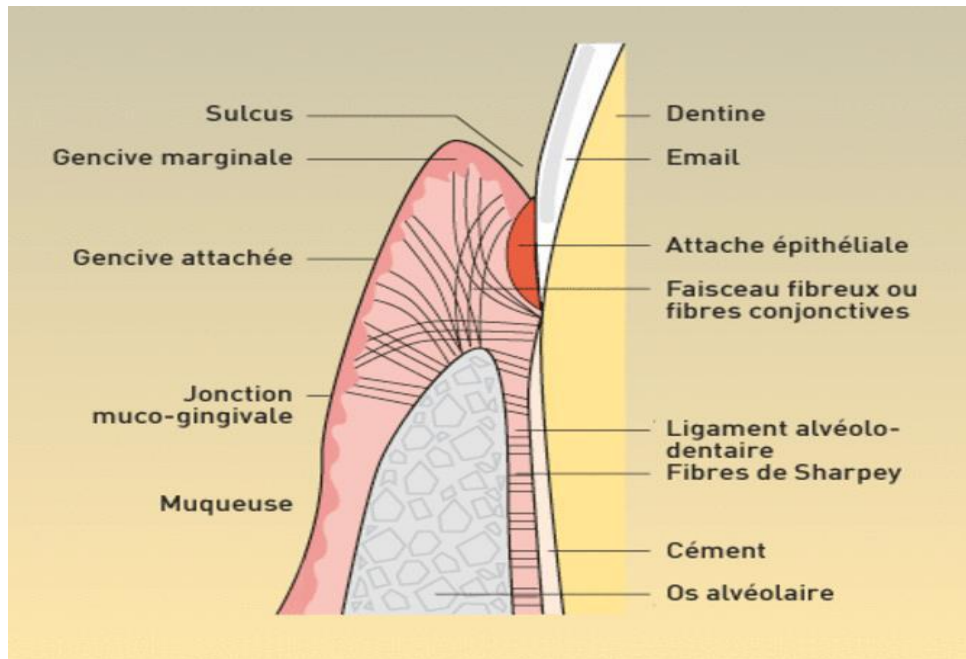
L'organe dentaire est constitué par la dent ou l'odonte et ses tissus de soutien ou parodonte.



*Figure 4 : L'organe dentaire (3)*

### **Le parodonte :**

C'est la structure anatomique et fonctionnelle qui maintient les dents en place sur les mâchoires.



*Figure 5 : Structure parodontale (4)*

Le parodonte est divisé en deux parties :

***Le parodonte superficiel «la gencive »***

Définie comme étant la partie spécialisée de la muqueuse buccale, qui sert le collet anatomique des dents et recouvre une partie des procès alvéolaires.

Anatomiquement : on distingue : une gencive marginale, papillaire, et attachée. (5)

**a) La gencive marginale :**

La gencive marginale est la partie la plus coronaire de la gencive. Elle entoure le collet des dents et sa hauteur moyenne est de 1 mm Elle reste séparée de la dent par le sillon gingivo-dentaire, qui a une profondeur moyenne de 0,7 à 0,8 mm Elle s'étend vers l'apex jusqu'au sillon gingival, dépression peu profonde de la surface gingivale correspondant à la partie la plus coronaire de l'attachement gingival à la dent. Ce sillon gingival est marqué chez certains patients, tandis que chez d'autres il est inexistant. (6)

**b) La gencive attachée :**

La gencive attachée se situe apicalement par rapport à la gencive marginale. Elle est fermement solidarisée à la dent et à l'os alvéolaire sous-jacent. La gencive attachée est de forme effilée, de texture granitée et de consistance ferme. La hauteur de gencive attachée est variable d'une région de la bouche à l'autre et peut aller de moins de 1mm à 9 mm

Du côté vestibulaire la gencive attachée s'étend jusqu'à la muqueuse alvéolaire dont elle est séparée par la ligne muco-gingivale (jonction muco gingivale). (7)

### **c) La gencive papillaire**

Elle constitue la partie de la gencive située dans l'espace interdentaire. Elle est formée de deux papilles : l'une linguale et l'autre vestibulaire avec entre elle, une légère dépression en forme de selle, le col gingival. Celui-ci est un creux en forme de cuvette qui relie les papilles et épouse au niveau des molaires, la forme de la zone de contact inter proximale. Si le tissu gingival s'est rétracté au point de ne plus toucher les zones de contact interproximales ou s'il existe un diastème, il n'y a plus de col. Le col n'existe que lorsque la gencive occupe complètement l'espace interdentaire. Chaque papille interdentaire a la forme d'une pyramide. (8)

La gencive protège le parodonte profond. C'est une muqueuse kératinisée dont le tissu conjonctif assure la tonicité au tissu gingival, permet à la gencive d'adhérer à la dent et à l'os alvéolaire. Le tissu conjonctif secrète en permanence le fluide gingival. Ce fluide permet le nettoyage mécanique du sulcus et comporte également une activité anticorps et des propriétés antimicrobiennes.

### ***Le parodonte profond :***

Représenté par le desmodonte, le cément, et l'os alvéolaire.

### **a) Le desmodonte (ligament alvéolo-dentaire)**

Le desmodonte ou ligament alvéolo-dentaire est une lame de tissu conjonctif fibreux qui entoure la racine et qui par l'intermédiaire des fibres de Sharpey, attache la dent à l'alvéole.

Anatomiquement, le desmodonte est richement vascularisé, lui confère en partie sa fonction hydrodynamique. Il est composé de faisceaux de fibres de collagènes, continus et ordonnés en 23 filets allant de la dent à l'os alvéolaire : ce sont les principales fibres du desmodonte.

La largeur moyenne du ligament alvéolo-dentaire d'une dent adulte en fonction est de 0,18 mm Il est en forme de sablier, plus large du côté coronaire, se rétrécissant légèrement près de l'apex et, plus étroit au milieu de l'alvéole dans la zone de rotation.

Le ligament alvéolo-dentaire joue plusieurs rôles :

- La fixation de la dent dans l'alvéole par l'existence d'un plexus fibreux ;

- Le remaniement osseux
- Amortisseur des forces occlusales : par le contenu hydraulique et grâce aux fibres conjonctives ;
- La protection pour le parodonte : grâce aux mécanorécepteurs. (5)

## **b) L'os alvéolaire**

L'os alvéolaire est la partie des maxillaires et de l'os mandibulaire qui contient les alvéoles dentaires. L'os alvéolaire comprend une corticale externe, un os spongieux médian et une corticale alvéolaire interne que l'on appelle aussi lamina dura ou lame cribiforme.

Cette corticale interne dispose de nombreux pertuis par lesquels la vascularisation du ligament est assurée.

L'existence de l'os alvéolaire est liée à celle des dents. Ainsi après extraction il se résorbe progressivement. Les fibres parodontales sont ancrées à l'os alvéolaire par des fibres de Sharpey partiellement calcifiées qui pénètrent dans le tissu osseux sous forme de faisceaux épais.

L'os alvéolaire comme tout tissu osseux, est un tissu conjonctif calcifié. Il apporte la rigidité au parodonte, joue aussi le rôle de fixateur des fibres ligamentaires et constitue un soutien pour le tissu gingival. (5)

## **c) Le ciment**

Le ciment est un tissu conjonctif calcifié qui entoure la racine en recouvrant la dentine radriculaire en une couche mince. L'épaisseur du ciment est de l'ordre de 16 à 60 µm dans la moitié coronaire de la racine alors qu'au niveau du tiers apical, elle varie entre 150 et 200 µm. Il ressemble à l'os mais n'est ni vascularisé ni innervé. Le ciment au moyen des fibres de Sharpey, assure l'ancrage de la dent et du tissu conjonctif gingival. L'apposition continue du ciment permet de compenser (très faiblement) l'attrition du mouvement masticatoire. Le ciment intervient dans le processus de compensation de résorption radriculaire mais aussi dans le mécanisme des mouvements imprimés aux dents par l'orthodontie. (9)

### **2.2.1.3 L'odonte**

C'est la dent proprement dite, elle comprend une partie coronaire, la couronne dentaire et une partie radriculaire, la ou les racines. Il est formé par différents tissus minéraux et organiques. : L'émail, la dentine et la pulpe.

#### ***L'émail***

L'émail qui recouvre la dentine coronaire est le tissu le plus minéralisé de l'organisme. Il est constitué d'une juxtaposition de structures élémentaires ou prismes qui parcourent toute l'épaisseur de l'émail, de la jonction amélo-dentinaire jusqu'à la surface de la dent.

Chaque prisme comporte une pièce renflée ou cœur du prisme qui se prolonge par une partie mince ou queue du prisme. Les prismes sont imbriqués les uns aux autres et chaque prisme est limité par une gaine de nature organique. Un prisme contient des cristaux regroupés en faisceaux alignés parallèlement entre eux. Le grand axe du cœur est parallèle à l'axe des cristaux et au niveau de la queue, les cristaux divergent par rapport au grand axe du prisme.

L'observation des prismes dans le sens longitudinal montre :

- Des alternances de constructions et de dilatation,
- Des striations transversales.

On observe aussi au niveau de l'émail des stries de Retzius qui sont des lignes séparant les différentes couches d'émail formées et qui suivent le contour de la dent depuis la formation des premières couches. (10)

### ***La dentine***

Trois types de dentine peuvent être décrits : primaire, secondaire, tertiaire.

La dentine primaire apparaît creusée de tubules séparés les uns des autres par la dentine inter tubulaire. A l'intérieur des tubules, on observe des dépôts de dentine dont l'épaisseur s'accroît avec l'âge. On y constate également des zones hypo minéralisées qui correspondent à la dentine inter globulaire, aux lignes d'appositions successives de VON EBNER à un territoire visible seulement dans la racine à la jonction dentine-cément, la couche granuleuse de Tome (11)

### ***La pulpe***

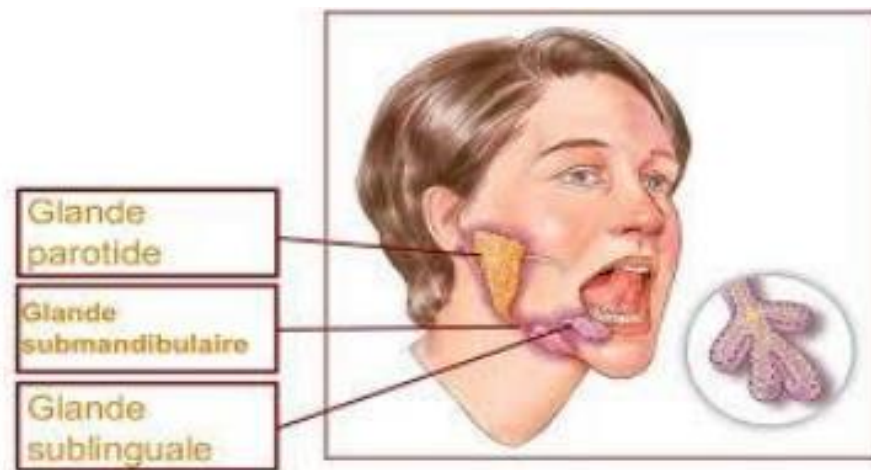
Ce tissu conjonctif sert de soutien à la dentine, on y distingue quatre zones : la zone odontoblastique située en périphérie, la zone acellulaire de Weill située sous les odontoblastes, particulièrement nette dans la pulpe coronaire, une zone riche en cellules et enfin le centre de la pulpe qui est caractérisé par la présence des vaisseaux et nerfs pulpaire. La pulpe est composée de cellules pulpaire, la substance fondamentale amorphe et figurée qui les entoure, de vaisseaux sanguins et lymphatiques et de nerfs. (12)

- **Les glandes salivaires :**

On distingue deux types de GS :

Les GS principales, situées en dehors de la paroi de la CB. Plus volumineuses, ce sont des organes individualisés à la structure plus complexe. Elles sont formées d'unités sécrétrices et d'autres excrétrices. Elles sont trois : la glande parotide, la glande sous mandibulaire et la glande sublinguale.

Les GS accessoires, situées dans la muqueuse de la CB et de la langue. Elles sont de petite taille et de structure simple. Elles sont réparties un peu partout dans la muqueuse de la CB (glandes buccales, labiales, palatines) et de la langue (glandes de la pointe, glandes de la racine et glandes séreuses de Von Ebner) (14)



*Figure 6 : Les glandes salivaires principales (14)*

## **2.2.2 Anatomie des maxillaires**

### **2.2.2.1 Le maxillaire :**

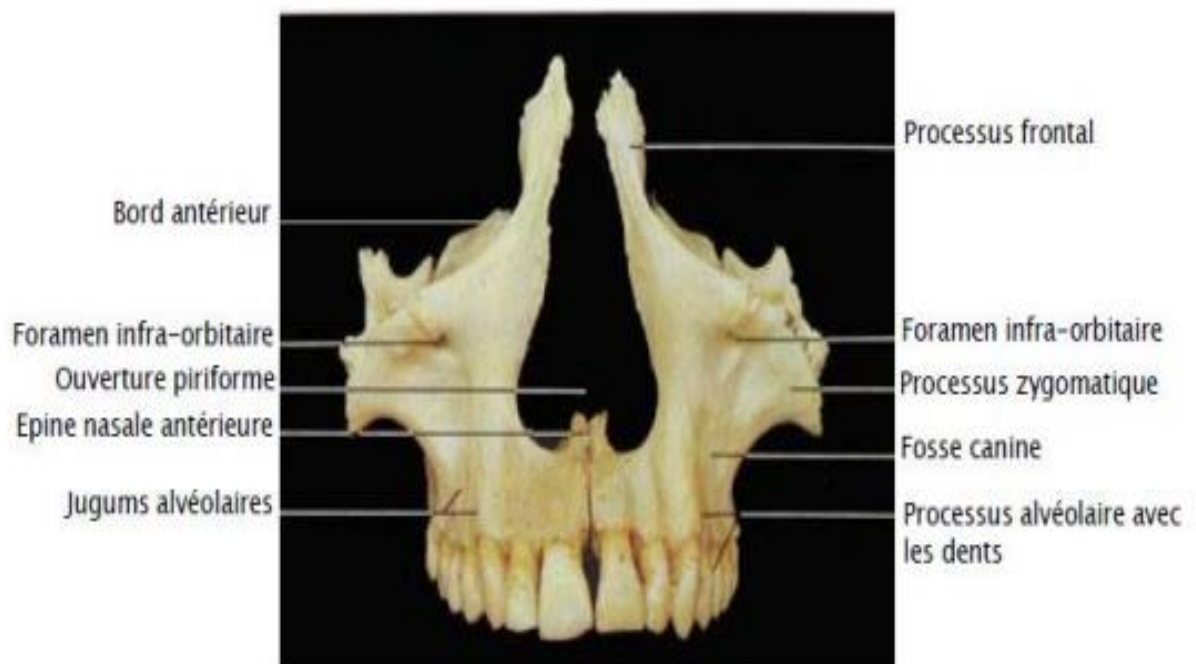
#### **2.2.2.1.1 Anatomie :**

C'est un os du massif facial supérieur, pair et symétrique. De forme quadrilatère, le maxillaire est aplati de dehors en dedans et présente deux faces (latérale ou jugale, médiale ou nasale), quatre bords (supérieur, inférieur, antérieur et postérieur), quatre angles (antéro-supérieur, antéro- inférieur, postéro- supérieur et postéro-inférieur), trois apophyses (pyramidale, montante et palatine) le corps du maxillaire est creusé d'une cavité appelée sinus à la forme d'une pyramide triangulaire. Les deux maxillaires, soudés entre eux,

occupent la partie centrale du massif facial, au-dessous du frontal et des cavités orbitaires dont ils font partie. (15)

#### 2.2.2.1.2 *Vascularisation :*

La vascularisation est riche, elle est sous la dépendance d'un double apport interne et externe anastomosé au niveau de la muqueuse palatine, grâce aux rameaux osseux de l'artère sous orbitaire, de l'artère jugale et de la palatine postérieure. L'apport externe est assuré par le réseau périoste grâce à l'artère sous-orbitaire, à l'artère jugale, à l'artère sphéno-palatine et à l'artère palatine postérieure. L'apport vasculaire intra- osseux est assuré par les artères sous-orbitaires, jugales, antéro-alvéolaire et sphéno-palatine. (16)



*Figure 7 : maxillaire supérieure face antérieure.*

#### 2.2.2.2 **La mandibule :**

##### 2.2.2.2.1 *Anatomie :*

Situé à la partie inférieure de la face, il constitue le squelette de la mâchoire inférieure.

C'est un os impair et médian formé de trois parties :

Le corps ou l'arc mandibulaire en avant, les deux branches montantes en arrière.

\_ Le corps ou l'arc mandibulaire : il présente la forme de fer à cheval avec deux faces, antérieure et postérieure, et deux bords, supérieur et inférieur.

Le bord supérieur ou alvéolo-dentaire supporte les dents.

Le bord inférieur épais et mousse, présente sur son segment basilaire, à l'union de la branche montante, le sillon de l'artère faciale.

\_ Les branches montantes : sont des lames osseuses quadrilatères, aplaties de dehors en dedans et présentant deux faces (externe ou latérale \_ interne ou médiale) et quatre bords (antérieur, postérieur, inférieur et supérieur qui présente deux saillies : le condyle et l'apophyse coronoïde séparés par l'échancrure sigmoïde.). (15)

#### **2.2.2.2.2 Vascularisation :**

Est sous la dépendance de deux apports vasculaires :

- Apport vasculaire externe

- L'artère faciale pour la région de l'angle et de la branche horizontale par l'intermédiaire d'un réseau périosté externe.

- L'artère sous-mentale, branche de la faciale par le réseau périosté interne pour la table interne, le bord basilaire est pratiquement avasculaire.

- Les artères ptérygoïdiens et massétérine pour la branche montante.

- Les artères temporale profonde postérieure et ptérygoïdiens externes pour le condyle et le col du condyle.

- Apport vasculaire interne

- L'artère dentaire inférieure se distribue en rameaux descendants.

- L'artère intra-osseuse ascendante, branche de la dentaire inférieure pour les condyles.

- Le rameau mentonnier de l'artère sublinguale se distribue au menton osseux. La région para symphysaire incisivo-canine présente donc un point faible vasculaire. (17)



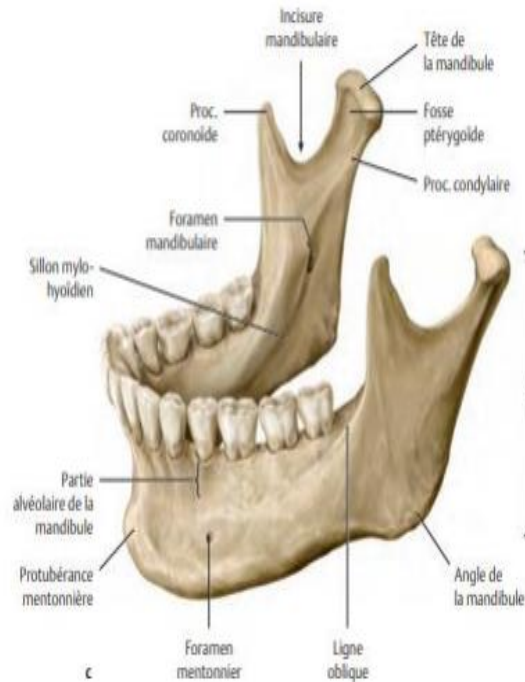


Figure 8 : Mandibule (vue latérale et antérosupérieur).

## 2.3 Histologie de la cavité buccale

La CB est recouverte de muqueuse dans sa totalité. Cette muqueuse est constituée d'un épithélium de revêtement en surface séparée d'un tissu conjonctif (encore appelé « chorion »), par une MB.

### 2.3.1 . L'épithélium

Il est pavimenteux et pluristratifié. Il contient des zones kératinisées, d'autres qui le sont moins et d'autres pas du tout,

Dans les zones kératinisées :

On observe, de la profondeur à la superficie •

- L'assise germinative au contact de la MB, est composée d'une ou de deux couches de cellules cubiques avec noyau.
- Le corps muqueux de Malpighi est formé de 15 à 20 assises de cellules polyédriques s'aplatissant et perdant leur basophilie au fur et à mesure de leur migration vers la surface.

- La couche granuleuse correspond à la maturation des kératinocytes et la couche kératinisée qui est constituée de fines squames de kératine, acidophiles.

Dans les zones non kératinisées :

La couche granuleuse est absente, les cellules conservent un noyau rond jusqu'en surface et leur cytoplasme renferme un glycogène abondant coloré par le Periodic Acid Schiff.

### **2.3.2 La muqueuse buccale :**

Elle constitue la limite entre l'épithélium de recouvrement et le chorion sous forme de mince bandelette, très fortement colorée au PAS et respectant les ondulations des crêtes épithéliales. Au microscope électronique, on distingue la lamina densa, la lamina lucida et les fibres d'ancrages. Elle a un rôle important d'échange et d'attache des kératinocytes. Sa rupture caractérise le caractère invasif d'un cancer.

### **2.3.3 Le chorion :**

Il est constitué d'un tissu conjonctif fibroblastique lâche avec fibroblastes, lymphocytes et plasmocytes. Il est richement vascularisé dans sa partie superficielle. GS accessoires sont nombreuses dans sa couche profonde.

## **2.4 Physiologie de la cavité buccale**

Premier organe de la nutrition, la sphère orale joue un rôle capital dans la digestion qui s'exerce autour de trois grands axes : le choix alimentaire, la mastication et la déglutition. A chaque stade de la vie, les modifications au sein de la cavité buccale en particulier liées à l'apparition des dents puis à leur perte, conditionnent le choix alimentaire. Les papilles gustatives et les récepteurs sensoriels permettent d'affiner ce choix en fonction du plaisir procuré par tel ou tel aliments selon les goûts de chacun. La mastication et l'insalivation assurent ensuite la dégradation mécanique et biochimique des aliments permettant la préparation du bol alimentaire à la déglutition. Les autres fonctions de la sphère orale sont tout aussi essentielles à la vie : respiration, phonation, expression non verbale (mimiques, sourires, rires etc.), La salive, fluide produit par les glandes salivaires, a pour principal rôle d'assurer une lubrification des aliments, afin qu'ils soient mastiqués, puis avalés plus facilement, et que leur progression, de la bouche à l'œsophage puis à l'estomac, soit facilitée.

La salive contient des enzymes qui initient la digestion de certains éléments nutritionnels comme l'amidon. Ce dernier est transformé en glucides par l'amylase salivaire. La salive exerce, en outre, un rôle protecteur de la cavité buccale. Elle "nettoie" les parois de la muqueuse des bactéries présentes dans les aliments, ce qui permet de prévenir leur prolifération et de lutter contre l'apparition d'infections au sein de celles-ci. (18)

## 2.5 Les maladies bucco-dentaires

La morbidité bucco-dentaire est due principalement aux caries dentaires, aux maladies parodontales, au cancer de la bouche, aux manifestations bucco-dentaires de l'infection à VIH, aux traumatismes de la sphère bucco-dentaire, aux fissures labiales et au bec-de-lièvre, ainsi qu'au noma (une infection gangréneuse commençant dans la bouche qui frappe surtout l'enfant). La plupart de ces affections sont en grande partie évitables ou peuvent être traitées à un stade précoce.

D'après l'étude sur la charge mondiale de morbidité 2017 (*Global Burden of Disease 2017*), ces affections touchent près de 3,5 milliards de personnes dans le monde, la plus fréquente étant la carie des dents définitives. À l'échelle mondiale, on estime que 2,3 milliards de personnes souffrent de caries des dents définitives et plus de 530 millions d'enfants de caries des dents de lait.

Dans la plupart des pays à revenu faible ou intermédiaire, compte tenu de l'urbanisation et de l'évolution des conditions de vie, la prévalence des affections bucco-dentaires continue à augmenter avant tout à cause de l'exposition inadéquate au fluorure (dans l'eau potable et les produits d'hygiène bucco-dentaire comme la pâte dentifrice) et des difficultés d'accès aux services de soins bucco-dentaires communautaires. La commercialisation des sucres, du tabac et de l'alcool a entraîné une hausse de la consommation de produits qui contribuent à l'apparition d'affections bucco-dentaires et d'autres maladies non transmissibles.

### 2.5.1 Caries dentaires

Les caries dentaires apparaissent lorsque la plaque dentaire qui se forme à la surface des dents transforme les sucres libres (tous les sucres rajoutés aux produits alimentaires par les fabricants, en cuisine ou par le consommateur, mais aussi ceux que contiennent naturellement le miel, les sirops et les jus de fruits) présents dans les aliments et les boissons en acides qui, au fil du temps, détruisent la dent. Un apport constamment élevé en sucres libres et une exposition inadéquate au fluorure sans élimination régulière de la plaque

dentaire par le brossage des dents peuvent entraîner des caries, des douleurs, voire la chute de dents et une infection.

### **2.5.2 Maladie parodontale**

Les maladies parodontales touchent les tissus qui entourent et soutiennent les dents. Elles se manifestent par un saignement ou un gonflement des gencives (gingivite), des douleurs et parfois par une mauvaise haleine. Dans les formes les plus graves, la destruction de l'attache qui relie la gencive à la dent et de l'os qui soutient la dent crée des poches qui provoquent une mobilité des dents et parfois leur chute. On estime que les parodontites graves affectent environ 14 % de la population adulte mondiale, soit plus d'un milliard de personnes dans le monde (18). Les principales causes sont une mauvaise hygiène bucco-dentaire et le tabagisme.

### **2.5.3 Cancer de la bouche**

Le cancer de la bouche englobe le cancer des lèvres et des autres sites de la cavité buccale, ainsi que le cancer de l'oropharynx. Dans l'ensemble du monde, l'incidence du cancer des lèvres et de la cavité buccale est estimée à 4 cas pour 100 000 personnes, mais elle varie fortement selon les endroits, de nulle à environ 22 cas pour 100 000 personnes (19). Le cancer de la bouche est plus courant chez les hommes et les personnes âgées, et sa fréquence varie beaucoup en fonction de la situation socio-économique.

La consommation de tabac, d'alcool et de noix d'arec (chique de bétel) figure parmi les principales causes de cancer de la bouche (20). En Amérique du Nord et en Europe, les infections à papillomavirus humain sont à l'origine d'un pourcentage croissant de cancers de la bouche chez les jeunes (21).

### **2.5.4 Traumatismes bucco-dentaires**

Les traumatismes bucco-dentaires résultent d'un choc sur les dents et d'autres tissus situés dans la bouche et la cavité buccale. Environ 20 % des personnes souffriront d'un traumatisme dentaire à un moment ou à un autre de leur vie (22). Ces traumatismes peuvent résulter de facteurs bucco-dentaires, comme un mauvais alignement des dents, et de facteurs environnementaux (par exemple des aires de jeu mal sécurisées, des comportements à risque, des accidents de la route et des actes de violence). Le traitement est long et coûteux et peut

parfois entraîner la perte de dents, avec pour conséquences des complications affectant le développement facial et psychologique, ainsi que la qualité de vie.

### **2.5.5 Noma**

Le noma est une infection gangréneuse sévère de la bouche et du visage qui touche principalement l'enfant malnutri de 2 à 6 ans souffrant d'une maladie infectieuse, vivant dans l'extrême pauvreté sans une hygiène bucco-dentaire satisfaisante et/ou dont le système immunitaire est affaibli. Le noma est surtout répandu en Afrique subsaharienne, mais des cas sont également signalés en Amérique latine et en Asie (23). Il débute par une lésion (ulcération) des tissus mous (gencives) dans la bouche. La lésion initiale se transforme en gingivite ulcéro-nécrotique aiguë qui évolue rapidement en détruisant les tissus mous, puis les tissus durs et la peau du visage.

Selon les dernières estimations (1998), 140 000 nouveaux cas surviendraient chaque année. S'il n'est pas traité, le noma est mortel dans 90 % des cas (24). Les survivants présentent des déformations faciales graves, ont du mal à parler et à manger, sont victimes de stigmatisation et ont besoin d'un traitement chirurgical et d'une réadaptation complexe. S'il est décelé à un stade précoce, on peut rapidement stopper sa progression moyennant une bonne hygiène, une antibiothérapie et une amélioration de la nutrition.

### **2.5.6 Fentes labiales et palatines**

La fente labiale et la fente palatine, anomalies congénitales crâniofaciales les plus courantes, ont une prévalence d'environ 1 pour 1000-1500 naissances dans le monde, avec de grandes variations selon les études et les populations (25,26). Bien que la prédisposition génétique joue un rôle important, d'autres facteurs interviennent aussi, comme une mauvaise nutrition, le tabagisme, l'alcool et l'obésité pendant la grossesse (27). Dans les pays à faible revenu, le taux de mortalité est élevé pendant la période néonatale. Avec un traitement chirurgical adéquat, la récupération complète est possible.

### **2.5.7 Maladies non transmissibles et facteurs de risque communs**

La plupart des maladies et affections bucco-dentaires présentent les mêmes facteurs de risque modifiables (tabagisme, consommation d'alcool et mauvaise alimentation riche en sucres libres) que les quatre grandes catégories de maladies non transmissibles (maladies cardiovasculaires, cancer, affections respiratoires chroniques et diabète). En outre, le diabète

sucré aurait un lien de réciprocité avec l'apparition et l'évolution de la parodontite (28). Par ailleurs, il existe un lien de causalité entre une forte consommation de sucres et le diabète, l'obésité et la carie dentaire.

*CHAPITRE II : La néoplasie*  
*maligne ou cancer*

## 3 Les maladies néoplasiques :

### 3.1 Définition :

Le cancer est une maladie provoquée par la transformation de cellules qui deviennent anormales et prolifèrent de façon excessive et ont la capacité d’envahir les tissus sains et de donner des métastases à distance. En l’absence de traitement, ces cellules prolifèrent jusqu’à la mort de l’individu. « C’est un terme désignant l’ensemble des tumeurs malignes »

De nombreux cancers peuvent être prévenus en évitant les principaux facteurs de risque. Un nombre significatif de cancers peuvent être soignés par les différentes armes thérapeutiques surtout s’ils sont détectés suffisamment tôt (29)

### 3.2 Epidémiologie :

En 12 septembre 2018 –de nouvelles données mondiales sur le cancer suggèrent que le fardeau mondial du cancer s’élève à 18,1 millions de cas, et à 9.6 millions de décès par cancer. Les données de 2018 suggèrent également que les pays à indice de développement humain (IDH) élevé ont une incidence de cancer 2 à 3 fois supérieure à celle des pays à IDH faible ou moyen. (30)

## 3.3 ETIOPATHOGENIE :

### 3.3.1 ETIOLOGIE : Facteurs de risque

Le nombre de cancers diagnostiqués dans les pays en développement est en constante augmentation. (31)

La connaissance des facteurs de risques est essentielle pour orienter la prévention primaire du cancer en réduisant le contact entre l’homme et ces facteurs, et en instituant des campagnes de dépistage (prévention secondaire) ciblées sur les populations ayant été en contact avec ces facteurs (32) Les facteurs de risques du cancer peuvent être endogènes (provenant de l’organisme) ou exogènes (extérieurs à l’organisme).

#### 3.3.1.1 Risques endogènes :

##### 3.3.1.1.1 Prédilection familiale – hérédité :

Seuls 5 à 10% des cancers sont liés à la transmission d'une mutation héréditaire connue



et, dans la plupart des cas, ils sont associés à des histoires familiales de cancer très évocatrices.

Les mutations héréditaires prédisposant au cancer les plus connues concernent les gènes BRCA1 et BRCA2 ; elles engendrent un sur risque important de cancers du sein et de l'ovaire.

#### **3.3.1.1.2 Prédispositions génétiques :**

Les mutations acquises provoquent une instabilité génomique et favorisent la prolifération cellulaire faisant intervenir des mécanismes d'activation d'oncogènes et d'inactivation de gènes suppresseurs de tumeurs.

#### **3.3.1.1.3 Vieillessement :**

Les cancers peuvent apparaître à tout âge, mais ils sont néanmoins beaucoup plus fréquents à partir de 60 ans. Cela est dû à l'accumulation des altérations subies par les cellules tout au long de la vie et, probablement à la moindre efficacité des mécanismes de réparation cellulaire chez les personnes âgées.

#### **3.3.1.2 Risques exogènes :**

Liés à l'environnement et au mode de vie sont :

##### **3.3.1.2.1 Facteurs chimiques :**

Alcool, (32) tabac, (33) alimentation, exposition professionnelle (amiante, benzène, arsenic, bois exotiques, nickel...), pollution atmosphérique et de l'eau. (34)

##### **3.3.1.2.2 Agents physiques :**

Radiations ionisantes (rayons X, radium, radon : relation effet dose), rayons UV (Ultra\_Violet) (soleil et cancers de la peau).

##### **3.3.1.2.3 Facteurs biologiques ou viraux :**

HPV (Human Papilloma Virus) dans les cancers du col de l'utérus, de l'oropharynx et de la cavité buccale ; EBV (Epstein-Barr Virus) dans les cancers du cavum et le lymphome ; Virus Hépatite B dans les cancers hépatiques. (35.36) A noter que ces facteurs de risques exogènes sont connus et en partie évitables

### 3.4 CANCEROGENESE :

Une cellule en division va devoir répliquer son ADN pour pouvoir le transmettre aux cellules filles c'est lors de cette étape de réplication que des erreurs peuvent être induites, ce qui modifie le code génétique de la cellule fille. Ces erreurs peuvent être des mutations, des translocations, des amplifications ou des délétions/insertions de brin d'ADN. La plupart du temps cette variation génétique induite est minime et sans conséquences : c'est une mutation silencieuse. Malheureusement, aléatoirement et d'autant plus lorsque le sujet est exposé à un ou plusieurs carcinogènes, cette lésion au niveau de l'ADN se révèle majeure, ce qui modifiera le fonctionnement cellulaire. Plusieurs gènes ont pu être identifiés, qui une fois altérés peuvent avoir des conséquences importantes sur la cellule.

**-gènes oncogènes ou « proto-oncogènes »** : leur rôle est de favoriser la prolifération cellulaire.

Une altération (comme par exemple une amplification) de ce gène peut avoir comme conséquence une surexpression de ce gène et donc stimulation excessive de la prolifération cellulaire.

**- gènes anti-oncogènes ou « suppresseurs de tumeur »** : leur rôle est de freiner la Prolifération cellulaire. Une altération de ce gène (comme une délétion ou une mutation) peut avoir comme conséquence une diminution voire une suppression de l'expression de ce gène, et donc une prolifération cellulaire qui n'est pas ou peu freinée.

**- gènes réparateurs d'ADN** : une déficience de ces gènes supprimera ou modifiera le système de réparation d'ADN : ne corrigeant plus les altérations de l'ADN, la cellule accumulera les mutations primordiales à sa transformation en cellule cancéreuse. Ces altérations majeures au niveau du code génétique de la cellule vont être à l'origine de perturbations au sein de cette cellule : elle devient alors initiée ou transformée. Celle-ci va se développer et proliférer pour former un amas de cellules identiques ; cela forme la lésion précancéreuse. En continuant leur prolifération, les cellules acquièrent d'autres Caractéristiques de cellules cancéreuses, ce qui aboutit à une tumeur maligne. (37)

### 3.5 Histologie :

Les cancers sont classés selon leur type histologique, c'est à dire en fonction de la nature du tissu dans lequel ils se développent :

- Carcinomes : tumeurs malignes se développant aux dépens des tissus épithéliaux ;
- Carcinomes malpighiens ou épidermoïdes : épithélium de revêtement ;
- Adénocarcinomes : épithélium glandulaire ;
- Sarcomes : tumeurs malignes se développant aux dépens du tissu conjonctif ;

- Mélanomes : tumeurs malignes se développant aux dépens des mélanocytes ;
- Lipomes : pour le tissu adipeux.
- Leucémies : pour le tissu hématopoïétique.
- Lymphomes : pour les tissus lymphoïdes.
- Myélomes : pour la moelle osseuse. (38)

### 3.6 Classification des tumeurs :

Le besoin de classer les tumeurs est devenu nécessaire pour prévoir le pronostic, choisir une thérapeutique et permettre une comparaison des résultats thérapeutiques.

Les cancers sont classés selon leur type histologique, c'est à dire en fonction de la nature du tissu dans lequel ils se développent. Les examens oncologiques permettent de classer la tumeur selon la classification TNM. Cette classification internationale oriente sur le pronostic de la tumeur.

T : tumeur

N : ganglion

M : métastase

-La tumeur primitive est définie en fonction de sa taille et de son extension aux tissus avoisinants, elle est classée de T0 à T 4.

-Les ganglions sont classés en fonction de leur nombre, de la taille et de leur extension locale. Ils sont classés de N0 à N3.

-Les métastases sont classées en fonction de leur absence ou de leur présence et se classent de M0 à M1.

#### **T = Tumeur**

- Tx : tumeur non retrouvée.

- Tis : tumeur in situ.

- T1 : tumeur dont le grand axe est inférieur ou égal à 2 cm.

- T2 : tumeur dont le grand axe est compris entre 2 et 4 cm.

- T3 : tumeur dont le grand axe est supérieur à 4 cm.

- T4 : tumeur étendue à l'os, au plan cutané ou au muscle

#### **N =Ganglion**

- Nx : extension non précisable.

- N0 : absence d'atteinte ganglionnaire visible ou palpable (n'exclut pas un envahissement histologique).

- N1 : adénopathie unique homolatérale, inférieure à 3 cm.

- N2a : adénopathie unique homolatérale, comprise entre 3 et 6 cm.
- N2b : adénopathies multiples homolatérales, comprises entre 3 et 6 cm.
- N2c : adénopathies bilatérales ou controlatérales, inférieures à 6 cm.
- N3 : adénopathies supérieures à 6 cm.

#### **M= Métastase**

- Mx : imprécisable.
- M0 : absence.
- M1 : présence. (39)

### **3.7 Caractéristique des tumeurs bénignes et malignes :**

Toutes les tumeurs bénignes ou malignes possèdent 2 composantes principales :

- les cellules néoplasiques proliférantes qui constituent le tissu tumoral, et ;
- le stroma qui est constitué de tissu conjonctif et de vaisseaux sanguins.

Le parenchyme tumoral représente la composante proliférante agressive des tumeurs et détermine leur nature, mais leur croissance et évolution dépend étroitement de leur stroma.

Le stroma fournit un apport sanguin, il constitue le tissu conjonctif nourricier de la tumeur et un support aux cellules tumorales. Il n'est pas tumoral au sens propre mais participe au développement de la tumeur.

#### **3.7.1 Tumeurs bénignes :**

##### **3.7.1.1 Caractères macroscopiques :**

Ce sont des tumeurs qui sont circonscrites, bien limitées, nettement séparées des tissus voisins sains et parfois même entourées d'une capsule faite de conjonctif densifié.

Cette séparation a un avantage, il n'y a pas d'envahissement des tissus environnants ce qui facilite l'exérèse complète des tumeurs.

Mais il'y a des exceptions, des tumeurs bénignes peuvent être envahissantes et destructrices pour les tissus environnants comme l'améloblastome qui est une tumeur dérivée de l'améloblaste.

##### **3.7.1.2 Caractères anatomopathologiques :**

La structure du tissu tumoral ressemble beaucoup à celle du tissu d'origine ou est parfois identique = tumeurs différenciées. Au niveau cytologique, les cellules tumorales ont une morphologie normale et n'ont pas de caractères de malignité. Un adipocyte dans un

lipome ressemble à un adipocyte normal.

De plus, il n'y a pas d'effraction capsulaire, ni d'envahissement vasculaire.

### **3.7.1.3 Caractères évolutifs :**

Les tumeurs bénignes se développent localement, elles restent limitées au tissu ou à l'organe qui leur a donné naissance, elles prolifèrent en refoulant et en déplaçant les tissus environnants. Elles ne donnent JAMAIS de métastases. Leur croissance est lente (plusieurs années), ce qui ne veut pas dire qu'elles ne peuvent pas atteindre un volume ou poids considérable (on trouve des fibromes utérins de plusieurs kilos).

Après ablation il n'y a pas de récurrence si l'exérèse est totale. L'évolution est favorable après TRT. Elles ne peuvent entraîner la mort qu'indirectement, par exemple, les lipomes obstruant la trachée.

## **3.7.2 Tumeurs malignes ou cancers :**

### **3.7.2.1 Caractères macroscopiques :**

Les tumeurs malignes sont mal limitées, non encapsulées, elles envahissent et détruisent les tissus environnants.

Leurs contours sont irréguliers donc difficile d'exérèse, les limites d'exérèse sont contrôlées en examen extemporané. Les tumeurs contiennent des foyers de nécrose car les tumeurs grandissent très vite et la vascularisation est insuffisante (d'où mort cellulaire et nécrose). Les hémorragies sont habituelles, en raison du caractère agressif des cellules qui font des effractions au niveau de la paroi des vaisseaux.

### **3.7.2.2 Caractères anatomopathologiques :**

Au niveau ultra structural, les cellules cancéreuses présentent des caractères de malignité qui permettent en principe de reconnaître ces cellules. Ces critères peuvent être architecturaux (organisation d'un épithélium), cytologiques (organisation au niveau cellulaire) ou génétiques.

Ils servent de base au diagnostic anatomopathologique. Mais ces critères sont rarement tous présents et il peut être difficile de conclure à la malignité.

Le diagnostic de malignité est alors basé sur le comportement de la tumeur : agressivité

locale, invasion des tissus environnants et destruction des vaisseaux sanguins, métastases ganglionnaires et à distance.

### 3.7.2.3 Notion de clonalité :

Un clone est un ensemble de cellules dérivé d'une seule cellule initiale. La tumeur se développant à partir d'une seule cellule est dite « monoclonale », celle se développant à partir de plusieurs cellules « polyclonale ». Les tumeurs malignes sont généralement monoclonales, la prolifération tumorale représente un même clone cellulaire. La monoclonale peut être un critère de malignité, en particulier pour les lymphomes.

### 3.7.2.4 Avantage sélectif :

Le développement d'une tumeur survient par étapes successives au cours desquelles une altération génétique confère à la cellule un avantage sélectif en termes de prolifération, survie ou d'invasion, qui lui permettra de déjouer les différents systèmes de contrôle et de surveillance antitumoraux. Cet avantage sélectif sera transmis au cours des divisions cellulaires aux cellules filles. Cette accumulation successive de lésions génétiques aboutit au sein de la tumeur à des cellules tumorales ayant des génotypes différents.

### *Critères de distinction entre tumeurs bénignes et malignes*

#### ***Tumeurs bénignes***

- bien limitées
- encapsulées
- semblables au tissu d'origine
- cellules régulières
- croissance lente
- refoulement sans destruction
- pas de récurrence locale après
- pas de métastase

#### ***Tumeurs malignes***

- mal limitées
- non encapsulées
- +/- semblables au tissu d'origine
- cellules irrégulières
- croissance rapide
- envahissement des tissus des  
tissus voisins.
- récurrence possible après  
exérèse complète exérèse  
supposée totale
- métastase

La différence fondamentale entre ces deux types de tumeurs est le fait que les tumeurs malignes ont la capacité de donner des foyers tumoraux secondaires situés à distance du

foyer tumoral initial (*primitif*) = métastases.

## **3.8 Développement du cancer :**

Un cancer se développe en plusieurs temps :

### **3.8.1 Initiation :**

Est un phénomène irréversible. L'agent carcinogène initial entraîne des lésions génétiques irréversibles (mutations), mais insuffisantes pour entraîner la formation d'une tumeur. La tumeur ne se développera que si l'initiation est suivie de l'exposition à un agent promoteur. Les cellules sont cependant devenues plus sensibles à la survenue d'autres altérations. Il est probable que de nombreuses cellules "initiées" présentes dans l'organisme restent stables et n'évoluent pas vers les stades ultérieurs de la carcinogénèse.

### **3.8.2 Promotion :**

Stade réversible, les promoteurs peuvent induire des tumeurs à partir de cellules initiées, mais ne sont pas des cancérogènes en eux-mêmes. Ils favorisent la survenue de mutations additionnelles en induisant une prolifération cellulaire pendant des années.

Ils n'induisent pas de lésions de l'ADN. Exemples : le paludisme serait un agent promoteur dans le lymphome de Burkitt, agissant après le virus d'Epstein Bar (agent initiateur). Les estrogènes sont considérés comme agents promoteurs dans le cancer du sein. L'alcool est un agent promoteur pour les cancers ORL, les graisses pour le cancer du côlon. Pour qu'une tumeur se développe, l'agent promoteur doit agir après l'agent initiateur, de manière répétée.

### **3.8.3 Progression :**

Stade irréversible, au cours duquel le cancer devient apparent. La progression est due à l'autonomie des tumeurs et à l'agressivité des cellules cancéreuses.

C'est à ce stade que le cancer est traité, dans un but curatif ou palliatif.

### **3.8.4 Dissémination métastatique**

La dissémination métastatique est la dernière étape. Les cellules cancéreuses deviennent capables d'infiltrer les tissus sains voisins et de migrer dans l'organisme pour donner des métastases. Le cancer se développe jusqu'à atteindre la membrane basale. Il parvient à une certaine taille définie de manière histologique, le cancer est dit *in situ* et son

risque de métastase est faible. La croissance tumorale augmente et la membrane basale se rompt. Le cancer devient alors invasif et la dissémination de métastases dans l'organisme débute.

En somme, le cancer va se développer de manière locale dans son foyer. Il comprime les organes voisins entraînant un envahissement et une destruction de ces derniers. Il va ensuite, progresser de manière régionale par les ganglions lymphatiques, où logent les cellules du système immunitaire et se propager à distance de la tumeur initiale pour former des métastases.

### **3.9 LES TRAITEMENTS DU CANCER :**

Il existe plusieurs types de traitements qui vont dépendre du type de cancer, de ses caractéristiques, du stade de la maladie et du patient lui-même.

Nous pouvons regrouper ces traitements en deux catégories :

- Les traitements locaux et locorégionaux : la chirurgie et la radiothérapie.
- Les traitements généraux : la chimiothérapie, l'immunothérapie, l'hormonothérapie, la corticothérapie, les bisphosphonates, les thérapies ciblées, traitements anti-résorptifs

Ces traitements sont soit curatifs, éradiquant la maladie, soit palliatifs ou symptomatiques, réduisant la progression de la maladie et calmant les douleurs. Ces traitements peuvent être utilisés seuls, mais le plus souvent en association car leurs effets sont complémentaires. Ils sont à visée curative ou palliative.

- Le traitement curatif : vise à guérir définitivement le cancer ou, au moins, à induire une rémission. La rémission signifie l'absence de signes cliniques ou de symptômes en faveur d'un cancer : la maladie est donc indétectable.
- Le traitement palliatif ou symptomatique : vise à ralentir l'évolution du cancer et à offrir un confort de vie au patient en calmant ou supprimant les symptômes pénibles de la maladie. A défaut de pouvoir guérir la maladie, le traitement palliatif allonge l'espérance de vie et améliore sa qualité.

#### **3.9.1 la chirurgie :**

Elle consiste en l'exérèse complète de la tumeur, lorsqu'elle est possible, et/ou de l'organe atteints, comprenant une marge de tissus et de ganglions avoisinants la tumeur. Cette exérèse peut être partielle si l'exérèse complète n'est pas possible. (40.)



### **3.9.2 la radiothérapie :**

C'est un traitement par irradiations qui consiste en l'émission de rayons ciblés sur la tumeur, qui vont détruire les cellules cancéreuses par la production de radicaux libres hautement réactifs, ou via des lésions de l'ADN irréparables par les cellules tumorales. Elle peut être utilisée seul ou associée à la chimiothérapie ou la chirurgie. (41)

### **3.9.3 la chimiothérapie :**

Est le premier traitement des plus fréquents des cancers, la chimiothérapie est un terme qui désigne l'utilisation de molécules chimique, ayant la capacité de détruire les cellules engagées dans l'organisme, et permettent également de réduire le volume de la tumeur primitive, malheureusement, elles ne se limitent pas qu'aux cellules tumorales mais peuvent aussi détruire des cellules saines : d'où le nombre élevé d'effets secondaires répertoriés. (42)

### **3.9.4 L'immunothérapie :**

Elle consiste à stimuler le système immunitaire pour qu'il lutte contre les cellules cancéreuses. Celles-ci produisent des molécules qui inhibent le système immunitaire et le but de l'immunothérapie va être de lever cette inhibition. De cette manière, le système immunitaire est réactivé, ce qui permet d'agir contre les cellules tumorales. Cette thérapeutique est insuffisante à elle-même car les cellules tumorales possèdent divers moyens d'échappement au système immunitaire, donc elle est souvent associée à la chimiothérapie.

### **3.9.5 L'hormonothérapie :**

Cette thérapeutique concerne uniquement les cancers hormonodépendants, repose donc sur la diminution de la production hormonale ou sur le blocage des récepteurs hormonaux. Pour une prise en charge complète et globales de la maladie elle est associée à la corticothérapie et les bisphosphonates. (43)

### **3.9.6 Les thérapies ciblées**

Les thérapies ciblées constituent une nouvelle classe thérapeutique du traitement du cancer dont le nombre de molécules disponibles n'a cessé d'augmenter au cours des 15 dernières années. Le qualificatif « ciblé » fait référence au fait que ces traitements sont

développés pour bloquer une anomalie moléculaire identifiée dans la tumeur et impliquée dans les mécanismes de l'oncogenèse (prolifération tumorale, angiogenèse...). Ces thérapies visent les anomalies moléculaires plutôt que l'origine de la tumeur primitive. Elles font partie de ce que l'on désigne sous le terme de « médecine de précision ». Les thérapies ciblées bloquent la croissance ou la propagation des cellules cancéreuses, en interférant avec les altérations moléculaires qu'elles présentent ou avec des mécanismes qui sont à l'origine de leur développement et de leur dissémination. (44)

### **3.9.7 Traitements anti-résorptifs :**

#### **3.9.7.1 Les Bisphosphonates :**

Les bisphosphonates, sont des molécules indiquées dans le traitement de l'ostéoporose, de la maladie osseuse de Paget et dans certains cas de métastases osseuses ou de myélome multiple ou encore certaines hypercalcémies maligne et des tumeurs osseuses d'origine hématologique ou métastatique qui s'accompagnent d'une ostéolyse Les bisphosphonates sont des ralentisseurs du remodelage osseux, utilisés dans la plupart des pathologies osseuses, qui sont généralement caractérisées par une augmentation de la résorption osseuse. Ils agissent principalement par inhibition de l'activité ostéoclastique. Les bisphosphonates ne sont pas efficaces dans les hypercalcémies dont le mécanisme principal n'est pas l'hyper résorption osseuse comme la sarcoïdose, l'hyperparathyroïdie primitive et l'hypercalcémie humorale maligne. En cas d'ostéomalacie ou de rachitisme, il y a un risque d'aggravation des troubles de minéralisation. Un bilan bucco-dentaire préalable est recommandé en raison du risque exceptionnel d'ostéonécrose mandibulaire. Ce bilan devra être répété au moins une fois par an pendant toute la durée du traitement.

##### **3.9.7.1.1 Modes d'administration :**

- Voie orale pour les affections bénignes, (ostéoporose, maladie de Paget...) Les bisphosphonates administrés par voie orale sont peu absorbés. Leur biodisponibilité varie de 1 à 5 %, les bisphosphonates oraux doivent être administrés à jeun, à distance des repas, avec de l'eau (pauvre en calcium) et non pas des produits laitiers.
- Voie intraveineuse pour les affections malignes, (myélome multiple, hypercalcémie maligne...) L'administration par voie intraveineuse assure une meilleure biodisponibilité (40 à 61%). (45)

### 3.9.7.1.2 Modes d'actions :

Les bisphosphonates ont deux effets biologiques fondamentaux :

- Inhibition de la calcification dans les tissus mous grâce à leur action sur le cholestérol, l'élastine et le collagène des parois artérielles.
- Inhibition de la résorption osseuse : ils réduisent le remodelage osseux, "turn-over", en se liant fortement à l'os, ils se fixent de manière sélective sur la structure cristalline de l'hydroxyapatite de la matrice minérale du tissu osseux, puis sont phagocytés par les ostéoclastes et entraînent leur apoptose, aussi les Bps inhibent l'activité et la différenciation des ostéoclastes

Les molécules de première génération (clodronate) ne possèdent pas d'atome d'azote et agissent en altérant la production cellulaire d'ATP (action de type pro-substance, métabolisé en analogues cytotoxiques de l'ATP).

Les molécules de deuxième génération (zolédronate, pamidronate) possèdent un ou plusieurs atomes d'azote. Ils agissent directement sur les ostéoclastes et les cellules tumorales dans l'os, en inhibant une enzyme spécifique de la voie du mévalonate (farnésyl diphosphonates synthase) dans la synthèse du cholestérol au niveau des ostéoclastes et des cellules tumorales, ce qui empêche la prénylation d'une petite guanine triphosphates. Ceci induit un changement au niveau du cytosquelette, qui promeut l'apoptose cellulaire.

Les bisphosphonates agissent également en augmentant la production d'ostéoprotégérine par les ostéoblastes.

Certains autres effets ont également été observés, comme l'inhibition de l'adhésion et de l'invasion des cellules tumorales et l'inhibition de l'angiogenèse, ce qui fait penser que les bisphosphonates ont une activité anticancéreuse propre. (46)

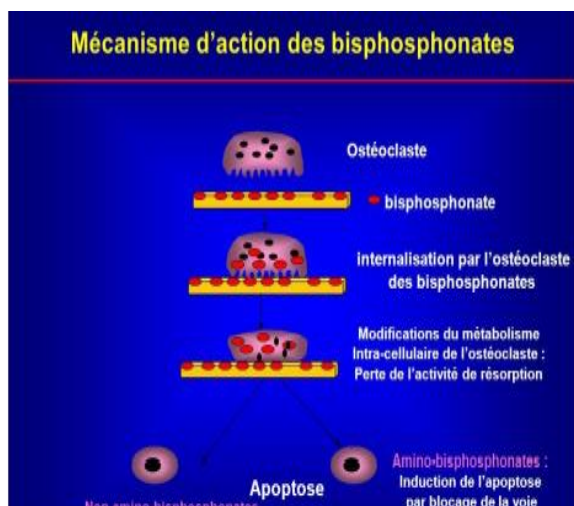


Figure 9: mode d'action des bisphosphonates sur les ostéoclastes

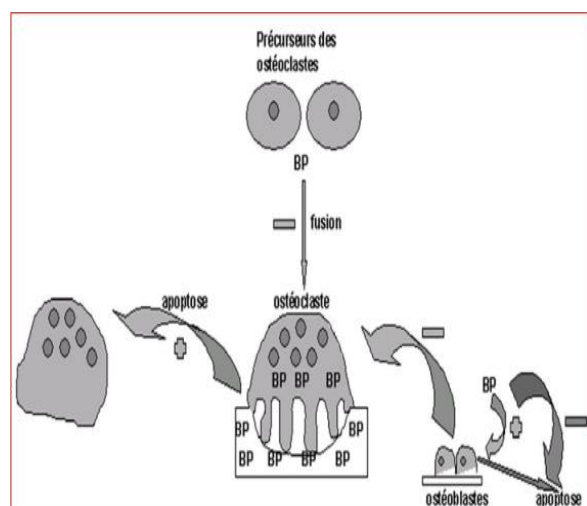


Figure 10: mode d'action des bisphosphonates sur les ostéoclastes

### 3.9.7.1.3 *Elimination* :

La molécule est éliminée du plasma en environ 6 heures. L'élimination se fait par voie rénale, par un double mécanisme : filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire.

Chez les patients insuffisants rénaux, Risque théorique d'ostéomalacie. Il est donc nécessaire d'adapter les posologies pour éviter une accumulation et une toxicité des molécules de bisphosphonates. L'acide zolédronique est contre-indiqué en cas de clairance de la créatinine inférieure à 35 mL/min. (47)

### 3.9.7.1.4 *Propriétés*

#### ➤ **Propriété des anti-angiogéniques**

Les bisphosphonates possédant un groupement amine auraient cette propriété d'être antiangiogénique, ce qui participerait à la diminution de la vascularisation. Ils diminueraient la prolifération des cellules endothéliales, augmenteraient leur apoptose, diminueraient la formation des capillaires ainsi que le taux circulant de V.E.G.F. (Vascular Endothelial Growth Factor). Cette action antiangiogénique associée à une perturbation du remodelage osseux serait responsable d'une ischémie chronique qui fragiliserait l'os, présentant ainsi des micro-altérations de ses propriétés biomécaniques. L'effet antiangiogénique pourrait être comparé à l'effet de la radiothérapie qui altère le métabolisme osseux avec une hypovascularisation, une hypo cellularité et une hypoxie. (Règle des «3H » de Marx). (48)

#### ➤ **Propriété antitumorale :**

Les BPs sont utilisés en oncologie pour leur action antitumorale dans le traitement des tumeurs osseuses d'origine hématologique ou métastatique qui s'accompagnent d'une ostéolyse par des :

- **Mécanismes indirects** : en réduisant l'ostéolyse et la libération locale de facteurs de croissance, ils rendraient l'os moins favorable à la croissance des cellules tumorales et ils pourraient aussi inhiber leur adhésion à la matrice extracellulaire osseuse.
- **Mécanisme direct** : les bisphosphonates semblent capables d'induire directement l'apoptose de lignées cellulaires tumorales. (49)

#### ➤ **Propriété anti-inflammatoire :**

Les monocytes-macrophages jouent un rôle régulateur, à la fois local et systémique, sur les processus inflammatoires, par l'intermédiaire des cytokines comme les ostéoclastes, les macrophages dont l'origine est commune aux ostéoclastes sont sensibles aux

bisphosphonates qui posséderaient également des propriétés anti-inflammatoires en inhibant certaines cytokines. Mais l'administration de fortes doses d' amino-bisphosphonates pourrait entraîner une augmentation de l'inflammation en stimulant localement la libération des cytokines pro-inflammatoires. (50.51)

#### **3.9.7.1.5 Indications :**

Les bisphosphonates sont utilisés principalement pour traiter les cancers (métastases et hypercalcémie maligne) et l'ostéoporose. Ils sont également indiqués dans la maladie de Paget et l'ostéogénèse imparfaite. (Tableau.02)

- **TRAITEMENTS DES MÉTASTASES OSSEUSES**

La stratégie thérapeutique est d'inhiber et diminuer la population d'ostéoclastes susceptibles de répondre aux nombreux signaux d'activation sécrétés par le cancer. Les bisphosphonates ne sont qu'une composante du traitement des métastases osseuses, qui doivent être traitées par chimiothérapie et/ou hormonothérapie et/ou radiothérapie, en fonction du type de cancer et de la situation clinique. La chimiothérapie et l'hormonothérapie vont agir de façon systémique et diminuer la masse tumorale. L'irradiation locale de la métastase, en plus de son effet antitumoral direct, diminue les douleurs en réduisant l'œdème et l'inflammation péri tumorale. Il s'agit du traitement le plus efficace et le plus rapide, notamment en termes d'antalgie. La chirurgie est utile pour traiter les fractures pathologiques, tout en sachant que l'immobilisation simple ne permet aucune consolidation de l'os, et qu'un traitement complémentaire de radiothérapie doit être administré dans tous les cas. (52)

- **Traitement de l'hypercalcémie maligne**

L'hypercalcémie maligne peut survenir avec ou sans métastase osseuse et se retrouve le plus souvent associée aux myélomes, aux cancers des poumons et du sein. Il est commun pour ces patients d'avoir un taux de calcium de 14 à 18 mg/dl. Les symptômes, dépendant de la vitesse d'augmentation du calcium, sont surtout d'ordre neurologique (confusion progressive, léthargie, stupeur, coma) et digestif (nausées, vomissements, anorexie, constipation). Il faut toujours y penser en cas de symptômes gastro-intestinaux et neurologiques mal définis. Une perfusion de bisphosphonates permet une diminution rapide des taux de calcium chez la plupart des patients, ainsi qu'une normalisation de la calcémie en quelques jours réduisent les douleurs et les fractures pathologiques. (53.54)

- **Traitement de l'ostéoporose**

Une ostéoporose peut être induite par les traitements, en particulier chez les hommes bénéficiant d'un traitement anti androgénique (orchidectomie bilatérale ou agoniste de la GHRH) dans le cadre d'un cancer de la prostate, ainsi que chez les femmes pré- et postménopauses souffrant d'un cancer du sein traitées par le tamoxifène ou un inhibiteur de l'aromatase. L'ostéoporose secondaire (dont l'hyperparathyroïdie et la corticothérapie prolongée sont les deux principales causes) et l'ostéoporose de l'enfant (ou ostéogénèse imparfaite). Les bisphosphonates sont un excellent moyen de prévention ou de traitement de l'ostéoporose iatrogène, en administration soit orale, soit intraveineuse tous les trois à six mois (seul le pamidronate est admis par les caisses-maladie dans cette indication). L'alendronate et le risédronate représentent le traitement le plus prescrit pour l'ostéoporose. En diminuant le remaniement osseux, ils entraînent une augmentation de la densité minérale osseuse. Plusieurs études cliniques, avec un suivi sur 10 ans, ont montré l'efficacité et la tolérance de ces molécules dans le traitement de l'ostéoporose à long terme (54.55.56)

**Tableau I** : Indications et posologies des BPS commercialisés disponibles en algérie

DCI	Nom Commercial	Voie d'administration	Indication	Posologie
<b>Bisphosphonates de première génération</b>				
Etidronate	Didronel®	Per os	Ostéoporose	400 mg/j
			Maladie de Paget	400 mg/j pendant 06 mois
Clodronate	Clastoban®	Per os ou Intraveineux	Hypercalcémie maligne (oncohématologie)	2400 à 3200mg/j ou 300mg/j
	Lytos®	Per os		1040 à 2080 mg/j
Tiludronate	Skélid®	Per os	Maladie de Paget	400 mg/j pendant 03 mois
<b>Bisphosphonates de deuxième génération</b>				
Pamidronat	Arédia®	Intraveineux	Hypercalcémie maligne	15 à 90 mg/mois
			Myélomes multiples	90 mg/mois
			Maladie de Paget	120 à 180 mg 02 à 03 jours Consécutifs
Alendronate	Fosamax® Fosavance® Porosimax®** Endronax®** Folenate®**	Per os	Ostéoporose	70mg/semaine
			Ostéoporose masculine	10 mg/semaine
<b>Bisphosphonates de troisième génération</b>				
Risédronate	Actonel®**	Per os	Ostéoporose	35mg/semaine
			Maladie de Paget	30mg/j pendant 02mois et demi
Ibandronate	Bonviva®	Per os Intraveineux	Ostéoporose	150mg/mois ou 03mg/03mois
	Bondronat®	Intraveineux	Hypercalcémie maligne	02 à 04 mg/mois
Zolédronate	Zométa® Zoldria®**	Intraveineux	Hypercalcémie maligne	04mg/mois
	Aclasta®		Ostéoporose Hypercalcémies maligne Maladie de Paget	02 à 04mg/an

### 3.9.7.1.6 *Les contre-indications :*

- Les grossesses en cours ou à venir.
- L'insuffisance rénale aigue et chronique.
- Un faible taux de calcium sérique.

### 3.9.7.1.7 *Effets indésirables :*

- **Effets indésirables gastro-intestinaux**

Ils constituent la première cause d'arrêt du traitement et ils sont relativement fréquents. Les symptômes fréquemment rapportés sont des douleurs abdominales, des dyspepsies, des brûlures d'estomac, des nausées, un reflux gastro-œsophagien., On peut parfois observer des œsophagites, des gastrites ainsi que des duodénites. La survenue de diarrhée est en revanche plus fréquemment observée avec les anciens bisphosphonates ne contenant pas d'azote.

- **Troubles de la fonction rénale :**

L'administration trop rapide d'une forte dose de BPs IV, peut causer une insuffisance rénale aigue, par accumulation de BPs sous forme solide dans les reins. La toxicité rénale se traduit par une augmentation transitoire du taux sérique de créatinine. Cette complication relativement grave, peut être évitée par une injection lente du médicament (au moins 15minutes).

- **Manifestations oculaires :** Les effets indésirables oculaires existent mais restent rares. Une uvéite, une conjonctivite, ou plus rarement une sclérite peuvent survenir lors d'un traitement par bisphosphonates injectable. La molécule en cause doit alors être arrêtée et il est préférable de ne pas la réadministrer.
- **Troubles neurologiques :** Les effets indésirables neurologiques se traduisent par des céphalées, des vertiges, des sensations d'hypoesthésie ou à l'inverse d'hyperesthésie, des dysgueusies et des céphalées.
- **Troubles métaboliques :** Ils se traduisent le plus fréquemment par une hypocalcémie, une hypophosphatémie ou une hypo magnésie. L'hypocalcémie, le plus souvent asymptomatique, peut parfois se traduire par des crampes musculaires ou des crises de tétanie.
- **Perturbations du système immunitaire :** Une altération de la réponse immunitaire a été mise en évidence lors de l'administration d'etidronate sous la forme de réactivation fréquente d'herpès secondaires et de zona. Des cas rares d'hypersensibilité immédiate et d'érythème polymorphe ont été notés.
- **Troubles de la formule sanguine :** La formule sanguine peut être perturbée



par les administrations de bisphosphonates IV (moins fréquent avec les BPs oraux), On peut ainsi observer des anémies, des thrombocytopénies, des leucopénies et parfois des pancytopénies. Dans la majorité des cas cette perturbation est transitoire.

- **Troubles liés au mode d'administration :** L'administration par voie IV de bisphosphonates entraîne fréquemment la survenue de syndromes pseudo-grippaux. Les symptômes se caractérisent par de la fièvre, des myalgies, une asthénie et des douleurs osseuses, disparaissant spontanément en quelques heures à quelques jours. Un traitement symptomatique par analgésique-antipyrétique (ex : paracétamol) est souvent nécessaire. Il a fréquemment été rapporté des douleurs au point d'injection. Il est donc préconisé une administration lente dosée sur un temps plus long, tel que 4 à 6 heures. (57.58)

### 3.9.7.2 Le Dénosumab :

Le dénosumab est une substance active de médicaments développée par la société AMGen (commercialisés sous les marques Prolia et Xgeva1) utilisés contre l'ostéoporose et les métastases osseuses, et présentés en solution pour injection sous-cutanée.

#### 3.9.7.2.1 Modes d'actions :

C'est un anticorps monoclonal humain de type IgG2 qui a pour cible le système RANK/RANKL (receptor activator of nuclear  $\kappa$  B ligand). Il inhibe la formation, la fonction et la survie des ostéoclastes, diminuant ainsi la résorption osseuse dans l'os cortical et trabéculaire.

Ce produit montre une augmentation de la masse osseuse équivalente ou supérieure à celle observée avec les bisphosphonates, une étude montrant l'augmentation de la masse osseuse au niveau de la colonne lombaire allant de 3,0 % à 6,7 %<sup>2</sup>. Il permet une diminution de l'incidence de fractures vertébrales. L'ostéoporose et qu'il n'a pas de supériorité clinique par rapport aux bisphosphonates pour le traitement des métastases osseuses. À 120 mg, il constitue une alternative possible.

### 3.9.7.2.2 Mode d'administration :

Prolia 60 mg solution injectable en seringue préremplie Par voie sous-cutanée. Les sites d'injection recommandés sont le haut des cuisses et l'abdomen et le haut de bras

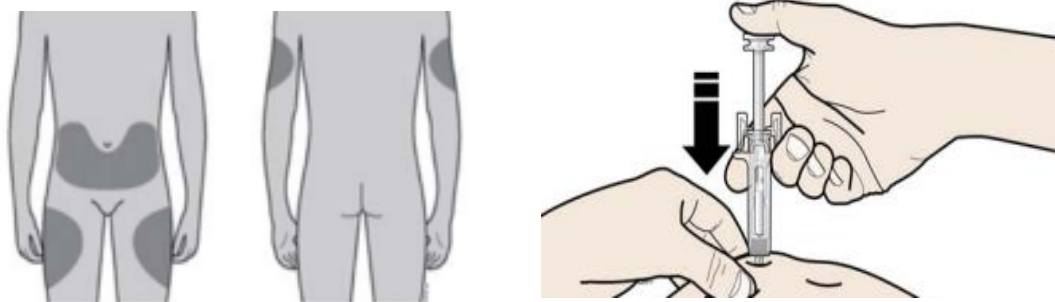


Figure 11: mode d'administration de la molécule Prolia..

### 3.9.7.2.3 Posologie :

La posologie recommandée est de 60 mg de dénosumab administré en dose unique une fois tous les six mois, par injection sous-cutanée dans la cuisse, l'abdomen ou le haut du bras. Les patients doivent être supplémentés de manière adéquate en calcium et en vitamine D. La durée totale optimale d'un traitement anti-résorptifs de l'ostéoporose (y compris le dénosumab et bisphosphonates) n'a pas été établie. La nécessité d'un traitement continu doit être ré-évaluée 3 périodiquement sur la base des bénéfices et des risques potentiels liés à la prise du dénosumab chez chaque patient, particulièrement après 5 ans de traitement ou plus.

- **Population âgée ( $\geq 65$  ans)** Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez les patients âgés.
- **Population pédiatrique** Prolia ne doit pas être utilisé chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans car la sécurité et l'efficacité de Prolia n'ont pas été étudiées chez ces patients. Chez l'animal, l'inhibition du complexe RANK/RANK ligand (RANKL) a été associée à une inhibition de la croissance osseuse et à une absence de poussée dentaire
- **Insuffisance rénale** Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

### 3.9.7.2.4 Indications thérapeutiques

Traitement de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées et les hommes à risque élevé de fractures. Chez les femmes ménopausées Prolia réduit significativement le risque de fractures vertébrales, non vertébrales et de la hanche. Traitement de la perte osseuse associée à un traitement hormono-ablatif chez les hommes atteints de cancer de la prostate

à risque élevé de fractures Prolia réduit significativement ce risque. Traitement de la perte osseuse associée à un traitement systémique à long terme par glucocorticoïdes chez les patients adultes à risque élevé de fractures.

#### **3.9.7.2.5 Effets secondaires**

Certains effets secondaires potentiels liés au dénosumab comprennent des douleurs osseuses, articulaires, douleurs musculaires : des spasmes, des contractions ou des crampes, douleur, picotements ou engourdissement descendant le long de la jambe (sciatique), gêne abdominale

Un faible taux de calcium dans le sang pendant le traitement, des infections de la vessie, infection de la peau traitable aux antibiotiques. L'infection des voies respiratoires supérieures, infection de l'oreille, une augmentation du risque de cellulite, une augmentation du taux de cholestérol ou une affection de la peau incluant des démangeaisons, des rougeurs et/ou de la sécheresse (eczéma), éruption cutanée (rash), chute des cheveux (alopécie), des convulsions, une confusion, ou une perte de conscience.

Des problèmes de mâchoire (ONM) et des fractures atypiques de l'os de la cuisse peuvent également survenir

Les patients traités par Prolia peuvent développer des douleurs dans la bouche et la mâchoire, des gonflements ou des plaies ne cicatrisant pas, un écoulement, un engourdissement ou une sensation de lourdeur dans la mâchoire, le déchaussement d'une dent, cela peut être le signe de lésions osseuses de la mâchoire (ostéonécrose)

#### **a) Problèmes au niveau de la bouche, des dents ou de la mâchoire**

Un effet indésirable appelé ostéonécrose de la mâchoire (ONM) (altération des os de la mâchoire) a rarement été rapporté (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000) chez les patients recevant Prolia dans le traitement de l'ostéoporose. Le risque d'ONM augmente chez les patients traités pendant une longue période (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 200 après 10 ans de traitement). L'ONM peut aussi apparaître après l'arrêt du traitement. Il est important d'essayer de prévenir l'apparition de l'ONM car c'est une affection qui peut être douloureuse et difficile à traiter. Afin de réduire le risque de développer une ONM, les précautions suivantes doivent être prises et observées :

- Tout problème au niveau de la bouche ou des dents, tel qu'un mauvais état bucco-dentaire, une maladie des gencives ou une extraction dentaire planifiée.

- Le manque de soins dentaires réguliers ou l'absence d'examens dentaires pendant une longue période.
- Fumer et consommer du tabac (cela peut augmenter le risque de problèmes dentaires).
- Traitement antérieur avec des BP (utilisés pour traiter ou prévenir les maladies osseuses).

**b) Risque en cas d'arrêts du traitement :**

L'arrêt du traitement par le dénosumab peut se traduire par une élévation des marqueurs du remodelage osseux, des fractures vertébrales multiples (FVM) ainsi qu'une perte de densité minérale osseuse (DMO), parfois même jusqu'à un niveau inférieur à celui constaté avant le début du traitement, et provoquer des fractures vertébrales multiples. (59)

## CHAPITRE III :

### Les métastases osseuses

## 4 Les métastases osseuses :

### 4.1 Définition :

Une métastase osseuse est une tumeur maligne secondaire au niveau des os. Elle est due à la propagation de cellules cancéreuses issues d'une autre région du corps.

**\*Définition d'une métastase :** une métastase désigne un développement cancéreux éloigné de la tumeur d'origine. Des cellules cancéreuses se détachent de la tumeur primitive et colonisent d'autres tissus ou organes. On parle de métastase osseuse ou métastase squelettique lorsque les os sont concernés. Une métastase se définit comme étant le résultat de la propagation de cellules cancéreuses de leur lieu d'origine vers d'autres parties du corps.

Les métastases osseuses peuvent affecter un ou plusieurs os. Elles peuvent être constatées au niveau de n'importe quel os du squelette. Néanmoins, certains os sont plus fréquemment touchés. Les métastases osseuses sont plus souvent constatées au niveau des vertèbres (os de la colonne vertébrale), des côtes, de l'os de la hanche, du sternum et du crâne.

Le développement de métastases osseuses affecte la santé des os. Pour rappel, un os est un tissu non figé qui se résorbe et se reforme continuellement. En cas de cancer des os, cet équilibre est perturbé. Une métastase osseuse peut être caractérisée par :

- Une formation excessive de cellules osseuses, ce qui a tendance à rendre les os trop denses ;
- Une destruction excessive des cellules osseuses, ce qui affecte la structure des os et les rend fragiles. (60)

### 4.2 Epidémiologie :

La fréquence des métastases osseuses est 25 fois plus importante que les tumeurs osseuses primaires qui ne représentent que 0,2% de tous les nouveaux cas de cancer. Le siège de choix pour une métastase osseuse se situe au niveau du squelette axial et du bassin. Ainsi, en ordre décroissant de fréquence, leurs localisations sont : les vertèbres dorsales et lombaires, le fémur proximal, le bassin, les côtes, le sternum, l'humérus proximal et le crâne. (61)

### 4.3 Diffusion et répartition :

Les métastases osseuses sont largement plus fréquentes que les tumeurs osseuses primitives, comme l'ostéosarcome. Aux États-Unis, on compte environ 1,3 million de nouveaux cas de cancer par an. Environ 50 % d'entre eux développent des métastases osseuses, ce que l'on peut démontrer aussi par les temps de vie. Face à cela, on compte environ 2000 cas de tumeurs primitives des os, Sur l'exemple de l'ostéosarcome, la plus courante des tumeurs malignes des os, il y a en Allemagne environ 200 nouveaux cas par an. Face à cela, on trouve dans une autopsie soigneuse, des métastases osseuses chez environ 70 % des patients qui meurent de cancer.

Pour les 210 000 décès par cancer par an en Allemagne, ceci correspondrait à 170 000 cas de métastases osseuses. Un grand nombre de ces métastases tumorales restent cependant sans symptôme, et sont trop petites pour être détectées avec des procédés d'imagerie. Les métastases osseuses ne sont significatives sur le plan clinique et radiologique que pour environ 15 % des patients. Dans de nombreux cas, ce sont les métastases osseuses qui forment les premiers symptômes d'un cancer.

En raison de la prospective démographique dans la plupart des pays, l'espérance de vie croissante des populations, et les soins médicaux améliorés font que l'incidence (nombre de nouveaux cas) des métastases osseuses croît constamment. Les progrès du traitement de la plupart des cancers ont conduit à une amélioration du temps de survie relatif, qui est corrélée avec une augmentation des cas de métastases osseuses. L'amélioration des thérapies du cancer élève la probabilité statistique de développer des métastases osseuses.

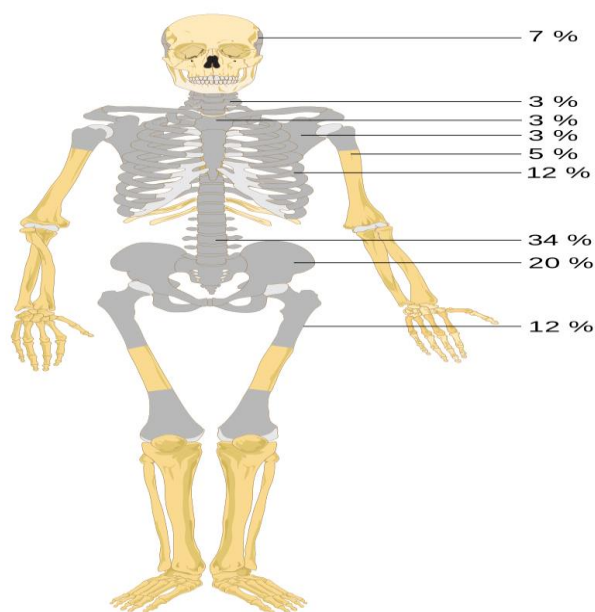
La probabilité d'une métastase osseuse dépend fortement de la tumeur primitive et de son stade. Chez les hommes décédés de Cancer de la prostate, par exemple, on peut trouver chez 90 % d'entre eux des métastases osseuses. Pour le cancer du sein, les métastases osseuses sont extrêmement fréquentes. 90 % de toutes les métastases osseuses proviennent de cancers du sein, de la prostate, des bronches, des reins ou de myélome multiple. Les métastases osseuses sont rares pour les sarcomes ou pour les lymphomes – à part le myélome multiple cité ci-dessus.

L'âge moyen des patients concernés se situe chez les hommes dans la sixième décennie et chez les femmes, en raison du cancer du sein, dans la cinquième décennie.

Les métastases osseuses apparaissent dans environ 75 % des cas à plusieurs. Dans les autres cas, elles sont solitaires, et peuvent simuler une tumeur osseuse primitive. (62)

**Tableau II** : fréquence des métastases osseuses.

Tumeur primitive	Fréquence des métastases osseuses <sup>3</sup>
Cancer du sein	50 à 85 %
Cancer de la prostate	50 à 75 %
Carcinome bronchique	30 à 50 %
Cancer du rein	30 à 50 %
Cancer de la thyroïde	39 %
Tumeur du pancréas	5 à 10 %
Carcinome colorectal	5 à 10 %
Cancer de l'estomac	5 à 10 %
Carcinome hépatocellulaire	8 %
Carcinome de l'ovaire	2 à 6 %



*Figure 12: Représentation schématique de la fréquence des métastases osseuses. Les localisations rares ne sont pas indiquées*

#### 4.4 Etiologie et mécanismes physiopathologiques :

La propagation des nombreux cancers suit un modèle prévisible. Les cellules cancéreuses ont tendance à se diriger vers des foyers secondaires spécifiques. Les cancers responsables de 80% des métastases osseuses sont respectivement les cancers du poumon, de la prostate et du sein. Des métastases osseuses au niveau thoracique sont surtout observées dans les cancers du sein alors que le niveau lombaire est d'avantage touché dans les cancers de la prostate. Plusieurs phénomènes expliquent l'expansion des foyers secondaires au niveau osseux. Il est donc propice à une colonisation de cellules malignes. Des foyers tumoraux se développent suite à la migration par la voie sanguine ou lymphatique et à la sécrétion de facteurs tumoraux. (63)

#### 4.5 Apparences cliniques des métastases osseuses :

Les signes et symptômes des métastases osseuses manifestent surtout lorsque la tumeur a affaibli un os ou si elle exerce de la pression sur un nerf ou comprime la moelle



épinière. Pour ces raisons, les principaux symptômes rapportés par le patient sont la douleur osseuse, la faiblesse musculaire ainsi que des paresthésies. La douleur osseuse est intermittente, sourde et persistante, vive, sévère et plus intense durant la nuit. Les fractures pathologiques sont également fréquemment découvertes. La colonne vertébrale, des côtes, les membres inférieurs et supérieurs sont. De plus, la propagation des cellules cancéreuses aux os et la destruction de la structure osseuse associée cause le relargage de calcium dans la circulation sanguine et peut provoquer alors une hypercalcémie. L'hypercalcémie peut provoquer différents symptômes tels que la nausée, la perte de l'appétit, la constipation, la faiblesse musculaire, la fatigue et le rythme cardiaque anormal. (64)

#### **4.6 Diagnostics médicaux des métastases osseuses :**

Pour la détection des métastases osseuses, la radiographie, la scintigraphie osseuse et la tomodensitométrie axiale sont les tests habituellement utilisés. Si une métastase osseuse est découverte avant la tumeur primaire, une biopsie est effectuée pour déterminer de quel tissu elle origine.

- L'imagerie radiographique est un aspect essentiel de la prise en charge des métastases Osseuses. Plusieurs modalités sont disponibles. Récemment, Hamaoka et al. Publié un Aperçu de la pratique actuelle. En général, si un patient a une douleur locale circonscrite, la Radiographie simple est un outil précieux. La scintigraphie osseuse corps entière est très Couramment utilisée pour la détection des lésions osseuses. Car on considère qu'elle a une Haute sensibilité pour la visualisation des métastases osseuses tant ostéolytiques Qu'ostéoblastiques. Ses constatations reflètent toutefois la réaction métabolique de l'os à Plusieurs processus pathologiques, y compris le traumatisme ou l'inflammation. Elle a une Moins grande spécificité et un taux de faux positifs plus élevé que la radiographie simple. C'est pourquoi il faudrait avoir recours à d'autres modalités, comprenant non seulement la Radiographie simple, mais aussi la tomodensitométrie (CT) ou l'imagerie par résonance Magnétique (IRM) pour caractériser ces lésions, y compris tous composants des tissus mous et Pour évaluer le risque fracturaire. La fusion de la tomographie par émission de positons (TEP)et de la tomodensitométrie a la capacité d'une détection sensible, cependant la technologie TEP n'est pas encore largement disponible et n'est pas non plus spécifique pour les Métastases osseuses, mais montrera n'importe quelle zone d'augmentation du taux Métabolique et du taux de renouvellement du glucose. Peu d'études ont été consacrées à l'utilisation de la tomographie d'émission mon photonique (TEMP) dans les métastases Osseuses. (65)

## 4.7 Prévention des métastases osseuses :

Dans l'idéal, il faut procéder à une remise en état de la cavité buccale du patient Avant le début d'un traitement par thérapie ciblée, afin d'être dans des conditions optimales pour éviter les risques de complications consécutives aux thérapies ciblées.

Un examen clinique rigoureux complété par un panoramique dentaire constitue l'examen initial minimal. A la suite de ces examens, on procèdera :

- \* A l'éviction des foyers infectieux actifs ou potentiels, c'est à dire l'avulsion des dents présentant des pathologies incompatibles avec leur conservation en bouche (lésion parodontales, endodontiques ou caries profondes)

- \* Traitement des pathologies parodontales.

- \* Veiller à l'étanchéité des soins existants.

- \* Reprise des soins présentant des angles vifs et tranchants, potentiellement irritants pour les muqueuses.

- \*La dispense d'un enseignement à l'hygiène dentaire et au brossage rigoureux, l'utilisation d'une brosse à dents souple, l'utilisation du fil dentaire ou des brossettes pour le contrôle de plaque des espaces inter dentaires. Pour les patients porteurs de prothèses amovibles, sensibilisation au brossage de la prothèse et au brossage des dents sans cette dernière après chaque repas.

- \* Hygiène de vie et conseils diététiques : suppression du tabagisme et de

L'alcool, privilégier une alimentation tiède, il faut également éviter l'alimentation épicée, trop chaude ou trop froide. Pour la réalisation de ces différents actes, il est nécessaire de communiquer avec l'équipe soignante, afin d'évaluer l'urgence de la mise en place des thérapies ciblées.

Il est en effet idéal, notamment en cas d'avulsions, que la cicatrisation osseuse soit complète avant le début du traitement, ce qui suppose un délai d'environ 120 jours pour une cicatrisation muqueuse et osseuse complète. (66.67)

## 4.8 Les répercussions des métastases osseuses et leur traitement anti résorptifs sur la cavité buccale :

### 4.8.1 Affections muqueuses :

#### 4.8.1.1 Mucites et stomatites :

##### 4.8.1.1.1 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 phase de cicatrisation se caractérise par l'apparition d'un infiltrat de cellules inflammatoires, avec exsudat interstitiel, fibrine et débris membranaire produisant une pseudo membrane qui peut prendre une couleur blanche ou opalescente. A mesure que l'ulcère s'élargit, il se connecte aux ulcères adjacents produisant un aspect de pseudomembranes confluentes. La régénération des cellules entraîne une ré épithélialisation et la résolution de l'ulcère mais la cicatrisation est d'autant plus longue que l'ulcère est étendu et profond avec un risque de surinfection retardant la cicatrisation. 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-CTC d'autre part comme suit : (68)

**Tableau III:** classement établi par l'OMS et le NCI-CTC d'autre part comme suite.

	Classification NCI-CTC	Classification OMS
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

##### 4.8.1.1.2 Traitement anti résorptifs et Mucites :

Les mucites touchent préférentiellement les patients traités par les anti-résorptifs. Les lésions cutanées associées à ces traitements sont beaucoup plus fréquentes (éruption acnéiforme, granulomes pyogéniques entre autres) que les lésions buccales. Ces dernières peuvent être associées aux lésions cutanées mais également retrouvées seules.

\* En association avec de la radiothérapie, l'augmentation de l'incidence des mucites n'est pas significative par rapport à la radiothérapie seule.

Les lésions touchent préférentiellement la muqueuse non kératinisée (face ventrale et latérales de la langue, plancher buccal, palais mou, muqueuse jugale). 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. (69)



*Figure 13 : mucites de différents grades chez des patients traités par anti résorptifs. (70)*

## **4.8.2 Ulcération :**

### **4.8.2.1 Définition et description clinique :**

L'ulcération correspond à une perte de substance profonde avec destruction de l'épithélium buccal et de la partie supérieure du chorion, contrairement à l'érosion plus superficielle, qui ne touche que l'épithélium. (71)

### **4.8.2.2 Traitement anti résorptifs et ulcération :**

Les anti résorptifs induisent fréquemment des manifestations endo buccales. Il s'agit d'un effet classe, c'est à dire que ces manifestations sont retrouvées avec toutes les thérapies.

En effet, on retrouve chez plus de 40% des patients traités par anti résorptifs la présence d'ulcérations aphthoïdes douloureuses, de petites tailles, bien délimitées, parfois entourées d'un halo érythémateux. Ces lésions se situent principalement au niveau de la muqueuse non kératinisée.

Elles apparaissent rapidement après le début du traitement, souvent pendant le premier cycle et ont tendance à régresser puis disparaître progressivement. Ces lésions ne sont sévères que dans moins de 10% des cas. Bien que doses dépendantes, elles nécessitent une réduction de la posologie chez au moins 10% des patients. (72)



*Figure 14: lésion aphthoïdes sous Anti résorptifs (73)*

### **4.8.3 Réaction lichénoïdes :**

#### **4.8.3.1 Définition et description clinique :**

Les réactions lichénoïdes sont un groupe hétérogène de lésions de la muqueuse buccale. Elles présentent des similarités cliniques avec le lichen plan buccal mais leur évolution et leur nature histologique sont différentes.

Cliniquement, elles se caractérisent par des lésions blanches et/ou érythémateuses, généralement entourées de fines stries blanches, accompagnées fréquemment d'ulcérations. Cela leur confère un aspect proche du lichen plan érosif.

Comme pour le lichen plan buccal, on peut retrouver des lésions lichéniennes cutanées associées.

#### 4.8.3.2 Traitement anti résorptifs et lésion lichénoïdes :

Des lésions lichénoïdes sont régulièrement associées aux traitements par les anti-résorptifs. Elles peuvent apparaître seules ou en relation avec des lésions lichénoïdes cutanées. Ces lésions ne disposent pas d'une bonne évaluation de leur incidence, sont rarement rapportées car elles sont pour la plupart asymptomatiques et de découverte fortuite. Il y a donc une sous-évaluation de l'incidence de cette pathologie. Les lésions apparaissent après plusieurs mois de traitement et sont semblables à celles observées chez les patients atteints de lichen plan avec association de lésions réticulées, d'atrophies et d'ulcérations inflammatoires.

La face dorsale de la langue est la principale zone touchée mais la muqueuse jugale ou les lèvres peuvent également être atteintes. Histologiquement, on retrouve un pattern lichénoïde avec infiltrat lymphocytaire sous-épithélial et une agression de la basale.

Doses dépendantes, ces lésions n'entraînent que très rarement l'arrêt du traitement, même si une diminution de la posologie ou un arrêt transitoire peut être nécessaire.

Bien qu'aucun cas n'ait encore été rapporté le risque de transformation maligne ne peut être écarté. (74.75)



*Figure 15: lésion lichénoïde diffuse. (76)*

## **4.8.4 Kératose :**

### **4.8.4.1 Définition et description clinique :**

La muqueuse buccale a dans l'ensemble une couleur rose et les zones normalement kératinisées prennent un aspect plus clair, tirant parfois vers le gris. Tout aspect blanc est anormal, même si la couleur des lésions peut varier, d'un blanc pur à un aspect jaunâtre voir brunâtre.

Cette coloration est en rapport avec le développement d'une kératose superficielle de type ortho kératosique (développement d'une couche cornée anormalement épaisse, constituée de cellules cornées d'aspect normal) ou para kératosique (anomalie de la maturation des cellules de la couche cornée caractérisée par la persistance des noyaux dans les cellules de la couche cornée associé à la disparition de la couche granuleuse sous-jacente). L'épithélium est d'épaisseur variable plus ou moins régulière, souvent épaissi (hyperplasie) mais parfois aminci (atrophie). La présence éventuelle d'altérations dysplasiques doit être systématiquement recherchée. (77)

### **4.8.4.2 Traitement anti résorptifs et kératose :**

Le développement de lésions endo buccales hyperkératosiques a été retrouvé chez des patients traités par les antisportifs. Ces molécules ont la capacité de modifier la prolifération des kératinocytes non mutés, avec une activation paradoxale de la voie de signalisation des MAPkinases. Il en résulte un certain nombre d'effets indésirables cutanés hyperkératosiques, allant de lésions bénignes (kératose pilaire, syndrome pieds-mains...) au développement de tumeurs malignes, carcinomes épidermoïdes et kérato-acanthomes

Même si moins fréquent que les effets cutanés, des lésions concomitantes de la muqueuse buccale ont été rapportées.

Ces lésions hyperkératinisées, touchent préférentiellement le bord latéral de la langue, la muqueuse jugale (au niveau de la linea alba), le palais dur et la gencive marginale. Compte tenu des risques au niveau cutané, une transformation maligne ne peut être éliminée et la surveillance de ces lésions est obligatoire. (78)





*Figure 16: hyperkératose de Línea alba sous anti résorptifs (79)*



*Figure 17: hyperkératose du palais dur et de la gencive marginale sous anti résorptifs. (80)*

#### **4.8.5 Langue géographique :**

##### **4.8.5.1 Définition et description clinique :**

La langue géographique, ou glossite migratoire bénigne, correspond à une variation clinique de l'exfoliation physiologique de la langue. 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. La figure circulaire qui se forme va s'élargir, limitée



par un anneau blanchâtre légèrement saillant, doublée en interne par un anneau érythémateux. Au centre, les papilles exfoliées palissent, s'aplatissent et semble disparaître. Au bout d'un moment, l'anneau finit par se briser et le double anneau finit par s'estomper tandis que de nouvelles papilles filiformes apparaissent, d'une teinte légèrement rosée différente de celle des papilles anciennes. Ces zones dépaillées, dont le diamètre varie de 0,5 à 5cm, sont à disposition irrégulière sur la partie dorsale et/ou latérale de la langue.

La topographie de ces lésions varie dans le temps, d'une façon imprévisible, ce qui constitue un élément déterminant pour le diagnostic. Il n'y a pas de modification du goût associée. (81)

#### **4.8.5.2 Traitement anti résorptifs et langue géographique :**

De découverte fortuite, les premiers cas de langue géographique sous thérapies ciblées ont été décrits avec le bévacicumab. 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. (82)



*Figure 18: langue géographique chez un patient traité par anti résorptifs. (83)*

#### **4.8.6 Coloration des muqueuses :**

Bien qu'exceptionnelles, des modifications pigmentaires palatines peuvent apparaître chez les patients traités par anti résorptifs. Il s'agit d'une hyperpigmentation diffuse située strictement sur le palais dur, asymptomatique, prenant une couleur gris-bleu ou marron. Sa découverte est généralement fortuite et le délai d'apparition n'est pas connu. Cette lésion atteint aussi bien les patients caucasiens que les patients ethniques. Histologiquement, on

retrouve la présence de mélanine dans la lamina propria, associée ou non à des mélanophages, sans atteinte épithéliale.



*Figure 19: coloration palatine chez un patient traité par anti résorptifs (84)*

On rapporte, de façon exceptionnelle, une coloration jaune vif au niveau de la muqueuse buccale chez des patients traités par anti résorptifs. Cette coloration est en relation directe avec la coloration intrinsèque de la molécule. Pour la même raison, ces patients auront fréquemment une xanthochromie de la peau ou des urines « jaune fluorescent ». (85)

#### **4.8.7 Dysgueusie :**

Une altération du goût peut être associée à plusieurs thérapies ciblées :

\* Les patients traités par dénosumab présentent régulièrement des troubles du goût. La fréquence de cet effet secondaire est assez importante puisqu'il concerne entre 20 et 49% des patients traités par dénosumab. (86)

#### **4.8.8 Ostéochimionécrose :**

##### **4.8.8.1 Définition et description clinique :**

La définition de l'ostéonécrose de l'*American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, utilisée pour les bisphosphonates, peut l'être pour les thérapies ciblées :  
« Présence d'os exposé dans la région maxillofaciale 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'ostéochimionécrose sont nombreuses :

Douleur, œdème localisé, mobilité dentaire, halitose, suppuration, exposition osseuse, infection des tissus mous.

L'os exposé est dur et rugueux, d'une couleur blanc jaunâtre ou grisâtre. (87)

#### **4.8.8.2 Traitement anti résorptifs et ostéochimionécrose :**

Plusieurs molécules entraînent une augmentation du risque d'apparition d'ostéochimionécrose :

\* 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 bévacizumab 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. (88.89)



*Figure 20: exposition buccale d'os nécrotique chez des patients sous anti résorptifs (90)*

#### 4.8.9 Récapitulatif des effets secondaires buccaux des traitement anti résorptifs : (64)

**Tableau IV:** Récapitulatif des effets secondaires buccaux des traitement anti resorptifs

<b>SYMPTOMES</b>	<b>THERAPIES CIBLEES INDUCTRICES</b>
mucites	<b>Inhibiteurs EGFR</b> Cetuximab, erlotinib gefitinib panitumumab pertuzumab
Ulcérations	<b>Inhibiteurs de mTOR</b> Everolimus temsirolimus <b>Inhibiteurs MEK</b> Trametinib, cobimetinib
Réactions lichénoïdes	<b>Inhibiteurs BDR-ABL</b> imatinib
kératoses	<b>Inhibiteurs de BRAF</b> Vemurafenib, dabrafenib
Langue géographique	<b>Anti VEGF</b> Bevacizumab sorafenib, sunitinib, axitinib, pazopanib
Coloration des muqueuses	<b>Inhibiteurs BCR-ABL</b> Imatinib <b>Inhibiteurs VEGF</b> sunitinib
dysgueusie	<b>Inhibiteurs de l'angiogenèse</b> Sorafenib, sunitinib imatinib <b>Inhibiteurs de mTOR</b> everolimus
ostéonécrose	<b>Anti VEGF</b> Bevacizumab, sunitinib, sorafenib <b>Anti RANKL</b> Denosumab <b>Inhibiteur mTOR</b> everolimus

## 4.9 Prise en charge odonto-stomatologique des patients traités par des anti résorptifs

La prise en charge des patients traités par ces thérapeutiques peut s'inspirer de celle mise en place pour accompagner les patients traités par chimiothérapie conventionnelle (y compris les bisphosphonates), radiothérapie.

### 4.9.1 Examen clinique et radiologique :

#### 4.9.1.1 Examen clinique :

Avant de passer aux différentes recommandations pour la prise en charge des patients touchés par ces différentes pathologies et lésions, il est bon de revenir sur les examens clinique et radiographique appropriés. (91)



*Figure 21: examen des muqueuses*



*Figure 22: examen de la langue (91)*

#### **4.9.1.2 Examen radiologique :**

De manière similaire à l'examen radiologique avant la mise en place de traitements par chimiothérapie, radiothérapie ou bisphosphonates, il est nécessaire d'avoir une vision globale des maxillaires. Il est donc recommandé d'effectuer chez le patient, avant introduction d'une thérapie ciblée, une radiographie panoramique dentaire de dépistage. Elle permettra d'apprécier l'état général de la denture du patient, la découverte fortuite de foyers infectieux ou de pathologies des maxillaires qui n'auraient pas été détectées jusqu'à présent.

En cas de doute sur un possible foyer infectieux, il peut être envisagé la réalisation d'une TDM avec reconstruction Denta scan ou d'un CBCT pour une évaluation tridimensionnelle de la situation et d'éventuelles lésions. (92)

#### **4.9.2 Prise en charge des lésions muqueuses :**

##### **4.9.2.1 Prise en charge des mucites :**

Les mucites rencontrées chez les patients traités par thérapies ciblées sont relativement modérées, au moins lorsque les thérapies sont utilisées seules. Lorsque ces traitements sont utilisés en association avec de la radiothérapie, la fréquence et la gravité de l'atteinte des muqueuses augmentent pour arriver à des chiffres comparables à ceux obtenus lors de l'utilisation de la radiothérapie seule.

On peut se baser sur les protocoles mis en place pour traiter les mucites radio induites pour traiter les patients recevant des thérapies ciblées.

##### ***4.9.2.1.1 Prise en charge des mucites de bas grade :***

\* Pour les mucites de bas grade, dont les lésions n'empêchent pas l'alimentation, utilisation de bains de bouches plusieurs fois par jour. Il peut se composer simplement de bicarbonate de sodium, de digluconate de chlorhexidine ou à l'acide hyaluronique. L'association avec un antifongique ou un antiseptique n'a pas forcément d'utilité à ce stade.

\* En cas de douleurs, l'utilisation d'antalgiques par voie topique, par exemple l'application de gels de xylocaïne sur les lésions, à distance des repas, est la solution de première intention.

\* Si ces antalgiques topiques ne parviennent pas à lutter contre les douleurs importantes, il est également possible d'avoir recours aux antalgiques par voie systémique (palier 1 à 2 en fonction de la gêne).

\* Education du patient : en plus des conseils d'hygiène, conseils alimentaires, limitation de l'alimentation nécessitant une forte mastication, alimentation tiède, froide ou glacée préférentiellement. Il est nécessaire d'éviter les aliments épicés, acides, trop salés.

Si, malgré les mesures thérapeutiques envisagées, la mucite n'évolue pas favorablement, que le patient présente une fièvre ou une leucopénie et/ou une neutropénie associée, que des lésions présentent une extension rapide d'aspect nécrotique, un prélèvement microbiologique par écouvillonnage peut être réalisé afin de rechercher une potentielle surinfection :

\* Surinfection bactérienne : en cas de surinfection bactérienne, la prescription d'une antibiothérapie adaptée selon les résultats de l'antibiogramme est à associer aux mesures précédentes.

\* Surinfection fongique : recherche de *candida non albicans*, en cas de résultat positif l'application dans un premier temps d'un antifongique local

(FUNGIZONE® buvable, MYCOSTATINE® en solution buvable, DAKTARIN® en gel) est préconisée. Les antifongiques systémiques ne seront utilisés que si plusieurs sites sont colonisés ou en cas de mycoses chroniques (dépôt blanchâtre ne partant que peu ou pas au grattage), et dans ce dernier cas, il est fréquent de constater une extension dans l'œsophage.

\* Surinfection virale (en particulier les *herpes viridae*) : en cas de surinfection herpétique, introduction d'un traitement antiherpétique par voie systémique (aciclovir ou valaciclovir) est nécessaire. La présence de lésions cutanées typiques (herpès labial/buccal,) associées peut orienter la recherche d'un herpès virus.

#### **4.9.2.1.2 Prise en charge des mucites de grade 3 et 4 :**

L'alimentation normale n'étant plus possible, le patient ne peut plus s'accommoder des conséquences de la thérapeutique. Il faut donc adapter la posologie du traitement jusqu'à résolution ou au moins une amélioration de la situation.

\* Sur le plan nutritionnel, les difficultés d'alimentation peuvent amener à l'utilisation de compléments alimentaires hypercaloriques.

\* Si l'alimentation orale n'est plus possible, le premier recours sera la mise en place d'une alimentation entérale par sonde naso gastrique. Si l'alimentation entérale est impossible, on aura recours en dernier lieu à une alimentation parentérale. (93)



### **4.9.3 Prise en charge des ulcérations :**

Les ulcérations regroupent des lésions très variées en nombre, en taille et en conséquence, aussi leur prise en charge sera dépendante de leur localisation, de leur étendue et de leur importance. Mais la plupart des ulcérations liées à l'utilisation de thérapies ciblées sont d'importance faible à modérée, aussi le but principal sera de traiter et diminuer la douleur ainsi que de favoriser une cicatrisation la plus rapide possible.

#### **4.9.3.1 Au niveau local :**

- \* L'utilisation de gel à la lidocaïne 2% ou à l'acide hyaluronique, 3 fois par jour avant les repas, en prenant bien la précaution de recracher après application, permettra de soulager les douleurs le temps du repas.
- \* Bain de bouche au sucralfate pour diminuer les douleurs et accélérer la cicatrisation.
- \* Corticoïdes locaux (DERMOVAL®, DIPROLENE®, 2 à 3 fois par jour) dont les effets seront d'autant plus importants qu'ils seront commencés tôt.
- \* Bain de bouche antiseptiques classiques.
- \* Cautérisation de la lésion par utilisation de laser basse énergie (LLLT, 4J/cm<sup>2</sup> pendant 20 secondes avec un laser de 250mW), peut avoir un effet immédiat sur la douleur et accélérer la cicatrisation.
- \* Application de bio-adhésif protecteur (carboxyméthylcellulose ou cyanoacrylate), il peut diminuer la douleur.

#### **4.9.3.2 Au niveau systémique :**

Face à des lésions nombreuses, douloureuses et ne cédant pas aux traitements locaux, l'utilisation de traitements systémiques peut être envisagée. On prescrira dans ce cas des corticoïdes qui montrent de bons résultats, diminuant les douleurs, le nombre de lésions et le temps de cicatrisation.

Toutefois, l'efficacité supérieure des corticoïdes par voie systémique n'est pas acquise par rapport à leur utilisation topique dans le cadre des ulcérations buccales. (94.95)

#### **4.9.4 Prise en charge des lésions lichénoïdes :**

Les lésions lichénoïdes, contrairement au lichen plan buccal « vrai », apparaissent à la suite de l'introduction d'une thérapie. Ils disparaissent généralement avec l'arrêt du traitement. Les conséquences de ces lésions n'entraînant qu'un gêne faible à modérée, il est rare de devoir suspendre ou adapter la posologie de la thérapie.

La prise en charge de ces lésions repose sur une corticothérapie locale ou systémique selon le degré d'atteinte de la lésion. Au niveau local, l'utilisation de valérate de bétaméthasone (BUCCOBET® 0,1mg) en comprimé à sucer sera envisagé en première intention.

Pour les formes les plus graves, la prescription d'une corticothérapie générale ou mixte est indiquée. (96.97)

#### **4.9.5 Prise en charge des autres lésions :**

##### **4.9.5.1 Prise en charge des dysgueusies :**

Bien que ne présentant pas forcément de risque au premier abord, la perte du goût peut entraîner un certain nombre d'effets pervers qu'il faut garder en mémoire :

- \* Perte d'appétit, qui peut entraîner une diminution de l'alimentation et aboutir à des carences et un amaigrissement.
- \* Surconsommation de sel, de sucre, d'épices, pour redonner du goût aux aliments, avec une possibilité de complications cardio-vasculaires et diabétiques.
- \* Pour augmenter les sensations gustatives, réchauffer les aliments afin de libérer les saveurs, manger la tête penchée en avant pour libérer la voie rétro nasale ou encore de faire se succéder les aliments sont de bonnes pistes pour améliorer la situation. (98)

##### **4.9.5.2 Prise en charge de la langue géographique :**

Affection rencontrée sous plusieurs thérapies ciblées, la langue géographique est une affection bénigne mais qui peut impressionner le patient. Le rôle du médecin dentiste sera d'informer et de rassurer le patient, notamment sur l'absence d'évolution maligne.

Dix pour cent des langues géographiques sont symptomatiques, dans ce contexte, l'application de tacrolimus (0,1%, crème) peut présenter un intérêt. (99)

#### **4.9.5.3 Prise en charge de la coloration des muqueuses :**

Qu'il s'agisse de la pigmentation « gris-bleutée » du palais dur retrouvée chez quelques patients traités par imatinib ou de la coloration jaune vif de la muqueuse buccale sous sunitinib, ces effets secondaires n'ont pas de conséquences cliniques. Malgré tout, ces deux affections peuvent être impressionnantes pour le patient et il appartient au praticien d'informer son patient sur le caractère bénin de ces effets secondaires. (100)

#### **4.9.6 Prise en charge des lésion osseuses (gestion des ostéochimionécrose) :**

Pendant longtemps la gestion des ostéonécroses a reposé sur une approche conservatrice, visant à intervenir le moins possible afin de minimiser le risque d'extension des lésions. Toutefois, il apparaît aujourd'hui qu'une approche chirurgicale radicale peut également être envisagée en fonction du stade de développement de la pathologie.

En effet, dans une étude de Rupel et al., l'auteur rapporte un taux de guérison complète chez 72 et 70 % des patients respectivement au stade 1 et 2 de la classification AAOMS, mais de seulement 27% pour des patients en stade 3. Les résultats de l'approche chirurgicale sont de 89%, 87% et 96 %, pour des patients en stade 1, 2 et 3.

Il y a donc une différence significative de résultats, surtout chez les patients de stade 3. En cas d'ostéonécrose, la prise en charge va dépendre de l'atteinte initiale lors de la découverte des lésions.

Pour les stades 0 à 2, l'approche conservatrice est justifiée. Elle repose sur la gestion de la douleur avec une prescription adaptée d'antalgiques par voie systémique de palier 1 à 3, l'éducation du patient à une hygiène rigoureuse, l'utilisation de bains de bouches antiseptiques (chlorhexidine ou peroxyde d'hydrogène) pluri quotidien, une antibiothérapie à large spectre (amoxicilline, clindamycine, associés ou non à du métronidazole ; ou une association amoxicilline acide clavulanique). En cas de prélèvement, un antibiogramme est réalisé pour adapter au mieux la prescription antibiotique. La phase d'attaque durera au minimum 7 à 14 jours. Le traitement chirurgical à minima, curetage de l'os nécrosé, élimination des séquestres flottants, régularisation des bords traumatisant les tissus mous périphériques et sutures étanches, ses actes seront réalisés sous anesthésie locale sans vasoconstricteurs. Se rapprocher éventuellement d'une structure hospitalière pour la réalisation de ces actes. Cette approche si elle est bien menée permet une guérison dans tous

les cas de stade 1 et dans la majorité de ceux de stade 2. En cas d'échec, le recours à l'approche radicale sera préconisé.

Dans tous les cas, le signalement à la pharmacovigilance devra se faire dès la découverte. Allant à l'encontre des premières recommandations, l'approche chirurgicale radicale consiste en une résection osseuse large, avec des marges importantes par rapport à la localisation des lésions. Cette approche a montré de bons résultats, comme nous le montre *Rupel et al.* Toutefois aucune étude n'a pu comparer de façon objective les résultats obtenus selon cette technique avec ceux obtenus avec une approche conservatrice.

L'intervention doit être réalisée au minimum 4 mois après un arrêt du traitement par thérapie ciblée. (101.102.103)

#### **4.9.7 Réalisation de soins lors du traitement anti résorptifs :**

##### **4.9.7.1 Soins non chirurgicaux :**

La réalisation de soins courants non chirurgicaux ne pose pas de problème chez les patients traités par thérapie ciblée. Ils regroupent les soins d'odontologie conservatrice, les détartrages, les soins endodontiques, prothétiques.

##### **4.9.7.2 Soins chirurgicaux :**

Dans la plupart des cas, l'utilisation de thérapies ciblées ne contre indique pas de manière absolue la réalisation d'actes chirurgicaux. Toutefois les actes de chirurgie orale sont à risque chez les patients traités par inhibiteur de l'angiogenèse, tels que le bévacicumab, l'imatinib, le sorafénib ou encore l'axitinib car ces thérapeutiques entraînent une augmentation du risque hémorragique, un retard cicatriciel et l'augmentation du risque d'apparition d'ostéonécrose des mâchoires après un acte traumatique. Si le geste chirurgical est nécessaire, il est recommandé de respecter un délai de 3 semaines entre la réalisation des actes chirurgicaux invasifs et la reprise du traitement par thérapie ciblée. Dans tous les cas, prendre contact avec le médecin prescripteur et l'équipe médicale pour pouvoir discuter avec eux de la marche à suivre. (104)

# *Partie Pratique :*

# Partie pratique

## 1 Introduction :

Le cancer est un problème majeur de santé publique, il touche chaque année des millions de personnes dans le monde. Les protocoles thérapeutiques des malades cancéreux ayant des métastases osseuses contiennent des molécules qui aident à ralentir la résorption osseuse et à prévenir ses complications comme l'hypercalcémie, les douleurs osseuses et les fractures des os. Ce sont les anti résorptifs osseux représentés par les Bisphosphonates et le Dénosumab (pamidronate et zolédronate) qui sont utilisés en oncologie dans les phases disséminées au métastases osseuses ; cependant, l'apparition d'un effet indésirable à forte morbidité, l'ostéochimionécrose des mâchoires, a suscité des interrogations sur le rapport bénéfique/risque de ces molécules. Cependant, l'état bucco-dentaire des malades ainsi que leur hygiène bucco-dentaire peuvent conduire à contre indiquer ce genre de médicaments afin de prévenir l'installation des ONM.

À travers cette étude, nous cherchons à décrire les effets secondaires de ces molécules (bisphosphonates, dénosumab) au niveau de la cavité buccale.

## 2 Objectifs de l'étude :

### 2.1 Objectif principal :

Décrire l'état bucco-dentaire chez les malades présentant des métastases osseuses et sous thérapeutique antisorptif.

### 2.2 Objectifs secondaires :

Évaluer la qualité de vie des patients présentant des métastases osseuses.

## **3 Matériels et méthodes :**

### **3.1 3.1. Cadre de l'étude :**

Cette étude a été réalisée dans le cadre d'un mémoire de fin d'étude pour des internes en médecine dentaire afin d'obtenir le titre de docteur en médecine dentaire.

### **3.2 Type de l'étude :**

Nous avons mené une étude descriptive (*transversale*) observationnelle.

### **3.3 Durée de l'étude :**

Cette étude a duré 03 mois, allant de février à avril 2022.

### **3.4 Lieu de l'étude :**

Notre étude s'est déroulée au niveau de l'établissement hospitalier spécialisé en lutte contre le cancer CAC de Blida ; service d'oncologie médicale (*HDJ homme ; HDJ femme*).

### **3.5 Population de l'étude :**

#### **3.5.1 Les critères d'inclusion :**

- Les patients suivis au niveau du service d'oncologie médicale au CAC de Blida ; en recevant un traitement antinéoplasique et acceptant de répondre au questionnaire et de participer dans notre étude.
- Patients présentant des métastases osseuses.

#### **3.5.2 Les critères d'exclusion :**

- Les patients refusant de répondre au questionnaire et de participer à l'étude.
- Les patients dont l'état physiologique et/ou psychologique ne permet une coopération.
- Des patients présentant des dossiers incomplets ou inexploitable.
- Patients avec des conditions rendant l'examen de la cavité buccale impossible (tumeur de la cavité buccale).

## 4 Déroulement pratique de l'étude :

### 4.1. Eligibilité des patients :

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

### 4.2. Matériels utilisés :

- Gants et bavettes.
- Abaisse-langues.
- Smartphone pour des raisons ergonomiques (remplir le questionnaire à partir d'une application *Jotform*, ainsi que la torche pour bien visualiser la cavité buccale).



Figure 23: Gant en latex.



Figure 24: Abaisse-langue.



## 5 Recueil et analyse d'informations :

L'outil choisi pour réaliser l'enquête est un questionnaire préalablement préparé dit par administration indirecte, c'est-à-dire que l'enquêteur pose des questions et remplit lui-même le questionnaire à partir des réponses fournies par le patient. Pour chaque patient, nous avons préparé un questionnaire dont des informations personnelles ont été portées et parvenus à partir des dossiers médicaux fournis par le service d'oncologie ; concernant les états civils des malades, les antécédents médicaux, les traitements subis, les radiographies effectués, l'histoire de leurs maladies ainsi que d'autres informations sur leurs maladies cancéreuses et des métastases osseuses que présentent les malades. Ainsi, des informations sur l'état bucco-dentaire des patients ont été enregistrées à partir d'un examen clinique minutieux exo et endo buccal à l'aide des abaisses langue et d'une torche de smartphone pour bien visualiser la cavité buccale. Nous les avons interrogés aussi sur les antécédents pathologiques, médicaux et de port de prothèses.

Nous avons complété notre enquête par une évaluation de la qualité de vie des malades à partir d'un questionnaire standard (QLQ C30 ; QLQ BM22 ; OH 15).

## 6 Examen clinique :

### 6.1 Interrogatoire (anamnèse) :

Un interrogatoire minutieux et très précis a été réalisé afin de recueillir des informations sur les antécédents médicaux récents ou anciens du patient.

### 6.2 Examen exo-buccal :

#### 6.2.1 Inspection :

Un examen facial standard a été utilisé pour évaluer la texture des revêtement cutané, l'apparence de la peau et les téguments du visage ainsi que la symétrie faciale. L'inspection statique a permis de rechercher les lésions ou anomalies suivantes :

- Œdème : noter sa localisation et son importance ;
- Tuméfaction : noter sa localisation et son importance ;
- Ecchymose (superficielle) ou hématome (profond) : noter leur localisation ;

- Anomalie de texture cutanée : érythème, cyanose, angiodyplasie, etc. ;
- Plaie : noter leur localisation précise, leur taille, leur profondeur et leur orientation (un schéma récapitulant les caractéristiques des différentes plaies est utile) ;
- Ecoulement par les orifices naturels du massif facial (otorrhée, rhinorrhée, stomatorrhée) : noter le caractère muqueux, séreux ou sanglant de l'écoulement ainsi que son abondance ;

### **Examen exo-buccal dynamique :**

- L'examen dynamique complète l'inspection de la face.
- Motricité faciale.
- L'examen de la motricité faciale a été réalisé en demandant au patient d'effectuer différentes mimiques : sourire, gonfler les joues, hausser et froncer les sourcils, fermer les yeux.
- Ont été notées l'amplitude de l'ouverture buccale maximale ainsi que le chemin d'ouverture, normalement rectiligne. L'amplitude des mouvements de diduction (ou latéralité) et de propulsion ont été également mesurées.

### **6.2.2 Palpation :**

- Palpation du massif facial a été réalisée, en se plaçant en arrière du patient assis ou semi-couché, ce qui a permis de réaliser un examen bilatéral comparatif. Pour le confort du patient, il est souhaitable d'entamer la palpation à distance d'une zone douloureuse éventuelle.
- Palpation des reliefs du squelette facial a été réalisée afin de rechercher un point douloureux exquis, une mobilité anormale et/ou une déformation évoquant une lésion osseuse (fracture, tumeur osseuse, ostéite).
- Palpation des articulations temporo-mandibulaires a été réalisée dans le but de détecter la mobilité des condyles (symétrie), des fissures, des craquements ou des claquements, des sauts ou des crépitements lors des mouvements mandibulaires, évoquant un syndrome dysfonctionnel de l'appareil masticateur (SDAM).

- Palpation des aires de projection des glandes salivaires (glandes parotide, submandibulaire, sublinguale) recherche une tuméfaction et/ou une douleur provoquée à la palpation.
- Palpation des glandes sous-maxillaires et sublinguales était réalisée par palpation bi-digitale, un doigt endo-buccal contre-supportant la main exo-buccale.
- Les limites, le caractère douloureux, la fluctuation et la mobilité des tuméfactions faciales par rapport aux plans superficiel et profond ont été évalués.
- Palpation des aires ganglionnaires, des différentes aires cervico faciales a été effectuée à la recherche d'adénopathies. En se plaçant derrière le patient, les doigts en crochets, afin d'apprécier le nombre (adénopathie unique ou poly adénopathie), la localisation, la consistance, la mobilité par rapport aux plans superficiels et profonds, et la sensibilité des adénopathies palpées.

## **6.3 Examen endo-buccal :**

### **6.3.1 Conditions de réalisation :**

Un examen endo-buccal systématique englobant toutes les régions de la cavité buccale a été réalisé chez le patient en position assise, avec un bon éclairage, à l'aide d'un ou deux miroirs ou abaisse-langue, mains gantées pour la palpation. Pour les patients porteurs de prothèses dentaires mobiles, l'examen a été réalisé avec et sans leurs prothèses en bouche, et un examen des prothèses a été effectué afin de vérifier leur intégrité et de rechercher d'éventuelles rugosités pouvant blesser la muqueuse buccale. L'abaisse-langue et le miroir ont permis de lisser les sillons de la cavité buccale les uns après les autres et de permettre l'accès à l'oropharynx.

Les régions à examiner sont successivement :

- Lèvres sur la face muqueuse ;
- Face endo-buccale des joues ;
- Plancher buccal et la langue ;
- Voûte palatine et le voile du palais ;

- Denture ;
- Parodonte.

#### **6.3.1.1 Examen des lèvres muqueuses :**

L'examen a été réalisé afin d'apprécier l'état de la muqueuse, le tonus musculaire labial et une brièveté éventuelle du frein de lèvre, qui peuvent influencer la position des incisives et l'état de la gencive en regard de celle-ci.

#### **6.3.1.2 Examen de la face muqueuse des joues :**

Le miroir ou l'abaisse-langue a permis d'exposer le fond des vestibules supérieur et inférieur. L'examen a été réalisé afin d'apprécier l'état de la muqueuse et de l'ostium du conduit parotidien situé en regard de la première molaire maxillaire. La pression simultanée sur la glande parotide a permis d'apprécier la qualité et la quantité de salive qui s'écoule à l'ostium.

#### **6.3.1.3 Examen de la langue et du plancher buccal :**

L'aspect de la muqueuse, la position de la langue au repos et en fonction ont été évalués. Un examen minutieux a été réalisé à la recherche de l'existence d'éventuelles empreintes dentaires sur les bords de la langue, traduisant un éventuel dysfonctionnement, la texture, voire le volume lingual. La langue a été examinée sur toutes ses faces dorsale et ventrale. La base de la langue était accessible à la vision indirecte, au miroir et au toucher.

Un examen précis de la langue et du plancher buccal a été réalisé en repoussant la langue mobile à l'aide d'un abaisse-langue, et en dépliant complètement le sillon pelvi lingual. Le frein de la langue a été apprécié, dont la brièveté peut gêner la mobilité linguale et l'examen du plancher antérieur. Les ostia des canaux sous-maxillaires s'ouvrent de part et d'autre du frein de la langue.

#### **6.3.1.4 Examen de la voûte palatine et du voile du palais :**

La muqueuse de la voûte palatine a été examinée en vision directe ou indirecte à l'aide d'un miroir. La langue du patient a été chargée avec un abaisse-langue pour examiner le palais mou et sa dynamique pendant la phonation. Une palpation au doigt de toutes les

surfaces muqueuses a été réalisée pour rechercher des lésions de la muqueuse palatine (ulcérations, plaies, lésions dyskératosiques) et de l'os palatin sous-jacent (ostéome, kyste). L'examen du voile du palais et de la luette a permis d'apprécier la qualité des muqueuses ainsi que le caractère médian et symétrique de la luette.

#### **6.3.1.5 Examen des dents :**

- Un miroir a été utilisé pour visualiser les surfaces occlusales et linguales ou palatines des dents. L'inspection a permis de déterminer la formule dentaire en précisant les dents manquantes, couronnées, traitées, cariées ou délabrées (indice CAO).
- La percussion latérale et axiale des dents cariées ou traitées était intégrée à l'examen dentaire pour établir un diagnostic bien établi (pulpite si la percussion latérale était douloureuse) et (desmodontite si la percussion axiale était douloureuse).
- Le test de vitalité pulpaire a permis d'évaluer la réaction de la dent au froid (coton réfrigéré par un aérosol).

#### **6.3.1.6 Examen du parodonte :**

Un miroir et une sonde ont été utilisés pour cet examen qui porte notamment sur l'état des gencives (aspect, fragilité, rétraction) et de l'os alvéolaire (recherche de poches parodontales). Il apprécie la mobilité dentaire.

### **6.4 Questionnaire sur la qualité de vie :**

Un questionnaire d'une soixantaine de questions a été présenté aux patients afin de mieux comprendre l'importance des effets du traitement sur la vie quotidienne du patient.

## 7 Résultats :

### 7.1 Caractéristiques générales de la population d'étude :

#### Population d'étude et le sexe :

**Tableau V:** Répartition des patients selon le sexe.

Sexe	Effectif (n)	Pourcentage (%)
F	62	53,90
H	53	46,10
Total	115	100

Parmi les patients inclus dans l'étude nous avons :

- 53,9% des patients ont été des femmes tandis que 46,1% des patients ont été des hommes.

#### Population d'étude et âge :

**Tableau VI:** Caractéristiques de l'âge des patients.

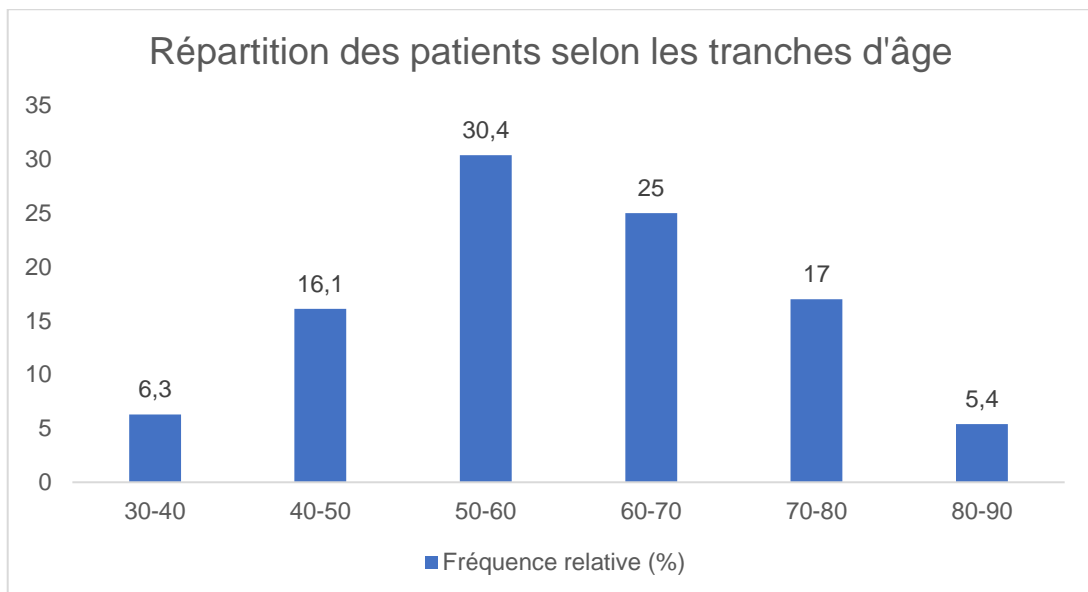
Sexe	N	Moyenne	Écart type	Minimum	Maximum
F	61	53,75	10,77	35	85
H	51	67,76	10,95	40	89
Total	112	60,13	12,88	35	89

- La moyenne d'âge générale a été estimée de 60 ans avec un écart type de 12 ans.

## Répartition de la population d'étude selon les tranches d'âge :

**Tableau VII:** Répartition de la population d'étude selon les tranches d'âge.

Tranche d'âge	Effectif (n)	Fréquence relative (%)
30-40	7	6,3
40-50	18	16,1
50-60	34	30,4
60-70	28	25
70-80	19	17
80-90	6	5,4
Total	112	100



*Figure 25: Représentation graphique de la distribution des patients selon la tranche d'âge.*

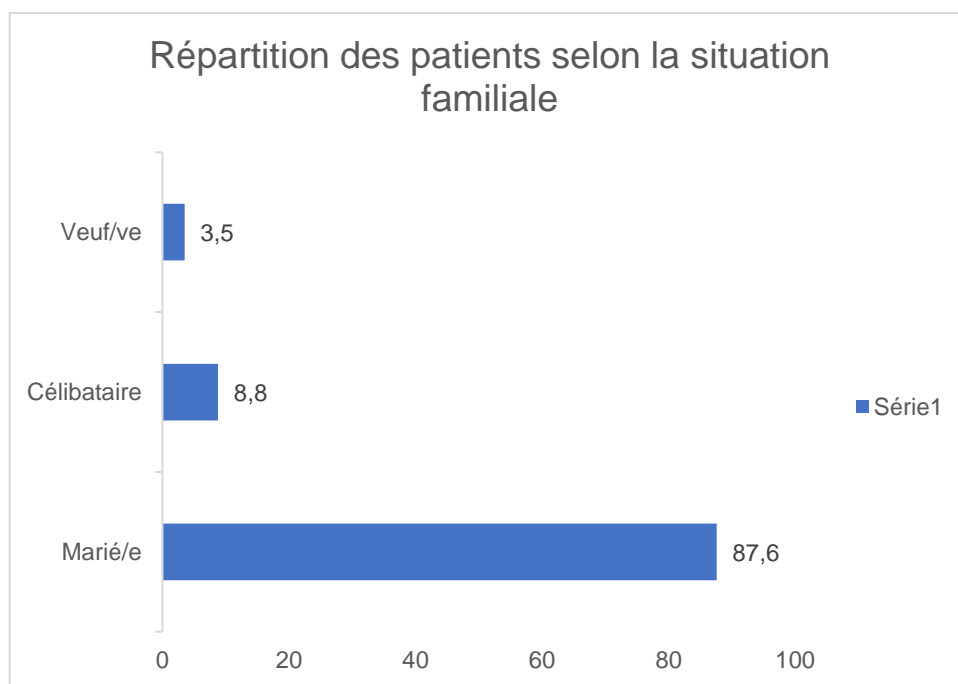
Parmi les patients, nous avons :

- 16,1% des patients dont l'âge a été compris entre 40 et 50 ans.
- 30,4% des patients dont l'âge a été compris entre 50 et 60 ans.
- 25% des patients dont l'âge a été compris entre 60 et 70 ans.
- 17% des patients dont l'âge a été compris entre 70 et 80 ans.
- 5,4% des patients dont l'âge a été compris entre 80 et 90 ans.

## Situation familiale :

**Tableau VIII:** Répartition de la population d'étude selon la situation familiale.

Situation familiale	Effectif (n)	Fréquence relative (%)
Marié/e	99	87.6
Célibataire	10	8.8
Veuf/ve	4	3.5
Total	113	100



*Figure 26: Représentation graphique de la répartition des patients selon la situation familiale.*

Parmi les patients, nous avons :

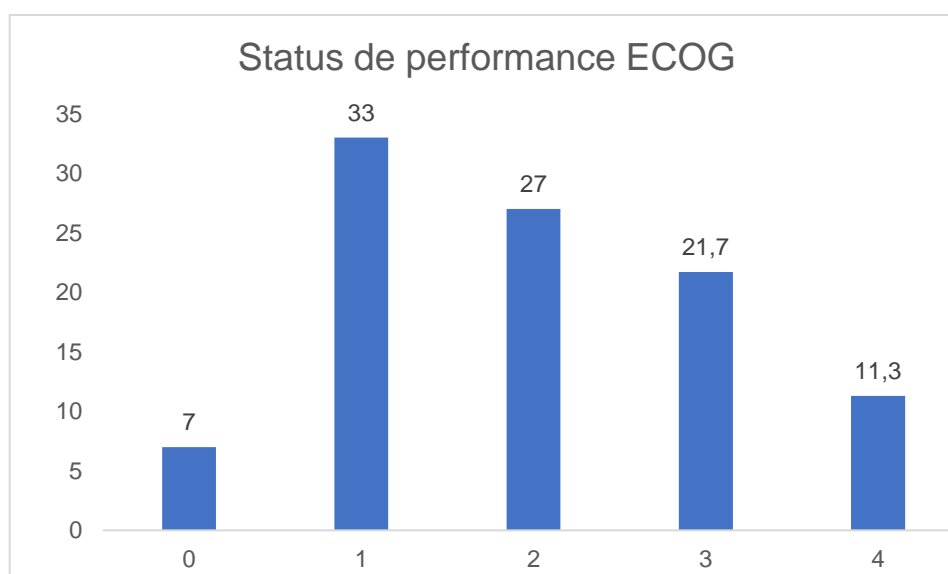
- 87,6% des patients ont été marié/e, 8,8% des patients ont été célibataires, tandis que 3,5% des patients ont été veuf/ves.



## Echelle de statuts et performance ECOG :

**Tableau IX:** Répartition de la population d'étude selon l'échelle de statuts de performance ECOG.

Score	Effectif (n)	Pourcentage
0	8	7
1	38	33
2	31	27
3	25	21,7
4	13	11,3
Total	115	100



*Figure 27:* Représentation graphique du statut de performance ECOG.

Parmi les patients :

- 7% des patients avaient un score de statut de performance de 0.
- 33% des patients avaient un score de statut de performance de 1.
- 27% des patients avaient un score de statut de performance de 2
- 21,5% des patients avaient un score de statut de performance de 3
- 11,3% des patients avaient un score de statut de performance de 4

### Consommation de tabac :

**Tableau X:** Répartition de la population d'étude selon la consommation de tabac.

	Effectif (n)	Pourcentage
Non	109	94.8
Oui	6	5.2
Total	115	100

Parmi les patients, nous avons :

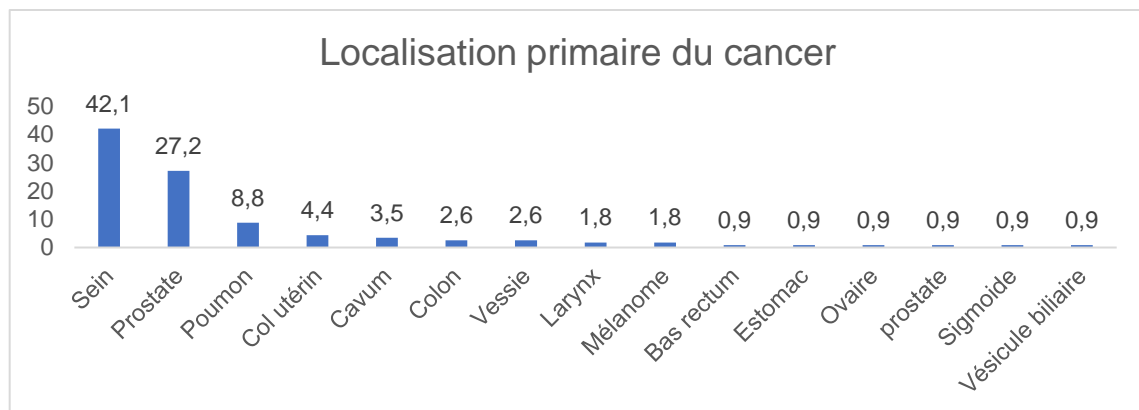
- 94,8% des patient ont été non-fumeurs, tandis que 5,2% des patient ont été fumeurs.

## 7.2 Caractéristiques des cancers et des métastases osseuses :

### 1. Localisation primaire du cancer :

**Tableau XI:** Répartition des patients selon la localisation primaire du cancer

Localisation primaire	Effectif (n)	Fréquence relative (%)
Sein	48	42.1
Prostate	31	27.2
Poumon	10	8.8
Col utérin	5	4.4
Cavum	4	3.5
Colon	3	2.6
Vessie	3	2.6
Larynx	2	1.8
Mélanome	2	1.8
Bas rectum	1	0.9
Estomac	1	0.9
Ovaire	1	0.9
Prostate	1	0.9
Sigmoïde	1	0.9
Vésicule biliaire	1	0.9
Total	114	100



**Figure 28:** Représentation graphique de la répartition des patients selon la localisation primaire du cancer.

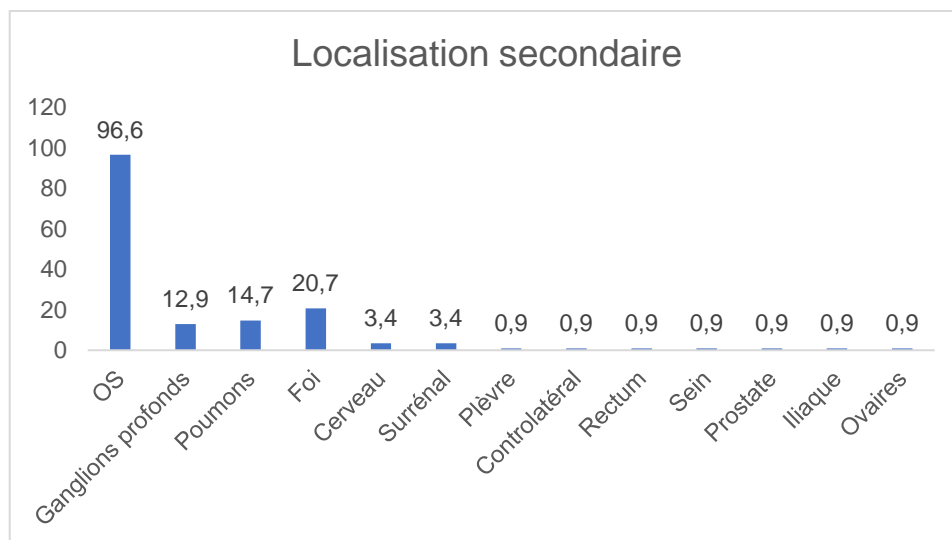
Parmi les sujets, nous avons :

42,1% des patient ont été atteints de cancer de sein, 27,2% des patient ont été atteints de cancer de prostate tandis 8,8% des patient ont été atteints de cancer de col utérin

## Localisation secondaire du cancer :

**Tableau XII:** Répartition des patients selon la localisation secondaire de la tumeur.

Localisation secondaire	Effectif (n)	%
Foie	34	20.7
Poumons	17	14.7
Ganglions profonds	15	12.9
Cerveau	4	3.4
Surrénal	4	3.4
Plèvre	1	0.9
Controlatéral	1	0.9
Rectum	1	0.9
Sein	1	0.9
Prostate	1	0.9
Iliaque	1	0.9
Ovaires	1	0.9



**Figure 29:** Représentation graphique de la répartition des patients selon les localisations secondaires du cancer.

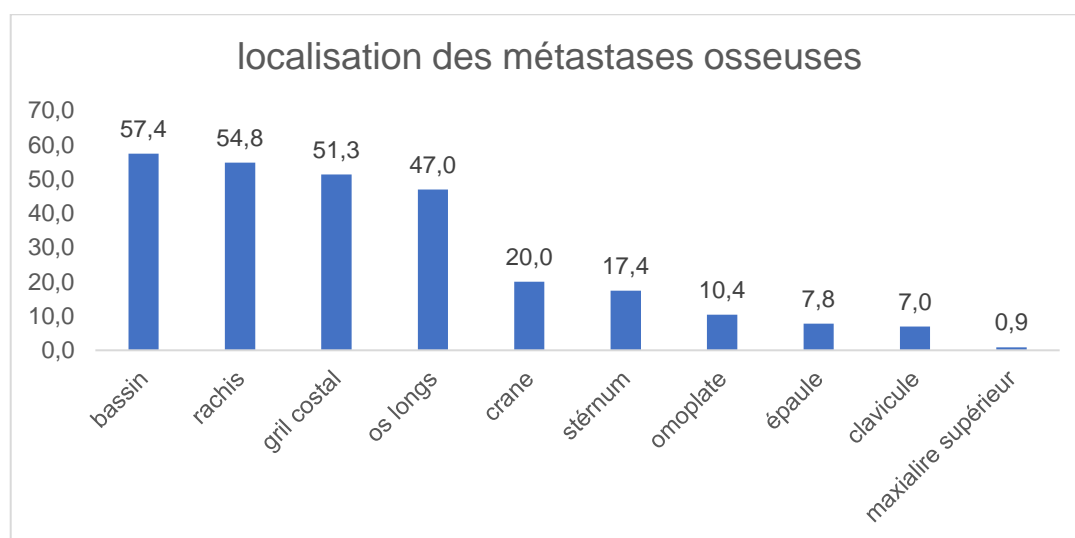
Parmi les patients, nous avons :

20,7% des patients ont été présentés une localisation secondaire au niveau du foie tandis que 14,7% des patients ont été présentés une localisation secondaire au niveau des poumons en revanche 12,9% des patients ont été présentés une localisation secondaire au niveau des ganglions profonds.

## 2. Métastases osseuses :

**Tableau XIII:** Répartition des patients selon la localisation des métastases osseuses.

Métastases osseuses	Effectif (n)	Pourcentage
Bassin	66	57,4
Rachis	63	54,8
Gril costal	59	51,3
Os longs	54	47,0
Crâne	23	20,0
Sternum	20	17,4
Omoplate	12	10,4
Epaule	9	7,8
Clavicule	8	7,0
Maxillaire supérieur	1	0,9



*Figure 30: Représentation graphique de la répartition des patients selon la localisation des métastases osseuses.*

Parmi le patient, nous avons :

- 57,4% des patients ont été présentés des métastases osseuses au niveau du bassin.
- 54,8% des patients ont été présentés des métastases osseuses au niveau du rachis.
- 51,3% des patients ont été présentés des métastases osseuses au niveau du grill costal.
- 47,0% des patients ont été présentés des métastases osseuses au niveau des os longs.

## Thérapeutiques et médicaments anti-résorptifs :

**Tableau XIV:** Répartition des patients selon le traitement anti-resorptifs.

	Effectif (n)	Fréquence relative (%)
Zolédronate exclusivement	61	64,2
Denosumab exclusivement	26	27,4
Zolédronate/dénosumab	8	8,4
Total	95	100

Parmi les patients, nous avons :

- 64,2% des patients ont été traités par zolédronate exclusivement.
- 27,4 % des patients ont été traités par dénosumab exclusivement.
- 08,4% des patients ont été traités par dénosumab en association avec les zolédronate.

**Tableau XV:** Répartition des patients selon le nombre de cycles d'anti-résorptifs.

<i>Nombre de cycles</i>	<i>Moyenne</i>	<i>Médiane</i>	<i>Ecart type</i>	<i>Minimum</i>	<i>Maximum</i>
<i>N = 80</i>	12.33	8	13.518	0	56

- Le nombre de cycles d'anti-résorptifs moyen a été estimé de 12.33 avec un écart type de 13.51

## Radiothérapie :

**Tableau XVI:** Répartition des patients selon le traitement par radiothérapie.

	Effectif (n)	Fréquence relative (%)
Non	61	56
Oui	48	44
Total	109	100

Parmi les patients :

- Seul 44% ont été traité par radiothérapie

### 7.3 Caractéristiques bucco-dentaires de patients :

#### Examen exo-buccal :

**Tableau XVII:** Répartition des patients selon les résultats de l'examen exo-buccal.

		Effectif (n)	Fréquence relative (%)
Symétrie faciale	Oui	92	80.7
	Non	22	19.3
	Total	114	100
Adénopathies Cervicales	Non	109	96.5
	Oui	4	3.5
	Total	113	100
Craquements/crépitement ATM	Non	91	80.5
	Oui	22	19.5
	Total	113	100
ATM douleur	Non	102	91.1
	Oui	10	8.9
	Total	112	100
Amplitude d'ouverture	Physiologique	95	84.1
	Pathologique	18	15.9
	Total	113	100
Téguments	Sains	112	96.6
	Ecchymose	2	1.7
	Plaie	2	1.7
	Total	116	100
Lèvres	Saines	34	29.3
	Sèches	82	70.7
	Total	116	100

- Parmi les patients :
  - 80.7% des patients présentaient une symétrie faciale

- 3.5% des patients présentaient des adénopathies au niveau cervical alors que 96.5% n'en présentaient aucune.
- 19.5% des patients présentaient des craquements ou crépitements au niveau de l'ATM et seulement 8.9% des douleurs à cet endroit.
- 84.1% des patients présentaient une amplitude d'ouverture physiologique.
- 96.6% des patients présentaient un aspect des téguments normal, 1.7% avaient des ecchymoses ou plaies.
- 70.7% des patients présentaient des lèvres sèches et 29.3% des lèvres saines.



## Habitudes de brossage :

**Tableau XVIII:** Répartition des patients selon les habitudes de brossage.

		Effectif (n)	Fréquence relative (%)
<b>Fréquence du brossage</b>	Au moins 1 fois /semaine	39	36.8
	1/j	27	25.5
	Jamais	24	22.6
	2/j	10	9.4
	Au moins 1 fois /mois	4	3.8
	3/J	2	1.9
	Total	106	100
<b>Dureté de la brosse</b>	Dure	6	7.3
	Moyenne	59	72
	Souple	17	20.7
	Total	82	100
<b>Type de brosse</b>	Manuelle	82	98.8
	Electrique	1	1.2
	Total	83	100
<b>Adjuvant</b>	BDB	1	1.5
	Dentifrice	3	4.5
	BDB		
	Dentifrice	1	1.5
	Fil dentaire		
	Dentifrice	61	92.4
	Total	66	100

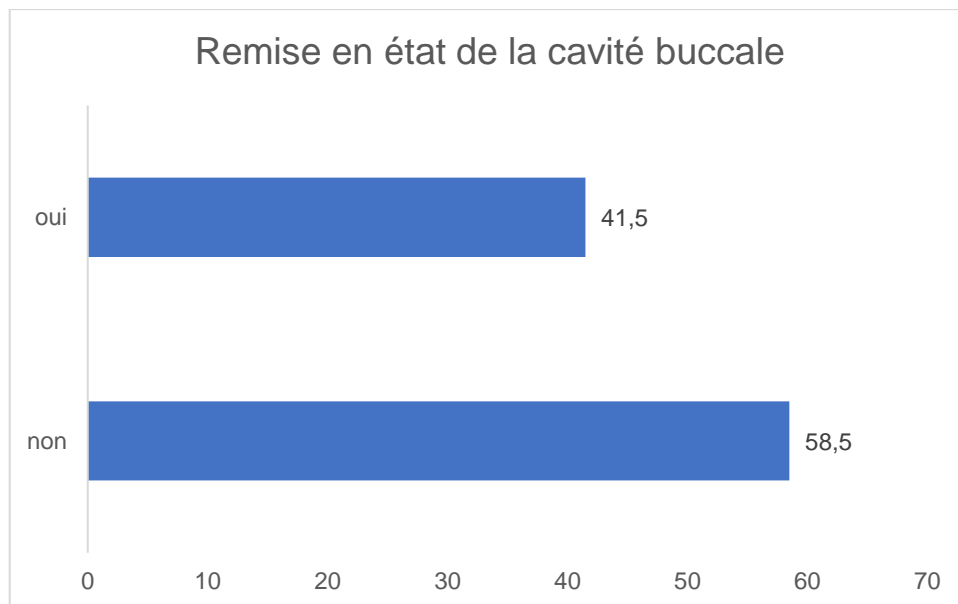
- Parmi les patients :
  - 36.8% des patients ont affirmé se brosser les dents au moins une fois par semaine.
  - 25.5% des patients ont affirmé se brosser les dents une fois par jour.

- 22.6% des patients ont affirmé ne jamais se brosser les dents.
  - 9.4% des patients ont affirmé se brosser les dents deux fois par jour.
  - 3.8% des patients ont affirmé se brosser les dents au moins une fois par mois.
  - 1.9% des patients ont affirmé se brosser les dents trois fois par jour.
- Parmi les patients ayant affirmé se brosser les dents :
    - 72% des patients ont affirmé utiliser une brosse à dent moyenne.
    - 20.7% des patients ont affirmé utiliser une brosse à dent souple.
    - 7.3% des patients ont affirmé utiliser une brosse à dent dure.
    - 98.8% des patients ont affirmé utiliser une brosse à dent manuelle et 1.8% une brosse à dent électrique.
    - 92% des patients ont affirmé utiliser du dentifrice seul, 4.5% du dentifrice associé à un bain de bouche, 1.5% du dentifrice et du fil dentaire et 1.5% du baign de bouche seulement.

### Remise de l'état buccal :

**Tableau XIX:** Répartition des patients selon la remise de l'état buccal.

	Effectif (n)	Fréquence relative (%)
Non	62	58.5
Oui	44	41.5
Total	106	100



*Figure 31:* Représentation graphique de la répartition des patients selon la remise de l'état buccal.

Parmi les patients, nous avons :

- 58,5% des patients qui n'ont pas fait une remise de l'état de leur cavité buccale.
- 41,5% des patients qui ont fait une remise de l'état de leur cavité buccale.

## Indice CAO :

**Tableau XX:** Répartition des patients selon l'indice CAO.

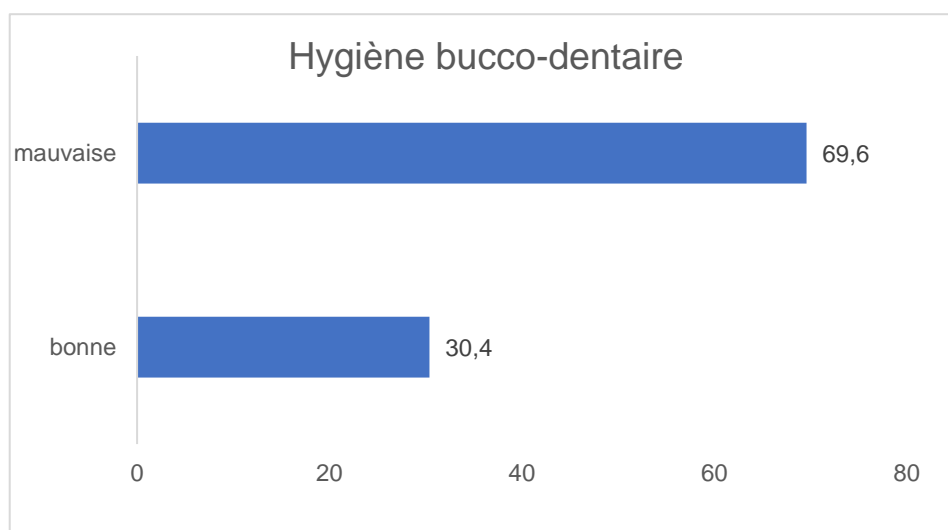
N	116
Moyenne	21.7069
Médiane	22.5
Ecart type	9.81039
Minimum	0
Maximum	32

- L'indice CAO moyen a été estimé de 21.7 avec un écart type de 9.8.
- Parmi les patients 34.5% ont été édentés totaux.

## Hygiène bucco-dentaire :

**Tableau XXI:** Répartition des patients selon l'hygiène buccodentaire.

Hygiène bucco-dentaire	Effectif (n)	Fréquence relative (%)
Bonne	34	30.4
Mauvaise	78	69.6
Total	112	100



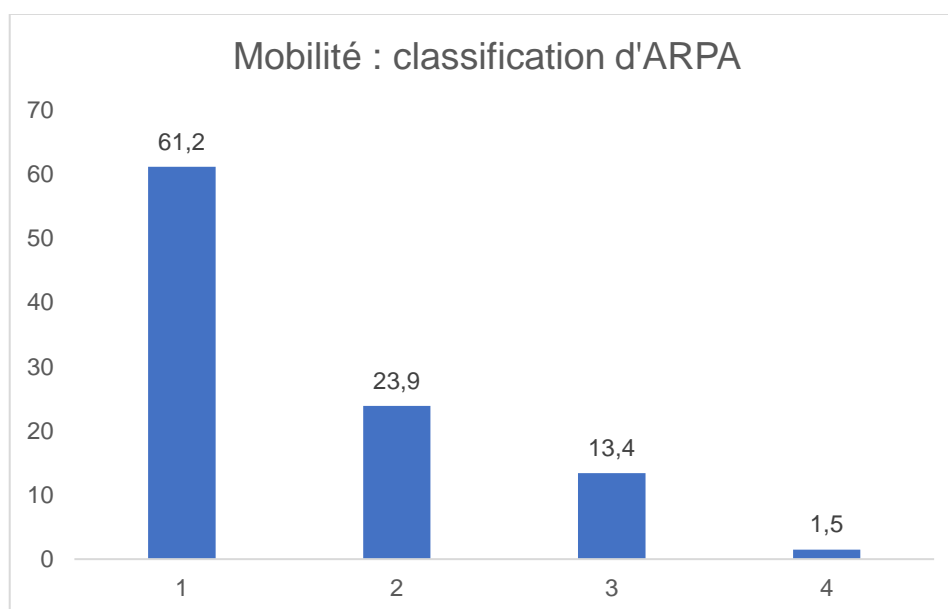
**Figure 32:** Représentation graphique de la répartition des patients selon l'hygiène bucco-dentaire.

- La majorité des patients avaient une mauvaise hygiène buccale, soit 69.6%, tandis que seulement 30.4 avaient une bonne hygiène bucco-dentaire.

### Mobilité : classification d'ARPA :

**Tableau XXII:** Répartition des patients selon la classification de mobilité dentaire d'ARPA.

Degré de mobilité	Effectif (n)	Fréquence relative (%)
1	41	61.2
2	16	23.9
3	9	13.4
4	1	1.5
Total	67	100



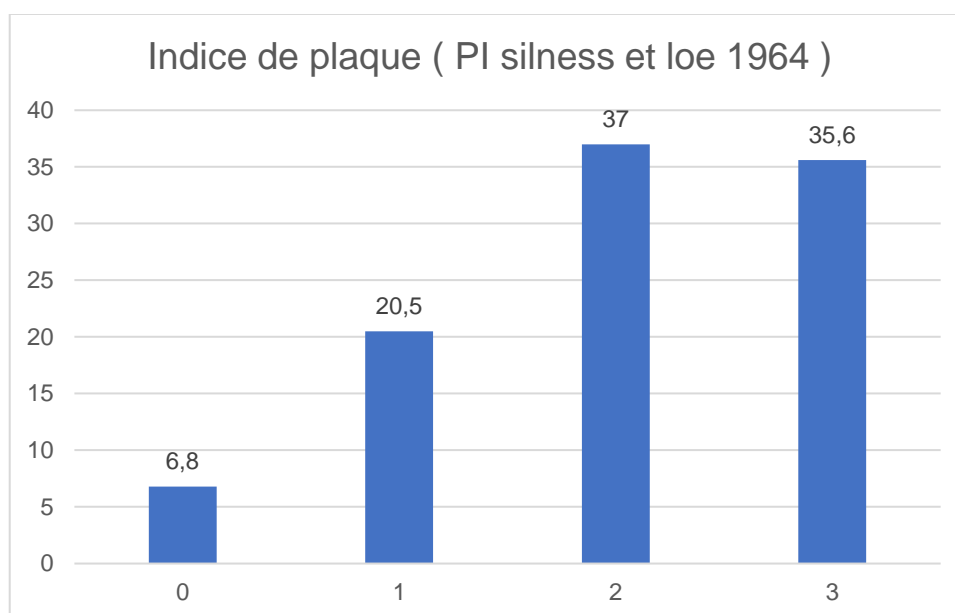
*Figure 33:* Représentation graphique de la répartition des patients selon la classification D'ARPA.

- La plupart des patients avaient un degré de mobilité physiologique, 61.2% de degré 1, 23.9% de degré 2, 13.4% de degré 3 et 1.5% de degré 4.

### Indice de plaque (PI Silness et Loe 1964) :

**Tableau XXIII:** Répartition des patients selon l'indice de plaque.

Indice de plaque	Effectif (n)	Fréquence relative (%)
0	5	6.8
1	15	20.5
2	27	37
3	26	35.6
Total	73	100



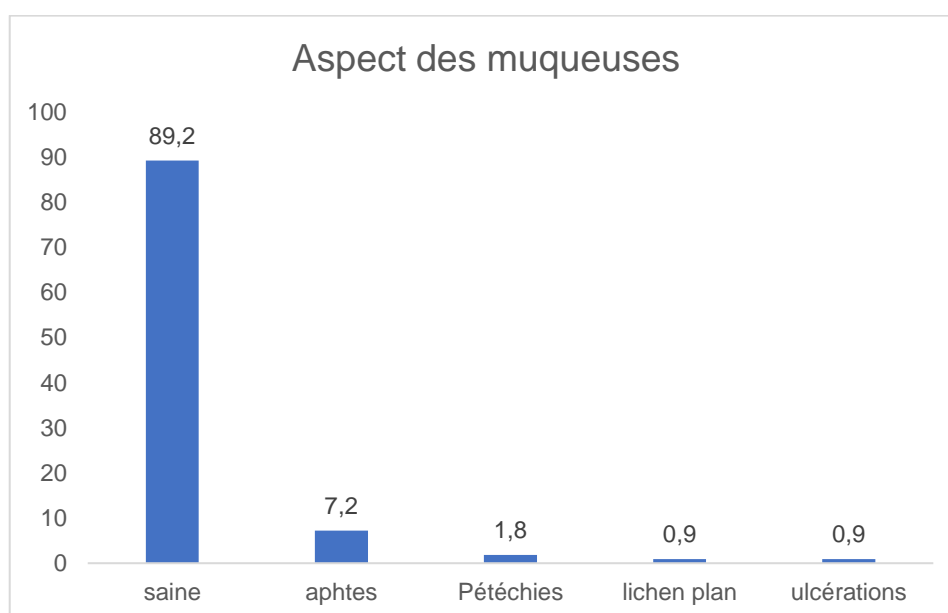
*Figure 34 :* Représentation graphique de la répartition des patients selon l'indice de plaque.

La plupart des patients avaient une accumulation de plaque de modérée à élevée, 37% de degré 2, 35.5% de degré 3, 20.5% de degré 1 et 6.8% de degré 0.

## Examen des muqueuses :

**Tableau XXIV:** Répartition des patients selon l'état de la muqueuse.

Muqueuse	Effectif (n)	Fréquence relative (%)
Saine	99	89.2
Aphtes	8	7.2
Pétéchies	2	1.8
Lichen plan	1	0.9
Ulcérations	1	0.9
Total	111	100



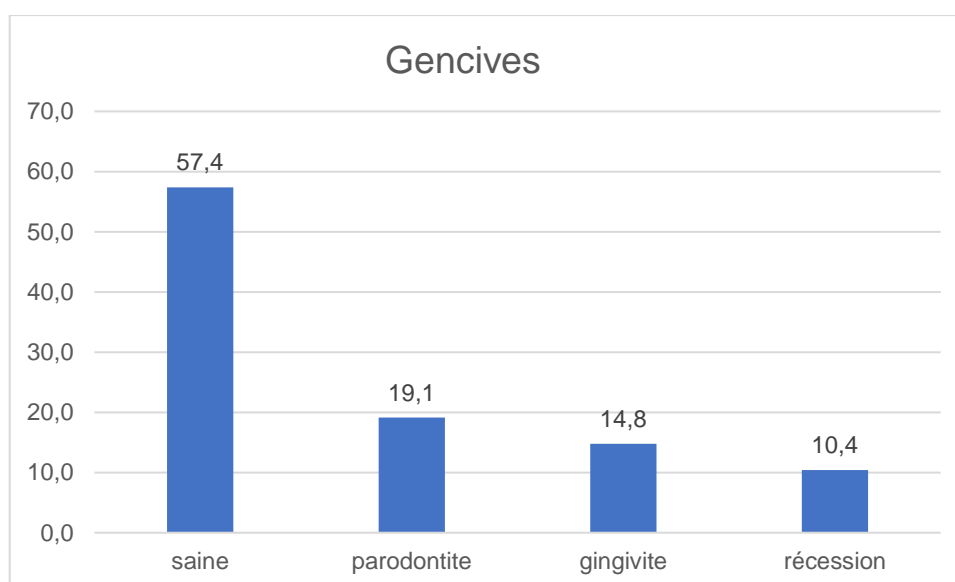
*Figure 35 : Représentation graphique de la répartition des patients selon l'aspect des muqueuses.*

La grande majorité des patients ont été présentés une muqueuse saine (89.2%), tandis que seulement 7.2% ont été présentés des aphtes, 1.8% des pétéchies et 0.9% des lichen plan et ulcérations.

## Examen des gencives :

**Tableau XXV:** Répartition des patients selon l'aspect de la gencive.

Gencive	Frequency	Percent
Saine	66	57.4
Parodontite	22	19.1
Gingivite	17	14.8
Récession	12	10.4



*Figure 36:* Représentation graphique de la répartition des patients selon la gencive.

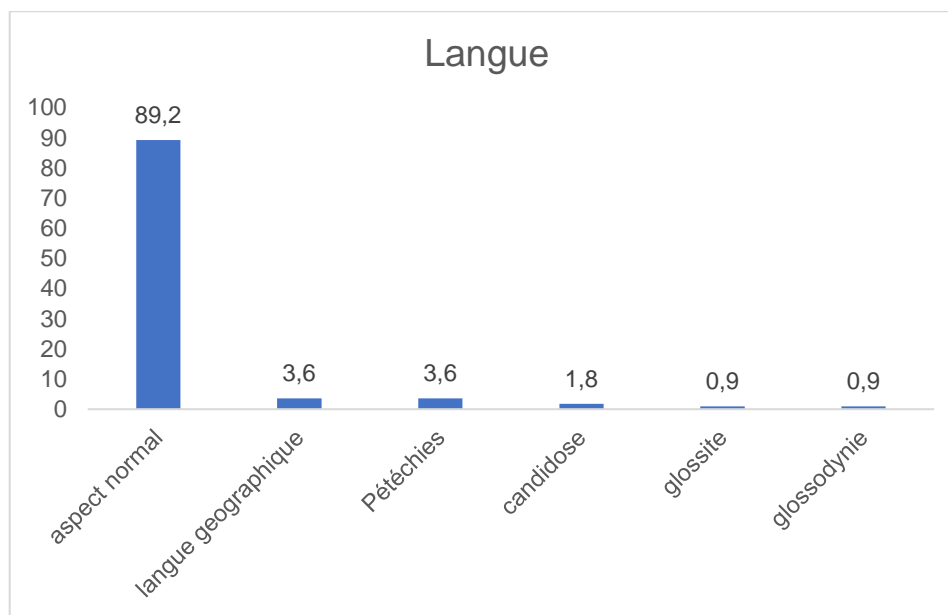
La grande majorité des patients présentaient une gencive saine (57.4%), tandis que 19.1% présentaient une parodontite en revanche 14.8% une gingivite et 10.4% des récessions gingivales.



## Examen de la langue :

**Tableau XXVI:** Répartition des patients selon l'aspect de la langue.

Aspect de la langue	Effectif (n)	Fréquence relative (%)
Aspect normal	99	89.2
Langue géographique	4	3.6
Pétéchies	4	3.6
Candidose	2	1.8
Glossite	1	0.9
Glossodynie	1	0.9
Total	111	100



*Figure 37:* Représentation graphique de la répartition des patients selon l'aspect de la langue.

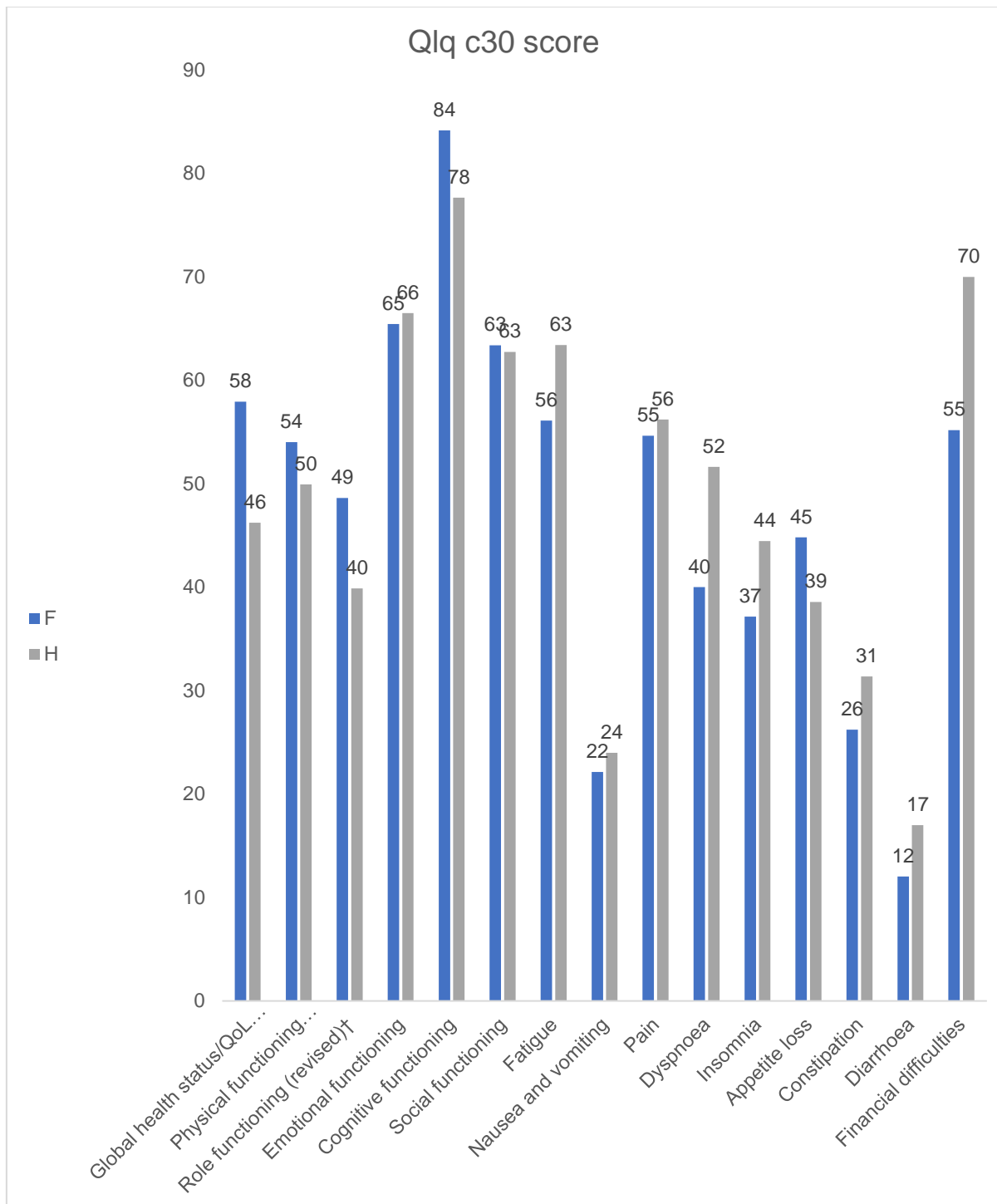
La grande majorité des patients présentaient une langue d'aspect normal (89.2%), tandis que seulement 3.6% une langue géographique, 3.5% des pétéchies, 1.8% des candidoses, 0.9% une glossite et 0.9% une glossodynie.

## 7.4 Résultats de la qualité de vie :

### 1. QLQ C30 :

**Tableau XXVII:** Répartition des patients selon les scores du questionnaire QLQ-C30.

Sexe	F			H			Total			Différence Femme Homme
	Mean	Std. Dévia tion	Médian	Mean	Std. Déviati on	Médi an	Mean	Std Dévia tion	Médi an	
État de santé global/Questi ons de vie (révisé)	57.92	24.08	66.67	46.24	19.17	50.00	52.60	22.65	50.00	11.68
Fonctionnem ent physique (révisé)	54.02	29.36	60.00	49.93	25.82	53.33	52.19	27.77	60.00	4.09
Fonctionnem ent du rôle (révisé)	48.61	31.19	50.00	39.87	28.88	33.33	44.59	30.33	33.33	8.74
Fonctionnem ent émotionnel	65.44	19.53	66.67	66.49	18.55	66.67	65.89	19.04	66.67	-1.05
Fonctionnem ent cognitif	84.15	20.73	83.33	77.67	23.72	83.33	81.23	22.26	83.33	6.49
Fonctionnent Social	63.39	26.32	66.67	62.75	21.50	66.67	63.10	24.14	66.67	0.64
Fatigue	56.10	22.63	55.56	63.40	19.54	66.67	59.42	21.50	66.67	-7.30
Nausée et vomisseme nts	22.13	25.95	16.67	24.00	26.12	16.67	22.97	25.92	16.67	-1.87
Douleur	54.64	26.90	50.00	56.21	24.03	66.67	55.36	25.53	50.00	-1.56
Dyspnée	40.00	29.30	33.33	51.63	30.05	66.67	45.35	30.08	33.33	-11.63
Insomnie	37.16	30.49	33.33	44.44	36.92	66.67	40.48	33.61	33.33	-7.29
Perte d'appétit	44.81	34.36	33.33	38.56	34.88	33.33	41.96	34.58	33.33	6.25
Constipation	26.23	29.89	33.33	31.37	34.26	33.33	28.57	31.91	33.33	-5.14
Diarrhée	12.02	23.60	0.00	16.99	24.38	0.00	14.29	23.98	0.00	-4.97
Difficultés financières	55.19	35.43	66.67	70.00	33.84	66.67	61.86	35.35	66.67	-14.81



**Figure 38:** Représentation graphique de la répartition des patients selon les scores du questionnaire QLQ-C30.

### État de santé global

- Le score moyen de la qualité de vie/ état de santé global a été estimé de 52.6, avec un score plus élevé de 11.68 pour les femmes comparées aux hommes.

### Échelles fonctionnelles

- Le score moyen de fonctionnement physique a été estimé de 52.19.

- Le score moyen de Fonctionnement du rôle a été estimé de 44.559.
- Le score moyen de Fonctionnement émotionnel a été estimé de 65.89.
- Le score moyen de Fonctionnement cognitif a été estimé de 81.23.
- Le score moyen de Fonctionnement social a été estimé de 63.10.

### **Échelles de symptômes**

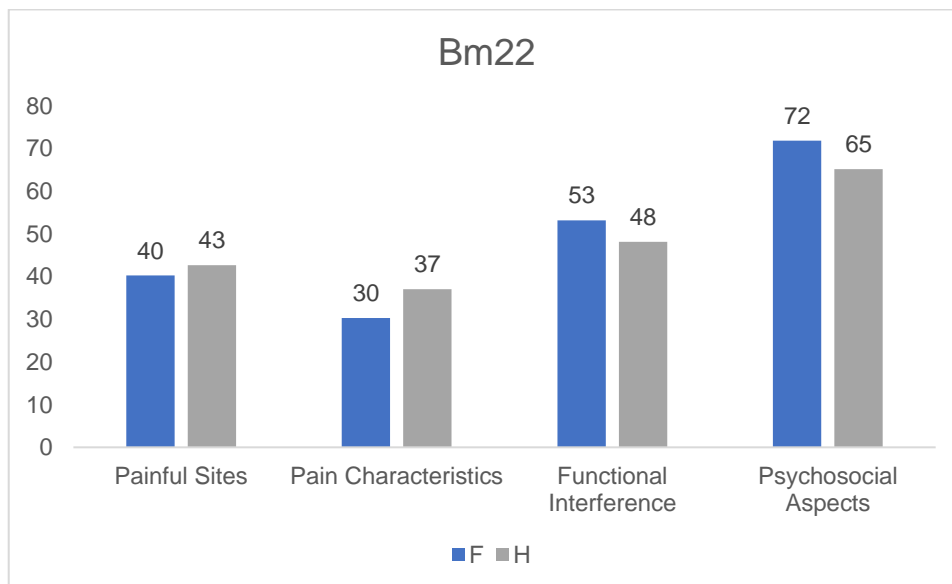
- Le score moyen de Fatigue a été estimé de 59.42.
- Le score moyen de Nausées et vomissements a été estimé de 22.97.
- Le score moyen de Douleur a été estimé de 55.36.
- Le score moyen de Dyspnée a été estimé de 45.35.
- Le score moyen d'Insomnie a été estimé de 40.48.
- Le score moyen de Perte d'appétit a été estimé de 41.96.
- Le score moyen de Constipation a été estimé de 28.57.
- Le score moyen de Diarrhée a été estimé de 14.29.
- Le score moyen de Difficultés financières a été estimé de 61.86.

Le score moyen des femmes comparées aux hommes a été assez similaire sauf pour la qualité de vie/ état de santé global où les femmes avaient un score plus élevé de 11.68 et le score de dyspnée et des difficultés financières qui était plus élevé de 11.63 et 14.81 respectivement pour les hommes.

## 2. BM 22 :

**Tableau XXVIII:** Répartition des patients selon les scores du questionnaire BM22.

Sexe		Site douloureux	Caractéristique de douleur	Interférence fonctionnel	Aspect psychosocial
F	Moyenne	40.22	30.27	53.18	71.86
	Ecart type	22.93	19.50	27.10	19.45
	Médiane	40.00	22.22	54.17	72.22
H	Moyenne	42.67	37.04	48.12	65.14
	Ecart type	24.43	22.61	23.16	14.45
	Médiane	40.00	33.33	50.00	61.11
Total	Moyenne	41.33	33.33	50.83	68.80
	Ecart type	23.55	21.14	25.36	17.60
	Médiane	40.00	33.33	50.00	66.67
Différence Femme Homme	Moyenne	-2.44	-6.77	5.06	6.72



**Figure 39:** Représentation graphique de la répartition des patients selon les score du questionnaire BM22.

### **Échelles de symptômes**

- Le score moyen de sites douloureux a été estimé de 41.33
- Le score moyen de caractéristiques de la douleur a été estimé de 33.33

### **Échelles fonctionnelles**

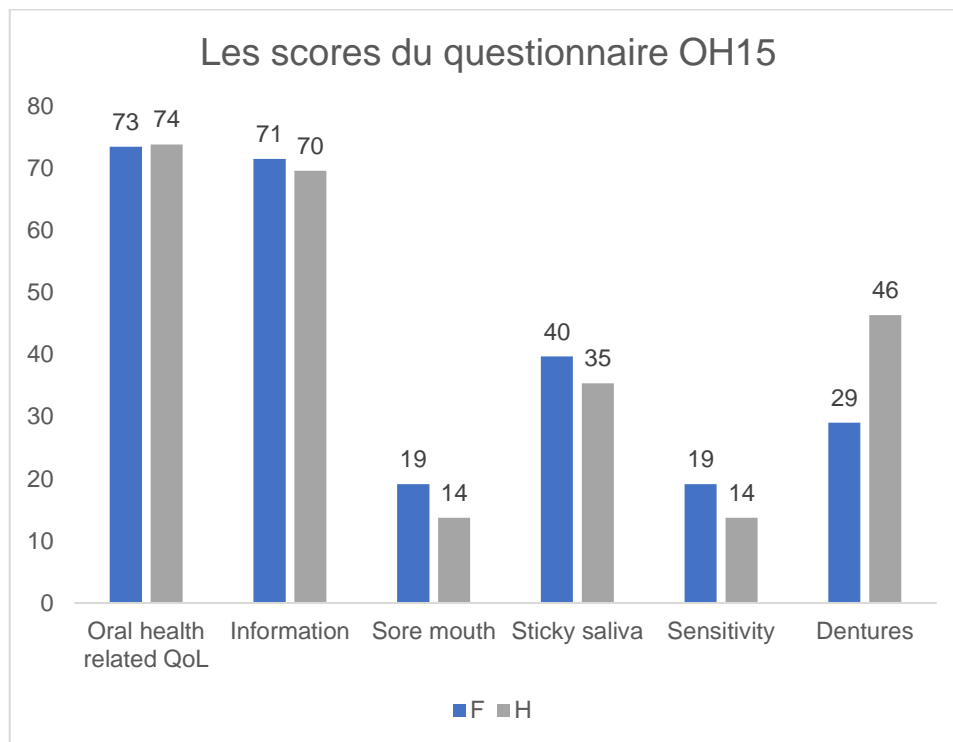
- Le score moyen d'interférence fonctionnelle a été estimé de 50.83.
- Le score moyen de aspects psychosociaux a été estimé de 68.8.

Le score moyen des femmes comparées aux hommes semble être assez similaire.

### 3. OH 15 :

**Tableau XXIX:** Répartition des patients selon les scores du questionnaire OH15.

	Sexe									Différence Femme Homme
	F			H			Total			
	Moyenne	Ecart type	Médiane	Moyenne	Ecart type	Médiane	Moyenne	Ecart type	Médiane	Moyenne
Questions de la vie liées à la santé bucco-dentaire	73.43	14.68	75.00	73.77	13.08	75.00	73.59	13.91	75.00	-0.35
Information	71.43	35.36	66.67	69.52	39.91	100.00	70.63	37.10	100.00	1.90
Bouche endolorie	19.13	24.69	0.00	13.73	22.29	0.00	16.67	23.68	0.00	5.40
Salive collante	39.66	22.90	33.33	35.33	21.73	33.33	37.65	22.37	33.33	4.32
Sensitivité	19.13	25.43	0.00	13.73	24.20	0.00	16.67	24.91	0.00	5.40
Dentures	29.03	35.22	0.00	46.30	42.99	50.00	35.37	38.73	33.33	-17.26



**Figure 40:** Représentation graphique de la répartition des patients selon les scores du questionnaire OH15.

## **Échelles fonctionnelles**

- Le score moyen de qualité de vie liée à la santé bucco-dentaire a été estimé de 73.59
- Le score moyen des Informations a été estimé de 70.63

## **Échelles de symptômes**

- Le score moyen de douleurs buccales a été estimé de 16.67
- Le score moyen de salive collante a été estimé de 37.65
- Le score moyen de sensibilité a été estimé de 16.67
- Le score moyen de prothèses dentaires a été estimé de 35.37

Le score moyen des hommes comparées aux femmes est assez similaire sauf pour l'échelle de prothèses dentaires où il est plus élevé de 17.26 indiquant plus de problème de prothèses pour les hommes.



## 8 Discussion :

. Nous avons mené une étude transversale descriptive pour décrire l'état buccal et la qualité de vie des personnes atteintes de métastases osseuses et sous traitements anti-résorptifs. De ce fait, un échantillon de 116 patients a été pris sur une période de 3 mois au niveau du service d'oncologie médicale du CAC Blida et à la clinique dentaire *Ahmed Zabana* (CHU Blida). Dans cette étude, notre objectif principal a consisté à décrire d'une manière rigoureuse et approfondie l'état bucco-dentaire des patients qui sont sous traitement anti-résorptif (bisphosphonate et dénosumab) et en secondairement, de se renseigner sur leur qualité de vie, et pour cela un questionnaire a été préparé.

### Répondre à la question :

Nous avons pu répondre aux objectifs assignés et de décrire les effets néfastes du traitement anti résorptifs au niveau de la cavité buccale. Nous avons pu également recenser les effets secondaires de cette molécule au niveau du tissus muqueux et osseux à savoir :

- ♦ Les ulcérations buccales ont été estimées à 0,9%, le phénomène de la langue géographique a été estimé à 3,6%.
- ♦Aucun cas d'ostéochimionécrose n'a été relevé à travers les 116 sujets étudiés.

### Explication des résultats obtenus :

La présence du service hospitalo-universitaire de chirurgie dentaire, le seul dans la Wilaya de Blida, ainsi que l'étroite collaboration avec le centre anti cancer de Blida, ont contribué à la réalisation de cette étude, et à l'obtention de ces résultats. Des efforts soutenus ont été consentis durant toute la période de concrétisation de la recherche pour atteindre les objectifs de celle-ci et de répondre à la problématique soulevée, en collaboration avec l'ensemble du personnel médical et paramédical, chacun sa tâche dans les limites de leurs compétences.

### Comparaison avec d'autres études :

L'incidence de l'ostéochimionécrose de la mâchoire sous traitement par bisphosphonates et dénosumab est très difficile à déterminer et présente une grande variabilité entre les publications. Certains facteurs de comorbidité en plus de la chirurgie dentaire, tels que l'extraction dentaire, doivent être gérés avec attention. Les patients doivent être informés à la fois de leur traitement et des risques de leur maladie. Un médicament anti-résorptif ne doit pas être arrêté sans accord du médecin traitant. La prescription des bisphosphonates et dénosumab doit devenir l'opportunité d'une prise en charge collaborative

du patient entre le médecin traitant et le médecin dentiste. Nous avons pu comparer nos résultats avec les résultats d'une étude rétrospective observationnelle française, menée au Centre Hospitalier Régional de Metz "Évaluation de l'incidence des ostéochimionécroses liées au Denosumab dans les indications oncologiques" (Médecine humaine et pathologie. 2019), Joey Le Gall. Nous avons trouvé :

Les résultats de (Joey Le Gall, 2019) qui montrent une incidence d'ostéochimionécrose de 1,4% après le début du traitement par dénosumab et 7,7% à 12 mois, puis 9,4% à 24 mois, et 21,7% à 36 mois. Ces incidences étaient généralement supérieures à celles décrites dans la littérature internationale, notamment les résultats de notre étude avec une incidence de 0% d'ostéochimionécrose tout au long de la période de traitement. Ce désaccord pourrait s'expliquer par :

Notre échantillon de 116 patients présentait une prise en charge mieux structurée et standardisée entre l'oncologue et le médecin dentiste, et une meilleure évaluation initiale lors du bilan pré-thérapeutique, notamment sur le suivi odontologique. 41,5% de nos patients présentaient une bonne remise de l'état bucco-dentaire ce qui signifie une bonne motivation pour combattre leur cancer, 89,2% des patients présentaient un aspect physiologique et sain des muqueuses et de la langue, et 57,4% des patients avaient des gencives en état sain. Tandis que dans l'étude de (Joey Le Gall, 2019), 7,56% des patients se plaignaient d'une incidence d'ostéochimionécrose, dont l'extraction dentaire était un facteur déclenchant chez 2,52%, et 0,84% en raison d'une prothèse blessante et mal adaptée et 4,2% des patients chez qui le facteur déclenchant reste inconnu. (105)

### **Le questionnaire de la qualité de vie :**

Nous avons pu comparer nos résultats concernant la qualité de vie des patients avec les résultats d'une étude internationale prospective établissant des différences minimales d'importance clinique dans les tests EORTC QLQ-BM22 et QLQ-C30 chez les patients atteints de cancer et présentant des métastases osseuses, qui a été faite par (*Ling Zeng et coll*). Nous avons trouvé :(106)

#### **Qlq C30 :**

Nos résultats semblent concorder avec les résultats trouvés à l'étude internationale de (*Ling Zeng et coll*) sur la qualité de vie des patients ayants des métastases osseuses sauf pour :

- Le fonctionnement social est meilleur, soit de 63,09 ; ce qui n'a pas été cohérent avec nos résultats (52,7). Cette différence a été justifiée par la structure familiale et sociale de la population locale par rapport aux populations occidentales, ainsi que les valeurs religieuses dans la prise en charge des pathologies incurables.
- La douleur a présenté un indice meilleur, soit 55.35, par rapport à celle trouvée dans l'étude internationale qui est de 65.6 en raison probablement d'une meilleure prise en charge des douleurs par la disponibilité de traitements plus récents.
- Dyspnée : nous avons trouvé une moyenne de 45,35 pire que celle trouvée dans l'étude internationale, soit 25,8. Ceci peut s'expliquer par l'incidence des cancers bronchiques et des localisations secondaires pulmonaires dans notre série.
- Problèmes financiers : nous avons trouvé une moyenne de 61,86 pire que celle trouvée dans l'étude internationale qui est de 29.4, en raison de la faible couverture des patients par la sécurité sociale et le coût élevés des explorations biologiques et radiologiques souvent non disponible ou avec un accès restreint au niveau du secteurs publique (marqueurs tumoraux, scintigraphie osseuses, imagerie par résonance magnétique, scanner, ...etc.).

### **Qlq BM 22 :**

Nos résultats sont presque similaires avec les résultats de l'étude de (*Chow, E., & Bottomley, A., 2009*) sauf pour :

- Les aspects psychosociaux où nous avons trouvé une moyenne de 68.79 meilleure que celle trouvée dans l'étude internationale qui est de 51.7 en raison des croyances religieuses facilitant la traversée de l'expérience pathologique, ainsi que l'implication de la famille dans la prise en charge des patients.

Ainsi, nous avons pu comparer nos résultats concernant QLQ OH15, avec les résultats trouvés par (*Sara de Cassia Tornier et coll*) à leur étude, sur la qualité de vie des patients cancéreux avec ou sans ostéonécrose de mâchoire liée aux médicaments <sup>2</sup>. Nous avons trouvé :

## **Qlq OH 15 :**

Nos résultats semblent concorder avec les résultats trouvés dans l'étude internationale sauf pour :

- Information : nous avons trouvé une moyenne de 70.63 pire que celle trouvée dans l'étude internationale qui est de 97.96 en raison des problèmes de communication entre les équipes soignantes et les patients.

## **Points forts de l'étude :**

- Nous avons pu répondre à l'objectif principal du travail, en décrivant l'état buccodentaire des 116 patients inclus dans l'étude, et à accomplir l'objectif secondaire par la présentation des résultats de l'évaluation de la qualité de vie des patients.
- Il s'agit probablement de la première étude de ce type à être menée dans la population locale.
- Taille de l'échantillon : 116 sujets ont été inclus dans cette étude et qui sont tous atteints de métastases osseuses.
- Notre étude a été réalisée en collaboration avec deux services hospitalo-universitaires : le service de chirurgie dentaire du CHU de Blida, le service d'oncologie du CAC de Blida.
- Notre travail a été réalisé sous la supervision de deux enseignants chercheurs de deux spécialités différentes. (Pathologie bucco-dentaire, oncologie médicale).

## **Points faibles de l'étude :**

- Le manque de matériels nécessaire pour accomplir un examen clinique minutieux et un bon diagnostic des lésions buccales présentes.
- Le refus de certains patients de répondre aux questionnaires et de prendre des photos.
- La situation sanitaire du pays (Crise COVID 19)
- La courte durée de la période de l'étude n'a pas permis de suivre les patients après chaque traitement et d'enregistrer les manifestations buccales tardives.
- La mauvaise organisation des dossiers médicaux des patients de notre échantillon au niveau de service d'oncologie

## 9 Conclusion :

En conclusion, les traitements anti-résorptifs, particulièrement efficaces contre les métastases osseuses, présentent des effets indésirables que le praticien doit détecter et prendre en considération. La prévention de tout foyers infectieux sera stricte et régulière en commençant par un examen buccal minutieux et précis. Les traitements anti-résorptifs sont de plus en plus utilisées en oncologie en raison de leur efficacité et de leur moindre toxicité que la chimiothérapie conventionnelle. Nous avons vu que malgré la spécificité de cette nouvelle thérapie ; la survenue d'effets indésirables odonto-stomatologiques, souvent de gravité faible à modérée, est inévitable, en particulier les ostéochimionécroses. Ces effets ont une influence négative sur la qualité de vie des patients atteints de cancer. D'où l'importance du rôle du médecin dentiste dans la prise en charge de ces patients avant, pendant et après l'arrêt de l'administration des médicaments anti-angiogéniques. Le dentiste doit donc être en mesure de gérer les différentes complications que peuvent rencontrer les patients sous traitements anti-résorptifs.

Cette étude met en évidence l'importance d'une prise en charge structurée et standardisée entre l'oncologue et le médecin dentiste, afin d'améliorer les pratiques de chacun. L'éducation thérapeutique du patient et la mise en place d'un suivi coordonné entre oncologues et chirurgiens-dentistes est primordiale.

## Les annexes

### Annexe 1 : Indice de Karnofsky

Capable de mener une activité normale	100 %	normal, pas de signe de maladie
	90 %	peut mener une activité normale, symptômes mineurs de la maladie, totalement autonome
	80 %	peut mener une activité normale, mais avec effort, symptômes ou signes mineurs, totalement autonome
Incapable de travailler, capable de vivre chez lui et d'assumer ses besoins personnels, une assistance variable est nécessaire	70 %	peut se prendre en charge, incapable de mener une activité normale, autonome mais à stimuler
	60 %	nécessite une aide occasionnelle mais peut prendre en charge la plupart des besoins, semi-autonome
	50 %	nécessite une aide suivie et des soins médicaux fréquents, semi-autonome
	40 %	handicapé, nécessite une aide et des soins particuliers
Incapable de s'occuper de lui-même, nécessite des soins hospitaliers ou l'équivalent	30 %	sévèrement handicapé, dépendant
	20 %	très malade soutien actif, absence totale d'autonomie
	10 %	moribond, processus fatal progressant rapidement

## Annexe 2 : ECOG performance status

ECOG PERFORMANCE STATUS*	
Grade	ECOG
0	Fully active, able to carry on all pre-disease performance without restriction
1	Restricted in physically strenuous activity but ambulatory and able to carry out work of a light or sedentary nature, e.g., light house work, office work
2	Ambulatory and capable of all selfcare but unable to carry out any work activities. Up and about more than 50% of waking hours
3	Capable of only limited selfcare, confined to bed or chair more than 50% of waking hours
4	Completely disabled. Cannot carry on any selfcare. Totally confined to bed or chair
5	Dead



**EORTC QLQ-C30 (version 3)**

Nous nous intéressons à vous et à votre santé. Répondez vous-même à toutes les questions en entourant le chiffre qui correspond le mieux à votre situation. Il n'y a pas de « bonne » ou de « mauvaise » réponse. Ces informations sont strictement confidentielles.

*Merci de préciser :*

Vos initiales :

--	--	--	--	--

Date de naissance (jour/mois/année) :

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

La date d'aujourd'hui (jour/mois/année) :

31 

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

	Pas du tout	Un peu	Assez	Beaucoup
1. Avez-vous des difficultés à faire certains efforts physiques pénibles comme porter un sac à provisions chargé ou une valise ?	1	2	3	4
2. Avez-vous des difficultés à faire une <u>longue</u> promenade ?	1	2	3	4
3. Avez-vous des difficultés à faire un <u>petit</u> tour dehors ?	1	2	3	4
4. Êtes-vous obligé(e) de rester au lit ou dans un fauteuil pendant la journée ?	1	2	3	4
5. Avez-vous besoin d'aide pour manger, vous habiller, faire votre toilette ou aller aux toilettes ?	1	2	3	4

**Au cours de la semaine passée :**

	Pas du tout	Un peu	Assez	Beaucoup
6. Avez-vous été gêné(e) pour faire votre travail ou vos activités de tous les jours ?	1	2	3	4
7. Avez-vous été gêné(e) dans vos activités de loisirs ?	1	2	3	4
8. Avez-vous eu le souffle court ?	1	2	3	4
9. Avez-vous ressenti de la douleur ?	1	2	3	4
10. Avez-vous eu besoin de repos ?	1	2	3	4
11. Avez-vous eu des difficultés à dormir ?	1	2	3	4
12. Vous êtes-vous senti(e) faible ?	1	2	3	4
13. Avez-vous manqué d'appétit ?	1	2	3	4
14. Avez-vous eu des nausées (mal au cœur) ?	1	2	3	4
15. Avez-vous vomi ?	1	2	3	4
16. Avez-vous été constipé(e) ?	1	2	3	4

Passez à la page suivante S.V.P.



**Au cours de la semaine passée :**

	<b>Pas du tout</b>	<b>Un peu</b>	<b>Assez</b>	<b>Beaucoup</b>
17. Avez-vous eu de la diarrhée ?	1	2	3	4
18. Avez-vous été fatigué(e) ?	1	2	3	4
19. Des douleurs ont-elles perturbé vos activités quotidiennes ?	1	2	3	4
20. Avez-vous eu des difficultés à vous concentrer sur certaines choses, par exemple, pour lire le journal ou regarder la télévision ?	1	2	3	4
21. Vous êtes-vous senti(e) tendu(e) ?	1	2	3	4
22. Vous êtes-vous fait du souci ?	1	2	3	4
23. Vous êtes-vous senti(e) irritable ?	1	2	3	4
24. Vous êtes-vous senti(e) déprimé(e) ?	1	2	3	4
25. Avez-vous eu des difficultés à vous souvenir de certaines choses ?	1	2	3	4
26. Votre état physique ou votre traitement médical vous ont-ils gêné(e) dans votre vie <u>familiale</u> ?	1	2	3	4
27. Votre état physique ou votre traitement médical vous ont-ils gêné(e) dans vos activités <u>sociales</u> (par exemple, sortir avec des amis, aller au cinéma... ) ?	1	2	3	4
28. Votre état physique ou votre traitement médical vous ont-ils causé des problèmes financiers ?	1	2	3	4

**Pour les questions suivantes, veuillez répondre en entourant le chiffre entre 1 et 7 qui s'applique le mieux à votre situation :**

29. Comment évalueriez-vous votre état de santé au cours de la semaine passée ?

1            2            3            4            5            6            7

Très mauvais

Excellent

30. Comment évalueriez-vous l'ensemble de votre qualité de vie au cours de la semaine passée ?

1            2            3            4            5            6            7

Très mauvais

Excellent



### **EORTC QLQ – OH15**

Les patients signalent parfois qu'ils présentent les symptômes ou problèmes suivants. Pourriez-vous indiquer, s'il vous plaît, si, durant la semaine passée, vous avez été affecté(e) par l'un de ces symptômes ou problèmes. Entourez, s'il vous plaît, le chiffre qui correspond le mieux à votre situation.

<b>Au cours de la semaine passée :</b>		<b>Pas du tout</b>	<b>Un peu</b>	<b>Assez</b>	<b>Beaucoup</b>
31.	Avez-vous eu mal aux gencives ?	1	2	3	4
32.	Avez-vous eu des problèmes de saignements de gencives ?	1	2	3	4
33.	Avez-vous eu les lèvres ulcérées/blesses ?	1	2	3	4
34.	Avez-vous eu des problèmes de dents ?	1	2	3	4
35.	Avez-vous eu des douleurs dans la bouche ?	1	2	3	4
36.	Avez-vous eu des ulcères/blessures aux commissures des lèvres ?	1	2	3	4
37.	Avez-vous eu la bouche sèche ?	1	2	3	4
38.	Avez-vous eu une salive collante ?	1	2	3	4
39.	Votre bouche a-t-elle été sensible à la nourriture et à la boisson ?	1	2	3	4
40.	Est-ce que les aliments ou les boissons avaient un goût différent que d'habitude ?	1	2	3	4
41.	Avez-vous eu des difficultés en mangeant des aliments solides ?	1	2	3	4
<b>Au cours de la semaine passée :</b>			<b>Oui</b>	<b>Non</b>	
42.	Avez-vous porté une prothèse dentaire ?		1	2	
<b>Ne répondez aux question 43 que si vous avez porté une prothèse dentaire :</b>		<b>Pas du tout</b>	<b>Un peu</b>	<b>Assez</b>	<b>Beaucoup</b>
43.	Avez-vous eu des problèmes avec une prothèse dentaire mal ajustée ?	1	2	3	4
<b>Durant votre maladie ou traitement, pas seulement la semaine dernière :</b>			<b>Oui</b>	<b>Non</b>	
44.	Avez-vous reçu des informations au sujet de possibles problèmes de dents ou de bouche ?		1	2	
<b>Ne répondez aux question 45 que si vous avez reçu de la information :</b>		<b>Pas du tout</b>	<b>Un peu</b>	<b>Assez</b>	<b>Beaucoup</b>
45.	Avez-vous été satisfait(e) quant aux informations reçues au sujet de possibles problèmes de dents ou de bouche ?	1	2	3	4



## **EORTC QLQ – BM22**

Des patients se plaignent parfois des symptômes ou problèmes suivants. Pourriez-vous indiquer, s'il vous plaît, si, **durant la semaine passée**, vous avez été affecté(e) par l'un de ces symptômes ou problèmes. Entourez, s'il vous plaît, le chiffre qui correspond le mieux à votre situation.

<b>Au cours de la <u>semaine passée</u>, avez-vous ressenti une douleur dans ces parties du corps ?</b>		<b>Pas de tout</b>	<b>Un peu</b>	<b>Assez</b>	<b>Beaucoup</b>
1.	dos ?	1	2	3	4
2.	jambe(s) ou hanche(s) ?	1	2	3	4
3.	bras ou épaule(s) ?	1	2	3	4
4.	poitrine ou côte(s) ?	1	2	3	4
5.	fesse(s) ?	1	2	3	4
<b>Au cours de la <u>semaine passée</u> :</b>					
6.	La douleur était-elle constante ?	1	2	3	4
7.	La douleur était-elle intermittente ?	1	2	3	4
8.	Est-il arrivé que la douleur ne soit pas soulagée par des médicaments antidouleur ?	1	2	3	4
9.	Avez-vous ressenti des douleurs lorsque vous étiez allongé(e) ?	1	2	3	4
10.	Avez-vous ressenti des douleurs lorsque vous étiez assis(e) ?	1	2	3	4
11.	Avez-vous ressenti des douleurs en essayant de vous mettre debout ?	1	2	3	4
12.	Avez-vous ressenti des douleurs en marchant ?	1	2	3	4
13.	Avez-vous ressenti des douleurs en vous penchant ou en montant les escaliers ?	1	2	3	4
14.	Avez-vous ressenti des douleurs lors d'activités intenses (faire de l'exercice ou soulever une charge par exemple) ?	1	2	3	4
15.	Les douleurs ont-elles perturbé votre sommeil, la nuit ?	1	2	3	4
16.	Votre maladie vous a-t-elle obligé(e) à modifier vos activités quotidiennes ?	1	2	3	4
17.	Vous êtes vous senti(e) isolé(e) de vos proches (famille ou amis par exemple) ?	1	2	3	4
18.	Avez-vous été inquiet(e) de la perte de mobilité liée à votre maladie ?	1	2	3	4
19.	Avez-vous été inquiet(e) de devenir dépendant des autres du fait de votre maladie ?	1	2	3	4
20.	Vous êtes-vous fait du souci pour votre santé dans l'avenir ?	1	2	3	4
21.	Avez-vous eu l'espoir que vos douleurs allaient s'atténuer ?	1	2	3	4
22.	Etes-vous positif(ve) par rapport à votre santé ?	1	2	3	4

## Bibliographie

- 1 .Benguigui C. Etat bucco-dentaire et désordres métaboliques. [these en vue de l'obtention du doctorat de l'université de Toulouse]. Université de Toulouse; 2012
2. Judiciel iquaqua extraction dentaire intempestive sur site tumorale maligne DAKAR .29 décembre 2006 disponible sur <http://www.stydylibfr.com/>
3. BENICHOUB DB. Anatomie de la dent et des tissus voisins - Dr Bernard BENICHOUB - PARIS [Internet]. [cité 11 mai 2019]. Disponible sur: <https://dr-benichoubernard.chirurgiens-dentistes.fr/informations-patients/generalites/anatomie-dentaireparis/>
4. La Parodontologie [Internet]. [cité 16 mai 2019]. Disponible sur: <http://www.cabinetdr-bauchot.fr/pages/la>
- 5.François Vigouroux. guide pratique et chirurgie parodontale. Elsevier Masson S.A.S. 471446 – (1) – (2) – C1/2M 100°. 2011
- 6.BERCY P,H TENNENBAUM. Parodontologie Du diagnostic à la pratique. De Boeck Larcier, Paris; 1996. 289 p
- 7.Glickman I, Carranza FA, Azzi RR. La Parodontologie clinique selon Glickman. México, D.F: Ed. CDP; 1987. 996 p
- 8.Klewansky P. Abrégé de parodontologie. Masson, Paris. 1982. 182 p11
- 9.Jan LINDHE. Manuel de parodontologie clinique. CDP, Paris. 1986. 536 p.
- 10.AURIOL MM, LE CHARPENTIER Y, LE NAOUR G. .Histologie de l'émail. EMC Odontol, 22-007-10. 1991. 1-13 p
- 11.CHOMETTE G. Histologie de la muqueuse buccale et des maxillaires. Masson. PARIS; 1980. 221 pc)
- 12.CHOMETTE G, AURIOL M. Histologie du complexe pulpo-dentinaire. EMC Stomato; 22007. 1991. p.9

15. SI-SALAH HAMMOUDI. Le cours d'anatomie : descriptive, topographique et fonctionnelle : XI tête et cou1, ostéologie, arthrologie. Edition 2002
16. COULEY G. Anatomie descriptive du massif faciale fixe. Encyclo. Méd. Paris Stomatologie, 4, 3, 06, 22001 B-05
17. COULEY G. Anatomie descriptive du massif facial mobile. Encyclo. Méd. Paris stomatologie, 4, 3, 11, 22001 B-10
18. Global Burden of Disease Collaborative Network. Global Burden of Disease Study 2019 (GBD 2019). Seattle: Institute of Health Metrics and Evaluation (IHME); 2020. Disponible à l'adresse : <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>.
19. Global Cancer Observatory (GLOBOCAN) 2020. Lip, oral cavity. Disponible à l'adresse : <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/1-Lip-oral-cavity-fact-sheet.pdf>
20. Mehrtash H, Duncan K, Parascandola M, et al. Defining a global research and policy agenda for betel quid and areca nut. *Lancet Oncol.* 2017;18(12):e767-e775.
21. Mehanna H, Beech T, Nicholson T, et al. Prevalence of human papillomavirus in oropharyngeal and nonoropharyngeal head and neck cancer--systematic review and meta-analysis of trends by time and region. *Head Neck.* 2013;35(5):747-755.
22. Petti S, Glendor U, Andersson L. World traumatic dental injury prevalence and incidence, a meta-analysis—One billion living people have had traumatic dental injuries. *Dent Traumatol.* 2018.
23. Rickart, A. J., Rodgers, W., Mizen, K., Merrick, G., Wilson, P., Nishikawa, H., & Dunaway, D. J. (2020). Facing Africa: Describing Noma in Ethiopia. *The American journal of tropical medicine and hygiene*, 103(2), 613–618. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.20-0019>
24. World Health Organization, Regional Office for Africa, 2017. Information brochure for early detection and management of noma. Disponible à l'adresse : <https://apps.who.int/iris/handle/10665/254579>
25. Birth defects surveillance. A manual for programme managers. Geneva: World Health Organization; 2020.
26. Salari N, Darvishi N, Heydari M, Bokaei S, Darvishi F, Mohammadi M. Global prevalence of cleft palate, cleft lip and cleft palate and lip: A comprehensive systematic

- review and meta-analysis. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg.* 2021; S2468-7855(21)00118X. doi:10.1016/j.jormas.2021.05.008.
27. Mossey PA, Little J, Munger RG, Dixon MJ, Shaw WC. Cleft lip and palate. *Lancet.* 2009;374(9703):1773-1785.
28. Wu, Cz., Yuan, Yh., Liu, Hh. et al. Epidemiologic relationship between periodontitis and type 2 diabetes mellitus. *BMC Oral Health* 20, 204 (2020). <https://doi.org/10.1186/s12903-020-01180-w>
29. Janin, N. (1994). Introduction au processus de la cancérogenèse: les cancers sont des maladies génétiques somatiques. *La Revue de médecine interne*, 15(12), 821-829.
30. Agence internationale pour la recherche sur le cancer. New global cancer data globocan. 2018.
31. OMS. Lutte contre le cancer du col de l'utérus 2007 :3.
32. Roger Lacave C-JI, Jacques Robert. *Cancérologie fondamentale* 2005 :283
33. Y.Loriot PM. *Cancérologie ECN.* 29 juin 2011 :39.
34. Pandey KR. . Occupational cancer kills more than 200 000 people a year
35. Liste du Centre international de recherche sur le cancer (CIRC),.
36. Mathieu NT. *Cancer:prévention et dépistage* 2002. 45 p
- 37.Bensadoun RJ.Caillot E .Mucites radio-et chimio-induites : actualités sur la prise en charge . bulletin infirmier du cancer .13<4>octobre novembre décembre 2013
38. Docteur Mathieu BOSSET Sdr, C.H.U. MINJOZ. Démarche diagnostique en cancérologie [Available from: <https://slideplayer.fr/slide/6964305/>].
39. Y.Loriot, P.M., cancérologie ECN. 29 juin 2011: p. 39.
- 40.Institut National du CANCER. Les types et les objectif' des chirurgies et leurs buts.
- 41.Quémard-barraliG.Boret F.kantelipB.BoulandourH.Boulandour. Le ganglion sentinelle dans le cancer de la cavité orale : impact clinique et apport de l'imagerie hybride .*Médecine nucléaire.*2012 :36(5) :257-67
- 42.EDubary.BN1ornex Biological mechanisms of late affects of ionizing radiations. *Cancer radiothérapie.*1996; 1(6):669-76

43. Marnin D, Houvenaegh G ; Viens P ; Cowen D. Traitement des cancers : chirurgie ; radiothérapie ; hormonothérapie. la décision thérapeutique multidisciplinaire et l'information du malade.
44. Info Cancer ARCAGY - GINECO (France) Institut national du cancer. Outil thérapeutique ciblée, cancer info.
45. Saïdal Santé/Numéro 21/décembre 2014 : Ostéonécrose des maxillaires et bisphosphonates ; une pathologie qui arrive à grand pas : PR R. LATTAFI, PR B. SAARI ; CHU Mustapha Pacha, Alger
46. CECCHINI MG F. R., FLEISCH H, COOPER PH. Effect of bisphosphonates on proliferation and viability of mouse bone marrow derived macrophages. J Bone Miner Res., 1987, Apr;2, 2, pp. 135-42
47. LOEB J, SOHRAB SA, HUQ M, FUERST DR. Brain calcification induce neurological dysfunction that can be reserved by a bone drug. NeurolSci 2006; 243: 77-81.
48. FROST H. The law of bone structure. American Journal of the Medical Sciences, 1965, 249, 2, pp. 245
49. MAGREMANNE M, AUBERT C, VERVAET C ET COLL. Ostéochimionécrose maxillo-mandibulaire et bisphosphonates. À propos d'un cas et revue de la littérature. Rev Med Brux 2007 ; 28 :453-8.
50. ABI-NAJM S. L. S., CARREL J.-P. ET AL. Osteonecrose des maxillaires chez des patients traités par bisphosphonates. Presse Médicale, 2005, 34, pp. 1073-1077.
51. CEPONIS A. W. A., MONKONNEN J., LAASONEN L., HYTTINEN M., SOLOVIEVA S.A., ET AL. Effects of low-dose, non-cytotoxic, intraarticular liposomal clodronate on development of erosions and proteoglycan loss in established antigen induced arthritis in rabbit Arthritis Rheum. , 2001, 44, pp. 1908-1916.
52. OBATO J.V. M. A. C., RODRIGUES J.M. ET AL. Jaw avascular osteonecrosis after treatment of multiple myeloma with zoledronate Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery, 2008, 61, 99-106, pp.
53. GUILLAUME B, CHAPPARD D. Ostéonécrose de la mâchoire et chirurgie implantaire. Rapport et prévention thérapeutique. Le Chirurgien-Dentiste de France 2008 ; 78 ; 45-52.
54. HAS. Prévention, diagnostic et traitement de l'ostéoporose. Juillet 2006

55. OBATO J.V. M. A. C., RODRIGUES J.M. ET AL. Jaw avascular osteonecrosis after treatment of multiple myeloma with zoledronate *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*, 2008, 61, 99-106, pp.
56. BRIOTA K, CORTET B, THOMAS T, AUDRAN M, BLAIN H, BREUIL V, CHAPUIS L, CHAPURLAT R, FARDELLONE P, FERON JM, GAUVAIN JB, GUGGENBUHL P, KOLTA S, LESPESSAILLES E, LETOMBE B, MARCELLI C, ORCEL P, SERETP, TREMOLLIÈRES F, ROUX C. Actualisation 2012 des recommandations françaises du traitement médicamenteux de l'ostéoporose postménopausique. *Revue du rhumatisme* 2012, article in press
57. ABRAHAMSEN, B. Adverse Effects of Bisphosphonates. *Calcif Tissue Int* 2010 ; 86 : 421- 35.
58. CARREL JP, ABINAJM S, LYSITSA S ET COLL. Phosphore et bisphosphonates : ou quand on oublie les leçons du passé ! *Med Buccale Chir Buccale* 2006 ; 12 : 7-14
59. source de l'article: « Denosumab (Prolia, Xgeva) » [archive], sur General cancer information, Cancer Research UK, 20 septembre 2017.
60. Source de l'article : Bone Metastases : A Translational and Clinical Approach., Bone Metastases - A Translational and Clinical Approach., édition 2009
61. (en) A. D. Johnston, « Pathology of metastatic tumors in bone. », *Clinical orthopaedics and related research*, vol. 73, 1970, p. 8–32 (revue).
- 62.: (en) A. D. Johnston, « Pathology of metastatic tumors in bone. », *Clinical orthopaedics and related research*, vol. 73, 1970, p. 9–32 (revue).
63. (en) E. J. Raubenheimer et C. E. Noffke, « Pathogenesis of bone metastasis: a review. », *Journal of oral pathology & medicine*, vol. 35, n° 3, mars 2006, p. 129–135 (revue).
64. (en) P. Honore et P. W. Mantyh, « Bone cancer pain: from mechanism to model to therapy. », *Pain medicine (Malden, Mass.)*, vol. 1, n° 4, décembre 2000, p. 303–309 .
65. M. Lein, A. Ramankulov, C. Stephan, J. Kramer, S. A. Loening et K. Jung, « Neue Serummarker zur Diagnostik von Knochenmetastasen beim Prostatakarzinom. », *Der Urologe. Ausg. A*, vol. 46, n° 9, septembre 2007, p. 1087–1088.



66. Eilers J, Million R. Prevention and Management of Oral Mucositis in Patients With Cancer. *Semin. Oncol. Nurs.* 2007 août;23(3):201-212
67. Eilers J, Million R. Clinical Update: Prevention and Management of Oral Mucositis in Patients with Cancer. *Semin. Oncol. Nurs.* 2011 nov;27(4):e1-e16
68. Caillot É, Denis F. Mucites radio-induites buccopharyngées : actualités sur la prise en charge. *Cancer/Radiothérapie.* 2012 sept;16(5–6):358-363.
69. Lacouture ME, Anadkat MJ, Bensadoun R-J, Bryce J, Chan A, Epstein JB, et al. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of EGFR inhibitor- associated dermatologic toxicities. *Support. Care Cancer.* 2011 août 1;19(8):1079-1095.
70. Vigarios E, Epstein JB, Sibaud V. Oral mucosal changes induced by anticancer targeted therapies and immune checkpoint inhibitors. *Support. Care Cancer Off. J. Multinat. Assoc. Support. Care Cancer.* 2017 févr 22;
71. Edmonds K, Hull D, Spencer-Shaw A, Koldenhof J, Chrysou M, Boers-Doets C, et al. Strategies for assessing and managing the adverse events of sorafenib and other targeted therapies in the treatment of renal cell and hepatocellular carcinoma: recommendations from a European nursing task group. *Eur. J. Oncol. Nurs. Off. J. Eur. Oncol. Nurs. Soc.* 2012 avr;16(2):172-184.
72. ee WJ, Lee JL, Chang SE, Lee MW, Kang YK, Choi JH, et al. Cutaneous adverse effects in patients treated with the multitargeted kinase inhibitors sorafenib and sunitinib. *Br. J. Dermatol.* 2009 nov;161(5):1045-1051
73. Boers-Doets CB, Epstein JB, Raber-Durlacher JE, Ouwerkerk J, Logan RM, Brakenhoff JA, et al. Oral Adverse Events Associated with Tyrosine Kinase and Mammalian Target of Rapamycin Inhibitors in Renal Cell Carcinoma: A Structured Literature Review. *The Oncologist.* 2012 janv;17(1):135-144.
74. Pascual JC, Matarredona J, Miralles J, Conesa V, Borrás-Blasco J. Oral cutaneous lichenoid reaction secondary to imatinib: report of two cases. *Int. J. Dermatol.* 2006 déc 1;45(12):1471-1473.
75. Zhang JA, Yu JB, Li XH, Zhao L. Oral and Cutaneous Lichenoid Eruption with Nail Changes Due to Imatinib Treatment in a Chinese Patient Leukemia. *Ann. Dermatol.* 2015 avr 1;27(2):228-229 with Chronic Myeloid.

76. Pretel-Irazabal M, Tuneu-Valls A, Ormaechea-Pérez N. Adverse Skin Effects of Imatinib, a Tyrosine Kinase Inhibitor. *Actas Dermo-Sifiliográficas Engl.* Ed. 2014 sept;105(7):655-662.
77. La muqueuse buccale [Texte imprimé] : de la clinique au traitement. Paris:Éd. Med'com. cop. 2009.; 2009
78. La muqueuse buccale [Texte imprimé] : de la clinique au traitement. Paris:Éd. Med'com. cop. 2009.; 2009.
79. Vigarios E, Epstein JB, Sibaud V. Oral mucosal changes induced by anticancer targeted therapies and immune checkpoint inhibitors. *Support. Care Cancer Off. J. Multinatl. Assoc. Support. Care Cancer.* 201
80. La muqueuse buccale [Texte imprimé] : de la clinique au traitement. Paris:Éd. Med'com. cop. 2009.; 2009.
81. Vigarios E, de Bataille C, Boulanger M, Fricain J-C, Sibaud V. Variations physiologiques de la langue. *Ann. Dermatol. Vénérologie.* 2015 oct;142(10):583-592
82. Vigarios E, de Bataille C, Boulanger M, Fricain J-C, Sibaud V. Variations physiologiques de la langue. *Ann. Dermatol. Vénérologie.* 2015oct;142(10):583-592
83. Hubiche T, Valenza B, Chevreau C, Fricain J-C, Giudice PD, Sibaud V. Geographic Tongue Induced by Angiogenesis Inhibitors. *The Oncologist.* 2013 janv 4;18(4):e16-e17.
84. Li C-C, Malik SM, Blaeser BF, Dehni WJ, Kabani SP, Boyle N, et al. Mucosal Pigmentation Caused by Imatinib: Report of Three Cases. *Head Neck Pathol.* 2011 déc 31;6(2):290-295
85. Li C-C, Malik SM, Blaeser BF, Dehni WJ, Kabani SP, Boyle N, et al. Mucosal Pigmentation Caused by Imatinib: Report of Three Cases. *Head Neck Pathol.* 2011déc31;6(2):290-295
86. Steinbach S, Hummel T, Böhner C, Berkold S, Hundt W, Kriner M, et al. Qualitative and quantitative assessment of taste and smell changes in patients undergoing chemotherapy for breast cancer or gynecologic malignancies. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2009 avr 10;27(11):1899-1905.

87. Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B, et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw—2014 Update. *J. Oral Maxillofac.Surg.* 2014 oct 1;72(10):1938-1956
88. Christodoulou C, Pervena A, Klouvas G, Galani E, Falagas ME, Tsakalos et al. Combination of bisphosphonates and antiangiogenic factors induces osteonecrosis of the jaw more frequently than bisphosphonates alone. *Oncology.* 2009;76(3):209-211.G,
- 89.Kim DW, Jung Y-S, Park H-S, Jung H-D. Osteonecrosis of the jaw related to everolimus: a case report. *Br. J. Oral Maxillofac. Surg.* 2013 déc;51(8):e302-304.
90. Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B, et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw—2014 Update. *J. Oral Maxillofac Surg.* 2014 oct 1;72(10):1938-1956
91. Raybaud H, Aiem E, Voha C. Dépistage des cancers buccaux [Internet]. [cité2017 mars 13];Available from: [http://\\_65430983298\\_1\\_1364266800.id.elteg.net/liseuse/cmN2b2wyN24ycDE2NS0xNzUucGRmX0ExMDI1LTlzNTM4XzEzX3BkZmFydA==](http://_65430983298_1_1364266800.id.elteg.net/liseuse/cmN2b2wyN24ycDE2NS0xNzUucGRmX0ExMDI1LTlzNTM4XzEzX3BkZmFydA==)
92. a muqueuse buccale [Texte imprimé] : de la clinique au traitement. Paris Éd.Med'com. cop. 2009.; 2009
93. Agbo-Godeau S, Nicolas-Virelizier E, Scotté F. Gestion des effets secondaires des thérapies ciblées dans le cancer du rein : effets secondaires stomatologiques(mucites, épistaxis). *Bull. Cancer (Paris).* 2011 oct;98(3, Supplement):S117-S126
94. Boers-Doets CB, Epstein JB, Raber-Durlacher JE, Ouwerkerk J, Logan Brakenhoff JA, et al. Oral Adverse Events Associated with Tyrosine Kinase and Mammalian Target of Rapamycin Inhibitors in Renal Cell Carcinoma: A Structured Literature Review. *The Oncologist.* 2012 janv;17(1):135-144,
- 95.Vaillant L, Samimi M. Aphtes et ulcérations buccales. *Presse Médicale.* 2016 févr;45(2):215-226.

- 96.: Ena P, Chiarolini F, Siddi GM, Cossu A. Oral lichenoid eruption secondary imatinib (Glivec). *J.to Dermatol. Treat.* 2004 juill;15(4):253-255.
- 97Levy A, Le Cleach L. Lichen plan et dermatoses lichénoïdes. *EMC -Dermatol.-Cosmétologie.* 2005 août;2(3):132-146
98. Steinbach S, Hummel T, Böhner C, Berktold S, Hundt W, Kriner M, et al. Qualitative and quantitative assessment of taste and smell changes in patients undergoing chemotherapy for breast cancer or gynecologic malignancies. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2009 avr 10;27(11):1899-1905.
99. Vigarios E, de Bataille C, Boulanger M, Fricain J-C, Sibaud V. Variations physiologiques de la langue. *Ann. Dermatol. Vénéréologie.* 2015 oct;142(10):583-592.
100. Mattsson U, Halbritter S, Mörner Serikoff E, Christerson L, Warfvinge pigmentation in the hard palate associated with imatinib mesylate therapy: a report three cases. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.* 2011 mai;111(5):e12-16G. of Oral
101. Dupic G, Collangettes D, Dillies A-F, Calvet L, Tournilhac O, Bay J-O, et al. Ostéonécrose des maxillaires liée aux bisphosphonates et dénosumab : épidémiologie, diagnostic et traitement. *Bull. Cancer (Paris).* 2015 déc;102(12):1010-1019
102. Goodday RH. Preventive Strategies for Patients at Risk of Medication-related Osteonecrosis of the Jaw. *Oral Maxillofac. Surg. Clin. N. Am.* 2015 nov;27(4):527-536.
103. Rosella D, Papi P, Giardino R, Cicalini E, Piccoli L, Pompa G. Medication-related osteonecrosis of the jaw: Clinical and practical guidelines. *J. Int. Soc. Prev. Community Dent.* 2016 avr;6(2):97-104.
104. Christodoulou C, Pervena A, Klouvas G, Galani E, Falagas ME, Tsakalos G, et al. Combination of bisphosphonates and antiangiogenic factors induces osteonecrosis of the jaw more frequently than bisphosphonates alone. *Oncology.* 2009;76(3):209-211.

105. Le Gall, J. (2019). *Évaluation de l'incidence des ostéochimionécroses liées au Denosumab dans les indications oncologiques, au Centre Hospitalier Régional de Metz: étude rétrospective observationnelle* (Doctoral dissertation, Université de Lorraine).
106. Zhao, S. P., & Zeng, L. H. (1997). Elevated plasma levels of tumor necrosis factor in chronic heart failure with cachexia. *International journal of cardiology*, 58(3), 257-261.



