

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE SAAD DAHLAB – BLIDA

No



FACULTÉ DE MÉDECINE DE BLIDA
DÉPARTEMENT DE MÉDECINE DENTAIRE

Mémoire de fin d'étude
Pour l'obtention du
TITRE DE DOCTEUR EN MÉDECINE DENTAIRE
INTITULÉ

**Prise en charge des patients sous chimiothérapie en
chirurgie buccale**

Soutenu publiquement le :

18/09/2017

Par

Bouhamidi Radjaa

Boukendakdji Faiza

Chaa Meriem

et

Chikhi Ihcene

Promotrice : Dr. Ammar Boudjelal .H

Jury composé de :

Président : Pr. Boukais. H

Examineur : Dr. Zeggar. Kh

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE SAAD DAHLAB – BLIDA

No



FACULTÉ DE MÉDECINE DE BLIDA
DÉPARTEMENT DE MÉDECINE DENTAIRE

Mémoire de fin d'étude
Pour l'obtention du
TITRE DE DOCTEUR EN MÉDECINE DENTAIRE
INTITULÉ

**Prise en charge des patients sous chimiothérapie en
chirurgie buccale**

Soutenu publiquement le :

18/09/2017

Par

Bouhamidi Radjaa

Boukendakdji Faiza

Chaa Meriem

et

Chikhi Ihcene

Promotrice : Dr. Ammar Boudjelal .H

Jury composé de :

Président : Pr. Boukais. H

Examineur : Dr. Zeggar. Kh

Remerciements

A notre président de jury : Pr. BOUKAIS H.

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous avez fait en acceptant la présidence de notre jury de thèse. Nous vous remercions pour le temps que vous passez au service des étudiants, pour nous apporter une formation de qualité, et transmettre combien la médecine dentaire est une discipline noble et passionnante. Nous vous témoignons notre profonde et respectueuse reconnaissance.

A notre examinatrice : Dr. ZEGGAR Kh.

Nous vous sommes très reconnaissantes de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail. Vos remarques pertinentes contribueront sans doute au perfectionnement du présent travail. Nous vous remercions pour votre bienveillance, votre pédagogie et vos valeurs de travail que vous nous avez transmises dans vos cours ou en clinique. Votre expérience est une véritable source d'estime et de respect.

Que ce travail témoigne de notre considération, de notre reconnaissance et du profond respect que nous vous portons.

A notre promotrice :
Dr. AMMAR BOUDJELAL H.

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous avez fait d'avoir accepté de diriger cette thèse et d'y avoir apporté votre expérience et vos compétences. Nous vous remercions du temps que vous nous avez consacré, de votre disponibilité, de votre patience et de vos encouragements tout au long de ce travail.

Un grand merci pour tout ce que vous nous avez apporté durant nos études aussi bien dans vos cours qu'en clinique.

Nous vous sommes reconnaissants pour votre extrême gentillesse et vos conseils qui nous ont permis de mener à bien ce travail.

Nous vous prions de voir dans cette thèse, l'expression de notre estime et de notre reconnaissance.

DEDICACES

Je dédie cette thèse à ...

A mes très chers parents

«Boukendakdji Fethi et Benthikou Sanaa »

Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime, le dévouement et le respect que j'ai toujours eu pour vous. Rien au monde ne vaut les efforts fournis jour et nuit pour mon éducation et mon bien être.

Mon cher père « Boukendakdji Fethi » :

L'homme de ma vie, mon exemple éternel, mon soutien moral et source de joie et de bonheur, celui qui s'est toujours sacrifié pour me voir réussir, que dieu te garde dans son vaste paradis, j'avoue que si je suis devenue quelque chose actuellement c'est grâce à tes efforts, à tes conseils et à ta surveillance. Merci et j'espère que vous trouvez dans ce travail l'expression de ma gratitude et mon respect.

Ma très chère mère « Bentchikou Sanaa » :

Affable, honorable, aimable : Tu représentes pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi. Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études. Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que tu mérites pour tous les sacrifices que tu n'as cessé de me donner depuis ma naissance, durant mon enfance et même à l'âge adulte. Je te dédie ce travail en témoignage de mon profond amour. Puisse Dieu, le tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur.

A Mon Mari « Otsmane Karim » :

Quand je t'ai connu, j'ai trouvé l'homme de ma vie et la lumière de mon chemin. Ma vie à tes côtés est remplie de belles surprises. Tes sacrifices, ton soutien moral et matériel, ta gentillesse sans égal, ton profond attachement m'ont permis de réussir mes études. Que dieu réunisse nos chemins pour un long commun serein et que ce travail soit témoignage de ma reconnaissance et de mon amour sincère et fidèle.

A ma chère belle-mère « Ben guettat Samia » :

Vous m'avez accueilli à bras ouverts dans votre famille. En témoignage de l'attachement, de l'amour et de l'affection que je porte pour vous. Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de santé et de réussite.

A mon frère « Raouf », mes beaux-frères « Amine et Benali » :

Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de santé et de réussite.

A mes Sœurs « Nadia, Nassima et Sihem » :

En témoignage de l'attachement, de l'amour et de l'affection que je porte pour vous, Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de santé et de réussite.

A mes collègues « Meriem, Ihcene, Radjaa, Ahlem, et Mounia » :

En témoignage de l'amitié qui nous uni et des souvenirs de tous les moments que nous avons passé ensemble, je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.

Boukendakdji Faiza

A mes très chers parents

Quelques soient mes expressions en ce moment, aucun mot ne saurait exprimer l'estime, le respect et le profond amour que je vous porte.

Vous êtes le modèle de la sincérité, d'intégrité et de dévouements. Vos prières et vos immenses sacrifices m'ont toujours poussé à donner le meilleur de moi-même. Puisse Dieu tout puissant, vous prêter longue vie afin que je puisse vous combler à mon tour.

Que ce travail soit pour vous le gage de ma profonde reconnaissance et de ma tendre affection.

A ma chère grand-mère

Que ce modeste travail, soit l'expression des vœux que vous n'avez cessé de formuler dans vos prières. Que Dieu vous préserve santé et longue vie.

A ma très chère sœur Rofaida

En témoignage de l'attachement, de l'amour et de l'affection que je porte pour toi.

Je te dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, santé et de réussite

A mes très chers frères ; ABD el Fetah et Aymen

Je vous souhaite un avenir plein de joie, de bonheur, de Réussite et de sérénité.

Je vous exprime à travers ce travail mes sentiments de Fraternité et d'amour.

A toutes mes amies ; Ihcene, Faiza, Radjaa, Soumia, Asmaa

Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer mon affection et mes pensées, vous êtes pour moi des sœurs et des amies sur qui je peux compter.

En témoignage de l'amitié qui nous uni et des souvenirs de tous les moments que nous avons passé ensemble, je vous dédie Ce travail et je vous souhaite une vie pleine de santé et de Bonheur.

A tous mes enseignants, tout au long de mes études

A tous ceux ou celles qui me sont chers et que j'ai omis involontairement de citer

Chaa Meriem

A mes très chers parents

Nulle dédicace ne peut exprimer mes sincères sentiments, l'estime, le dévouement et le respect que j'ai toujours eu pour vous.

Je vous remercie énormément mes très chers parents pour votre encouragement, votre accompagnement et votre soutien non seulement dans mes études mais tout au long de ma vie.

Sans votre éducation, votre amour, vos conseils et tous les sacrifices que vous avez faits pour moi, je n'en serais pas là aujourd'hui. Je vous dois tout ce que je suis et j'espère que vous êtes fiers de moi.

Je vous aime beaucoup. Puisse Dieu, le tous puissant, vous accorder santé, bonheur et longue vie.

A mes chères sœurs : « Khadidja et Maroua »

Je vous remercie pour votre amour, votre aide et votre compréhension tout au long de ces années d'études.

Que dieu vous protège et consolide les liens sacrés qui nous unissent.

A mes très chers frères : « Abd Ellatif, Billal et Abd Errahmane »

Vous êtes toujours mes petits, je vous aime beaucoup.

Je vous dédie ce modeste travail et j'espère que vous réaliserez mieux que ça dans les futures années.

Je vous souhaite une longue vie pleine de réussite, de santé et de bonheur.

A mes chères amies : « Meriem, Faiza, Radjaa »

En témoignage de l'amitié qui nous uni et les bons moments que nous avons passé ensemble, je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleine de santé, de bonheur et de réussite.

Je dédie cette thèse à une personne que je l'aime toujours et que toutes les pages du monde ne suffisent pour la remercier d'être dans ma vie.

A tous mes professeurs qui m'ont enseigné.

A tous ceux ou celles qui me sont chers et que j'ai omis involontairement de citer.

Chikhi Ihcene

Je dédie ce modeste travail à :

A mes Chers parents Ali et Ghour

Aucun hommage ne pourrait être à la hauteur de l'amour dont ils ne cessent de me combler. Que dieu leur procure une bonne santé et une longue vie.

*A mes Frères et ma sœur Azeddine, Ichrak, Ahmed Al-Hadi et Hacene
Louai*

A qui je souhaite le bonheur, la réussite et tout ce qui est bon.

A mon joyeux trinôme Asmaa et Hadjer et à tous les gens que j'aime et qui m'aiment Aicha, Ouafaa, mes grand-mères, mes tantes, mes oncles, mes cousins et mes cousines...

A qui je souhaite le bonheur et la réussite.

A mes Amies et mes chères quadrinômes Meriem, Ihcene et Faiza

A qui je souhaite un avenir radieux plein de réussite.

A L.A. qui m'a redonné l'espoir.

A mes enseignants qui m'ont fait un exemple à suivre.

A l'équipe du Centre Culturel Universitaire

A qui je souhaite une bonne continuation.

A tous ceux qui me sont chers.

Radjaa Bouhamidi

Sommaire

Introduction	2
Chapitre I :	
1. Notions de base	3
1.1. Définition du cancer	4
1.2. Caractéristiques des tissus cancéreux	4
1.3. Classification des cancers	7
1.4. Traitements anticancéreux	9
1.4.1. La chirurgie	9
1.4.2. La radiothérapie	10
1.4.3. Les traitements médicamenteux	11
Chapitre II :	
2. Traitements médicamenteux anticancéreux	12
2.1. La chimiothérapie	13
2.1.1. Définition	13
2.1.2. Indications	13
2.1.3. Principes de la chimiothérapie	14
2.1.4. Les molécules cytotoxiques et cytostatiques de la chimiothérapie et leur mode d'action	14
2.1.5. Le déroulement de la chimiothérapie	16
2.2. Les bisphosphonates	18
2.2.1. Définition et structure du bisphosphonate	18
2.2.2. Indications des bisphosphonates	19
2.2.3. Mode d'action	19
2.2.3.1. Les effets biologiques	19
2.2.3.1.1. Inhibition de la résorption osseuse	19
2.2.3.1.2. Inhibition de la calcification dans les tissus mous	20
2.2.3.2. Les propriétés	20
2.2.3.2.1. Propriété antiangiogénique	20
2.2.3.2.2. Propriété anti-tumorale	21
2.2.3.2.3. Propriété anti-inflammatoire	21
2.2.4. Les différentes molécules de bisphosphonates et leurs indications	21
2.3. L'hormonothérapie	23
2.3.1. Définition	23
2.3.2. Indications	23
2.3.3. Mode d'action	23
2.3.4. Les différents médicaments de l'hormonothérapie	24
2.3.4.1. Les anti-œstrogènes	24
2.3.4.2. Les anti-aromatases (ou inhibiteurs de l'aromatase)	24

2.3.4.3. Les agonistes (ou analogues) de la LH-RH	24
2.4. Thérapie ciblée	25
2.4.1. Historique	25
2.4.2. Définition	25
2.4.3. Indications	25
2.4.4. Les molécules utilisées et leurs modes d'action	26
2.4.4.1. Classification pharmacologique	26
2.4.4.2. Classification par cibles	27
2.4.4.2.1. La voie de l'épidermal growth factor receptor (EGFR)	27
2.4.4.2.2. La voie de vascular endothelial growth factor (VEGF)	29
2.4.5. Déroulement de la thérapie ciblée	34
2.5. L'immunothérapie	36
2.5.1. Définition	36
2.5.2. Immunité anti tumorale	36
2.5.3. Indications	38
2.5.4. Les types de l'immunothérapie et leurs modes d'action	38
2.5.5. L'immunothérapie passive	38
2.5.5.1. Non spécifique	38
2.5.5.2. Spécifique	39
2.5.6. L'immunothérapie active ou vaccinale	40
Chapitre III :	
3. Conséquences des traitements anticancéreux	41
3.1. Complications au niveau de la cavité buccale et leur prise en charge	42
3.1.1. Les conséquences au niveau des muqueuses buccales	42
3.1.1.1. Les mucites buccales	42
3.1.1.1.1. Définition	42
3.1.1.1.2. Epidémiologie	42
3.1.1.1.3. Physiopathologie	42
3.1.1.1.4. Signes cliniques et évaluation de la sévérité de la mucite	44
3.1.1.1.5. Facteurs de risques	47
3.1.1.1.6. Les conséquences de la mucites	48
3.1.1.1.7. Prise en charge de la mucite buccale	49
3.1.1.2. La xérostomie	53
3.1.1.2.1. Définition	53
3.1.1.2.2. Etiopathogénie	53
3.1.1.2.3. Les conséquences	53
3.1.1.2.4. Traitements de la xérostomie	54
3.1.1.2.4.1. Conseils et prévention	54
3.1.1.2.4.2. Les traitements	54
3.1.1.3. Dysgueusie	54
3.1.1.3.1. Définition	54

3.1.1.3.2. Etiopathogénie	55
3.1.1.3.3. Le traitement	55
3.1.2. Conséquences au niveau du tissu osseux (ostéochimionécrose)	56
3.1.2.1. Définition	56
3.1.2.2. Physiopathologies	56
3.1.2.3. Localisations : « Pourquoi les maxillaires ? »	57
3.1.2.4. Facteurs de risques	57
3.1.2.4.1. Facteurs liés au traitement BPs	57
3.1.2.4.1.1. Nature et puissance de la molécule BPs	57
3.1.2.4.1.2. Voie d'administration du Bps	58
3.1.2.4.1.3. Durée de traitement	58
3.1.2.4.2. Facteurs liés au patient	58
3.1.2.4.2.1. Facteurs systémiques associés	58
3.1.2.4.2.2. Facteurs locaux	58
3.1.2.5. Aspects cliniques et radiologiques	59
3.1.2.5.1. Aspects cliniques	59
3.1.2.5.2. Aspects radiologiques	62
3.1.2.6. Classification	63
3.1.2.7. Diagnostics différentiels	64
3.1.2.8. Traitement de l'ostéonécrose avérée	64
3.1.2.8.1. Approche conservatrice et chirurgicale	64
3.1.2.8.2. Chirurgie radicale	65
3.1.2.8.3. Traitements adjuvants	65
3.2. Complications générales des traitements médicamenteux anticancéreux en relation avec la pratique bucco-dentaire	67
3.2.1. Les conséquences hématologiques : hématotoxicité	67
3.2.1.1. La leuconéutropénie	68
3.2.1.2. Lymphopénie	69
3.2.1.3. Thrombopénie	69
3.2.1.4. L'anémie.....	70
3.2.2. Les conséquences cardiovasculaires : (HTA)	71
3.2.3. Toxicité rénale	71

Chapitre IV :

4. La prise en charge odonto-stomatologique des patients sous traitement médicamenteux anticancéreux	73
4.1. La prise en charge des patients sous chimiothérapie	74
4.1.1. La prise en charge du patient avant une chimiothérapie	74
4.1.1.1. Bilan bucco-dentaire pré-chimiothérapie	74

4.1.1.2. Mise en état bucco-dentaire avant chimiothérapie	75
4.1.2. La prise en charge pendant la chimiothérapie	78
4.1.2.1. Conseils d'hygiène bucco-dentaire et précautions particulières	78
4.1.2.2. Précautions à prendre lors des soins bucco-dentaires	78
4.1.2.2.1. Préalable : connaître le statut hématologique du patient	78
4.1.2.2.2. Actes non ou peu invasifs	79
4.1.2.2.3. Actes invasifs	79
4.1.2.2.4. Cas particulier de l'urgence dentaire lors de l'aplasie médullaire	84
4.1.2.3. Précautions vis-à-vis des prescriptions courantes en odontologie	85
4.1.3. La prise en charge du patient après une chimiothérapie	85
4.2. La prise en charge odontologique des patients traités par bisphosphonates	86
4.2.1. Patients candidats à un traitement par bisphosphonate	86
4.2.2. Patients traités par bisphosphonates sans évidence d'ostéonécrose	87
4.2.3. Suivi des patients après le traitement par bisphosphonates	89
4.3. La prise en charge odontologique des patients traités par hormonothérapie	90
4.4. La prise en charge odontologique des patients traités par thérapies ciblées	90
4.4.1. La prise en charge des patients avant la mise en place d'un traitement par thérapie ciblée	90
4.4.2. La prise en charge des patients traités par une thérapie ciblée	91
4.4.2.1. Précautions lors de soins non chirurgicaux	91
4.4.2.2. Précautions lors de soins chirurgicaux	91
4.4.2.3. Précautions vis-à-vis de l'implantologie	93
4.5. La prise en charge des patients sous immunothérapie	93
5. Cas cliniques	95
6. Conclusion	111
7. Illustrations	113
8. Glossaire	117
9. Références bibliographiques	119

GLOSSAIRE

GLOSSAIRE:

- **AC** : Anti-Corps
- **AFSSAPS** : l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
- **AINS** : les anti-inflammatoires non stéroïdiens
- **AMM** : Autorisation de Mise sur le Marché.
- **ANSM** : agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
- **BPs** : les bisphosphonates
- **BCR-ABL** : Break Point Cluster Région-ABL (abelson)
- **BFGF** : Basic Fibroblastes Growth Factor
- **CTC** : Common Toxicity Criteria
- **CSH** : Cellule Souche Hématopoïétique
- **EGFR** : Epidermal Growth Factor Récepteur
- **EHO** : Enseignement à l'Hygiène Orale
- **EPO** : Erythropoïétine
- **EVA** : Échelle visuelle analogique
- **FIBD** : Foyer Infectieux Bucco-dentaire
- **GIST** : Tumeur stromale Gastro-intestinale
- **HER** : Human Epidermol growth factor Receptor
- **HIF** : Hypoxia-Inducible Factor
- **HE** : Helium
- **HTA** : Hypertension Artérielle
- **INCa** : Institut Nationale du Cancer
- **IV** : Intra-Veineuse
- **ITK** : Inhibiter de Tyrosine Kinase
- **Ig** : Immunoglobuline
- **LIPOE** : Les lésions inflammatoires péri radiculaires d'origine endodontique
- **LMC** : Leucémie Myéloïde Chronique
- **LLLT** : Low Level Laser Therapy
- **LH-RH** : Luteinizing hormon Releasing hormon : l'hormone de libération des gonadotrophines hypophysaire
- **MBCB** : Médecine Buccale Chirurgie Buccale.
- **OCN** : Ostéochimionécrose.
- **ORL** : Oto-rhino-laryngologie

- **OMS** : Organisation Mondiale de la Santé
- **OH** : groupe hydroxyde
- **ONM** : l'ostéonécrose des maxillaires.
- **ONMTMs** : ostéonécrose des maxillaires associée aux traitements médicamenteux
- **OPT** : Orthopantomogramme.
- **PNN** : polynucléaire neutrophile
- **PLGF** : Placental growth factor
- **ROS** : Reactive Oxygène Species
- **SAPHO** : Synovite Acné Pustulose Palmo-Plantaire
- **SFCO** : Société Française de Chirurgie Orale
- **TNF** : Tumor Necrosis Factor : Facteur de Nécrose tumorale
- **TGF α** : Transforming Growth Factor alpha
- **TNM** : Tumor-Node-Metastasis
- **UICC** : Union international contre le cancer

**La prise en charge des patients sous
chimiothérapie en odontostomatologie**

Introduction

Introduction : [1, 2, 3, 4]

Actuellement, l'augmentation de nouveaux cas de cancers, amène de plus en plus les chirurgiens-dentistes à prendre en charge des patients sous traitements anticancéreux, ceux-ci étant en outre en constante évolution.

La chimiothérapie est utilisée pour traiter des cancers depuis les années 1940. Elle s'est beaucoup développée à partir de 1970, grâce à la découverte de nouveaux médicaments. **(1)**

Le terme de « chimiothérapie » désigne en théorie l'ensemble des traitements utilisant une molécule chimique administrée à visée thérapeutique (chimiothérapie antibactérienne = antibiothérapie, chimiothérapie cytotoxique anticancéreuse, chimiothérapie anti productive en psychiatrie, etc.). Par assimilation, dans le langage courant, le terme de chimiothérapie fait généralement référence à la chimiothérapie anticancéreuse. **(2)**

Depuis environ vingt-ans le traitement médicamenteux des cancers a fait de grands progrès. Le domaine des thérapies antihormonales et des immunothérapies s'est développé. En parallèle de nouvelles formes de thérapies, dites ciblées, sont apparues, qui visent spécifiquement les mécanismes de la cancérisation et de la dissémination des cellules. En s'attaquant de manière spécifique aux cellules malades, elles sont à la fois plus efficaces contre le cancer et moins nocives pour l'organisme. **(3)**

La plupart des gens connaissent les effets indésirables les plus fréquents du traitement médicamenteux anticancéreux comme la nausée et la chute des cheveux. Toutefois, peu de gens savent que des patients sous un traitement médicamenteux anticancéreux souffrent de complications bucco-dentaires.

L'odontologiste a un rôle privilégié et essentiel dans la prise en charge des séquelles induites par les thérapeutiques anticancéreuses. Certains confrères refusent purement et simplement de soigner ces patients qui les inquiètent, alors que d'autres, au contraire, proposent des plans de traitement dentaires trop lourds et trop agressifs incompatibles avec les traitements reçus.

L'amélioration des résultats thérapeutiques, la qualité de la guérison, ainsi que le suivi du malade incombe aussi au chirurgien-dentiste. **(4)**

Notions de base

1. Notions de base :

1.1. Définition du cancer : [5]

La tumeur cancéreuse ou cancer est le terme générique qui désigne toutes les tumeurs malignes qu'elles soient d'origine épithéliale ou conjonctive.

On peut la définir comme la prolifération indéfinie d'une ou plusieurs lignées cellulaires appelées « clone ». Ces clones, échappant aux mécanismes habituels de régulation, envahissent et détruisent les tissus normaux. (5)

1.2. Caractéristiques des tissus cancéreux : [5, 6, 7, 8, 9]

- **La fertilité** : le tissu cancéreux est dit fertile car il est le siège de nombreuses mitoses. Ces divisions cellulaires sont anormales car elles donnent naissance à des cellules filles monstrueuses.
- **L'autonomie de croissance** : le tissu cancéreux n'obéit pas aux incitations ou aux freins biologiques normaux, sa fertilité est autonome et incontrôlée. (5)
- **L'anaplasie** est le phénomène par lequel les cellules d'un tissu donné perdent à la fois leurs caractéristiques morphologiques (elles prennent une forme et/ou une taille anormale) et leurs capacités fonctionnelles (elles ne peuvent plus remplir correctement leur rôle). Pour autant, ces cellules ne reviennent pas à l'état de cellules souches. Plus l'anaplasie est importante, plus la tumeur est jugée maligne et donc le pronostic mauvais. (6)
- **Le pouvoir invasif local** : les tumeurs malignes développent des prolongements invasifs qui infiltrent et détruisent les tissus sains environnants de proche en proche. Contrairement aux tumeurs bénignes qui sont expansives et refoulantes. (5)
- **Le pouvoir d'angiogénèse** : L'angiogénèse désigne un ensemble de processus conduisant à la formation de nouveaux vaisseaux sanguins à partir d'un réseau vasculaire préexistant. Ce phénomène est exploité par les tumeurs pour drainer vers elles l'oxygène et les nutriments nécessaires à leur croissance. Il constitue en cela une étape clé du développement de nombreux cancers et une cible d'intérêt pour la mise au point de traitements. (7)
 - ✓ Au stade précoce du développement tumoral, c'est-à-dire quand la taille de la tumeur ne dépasse pas 2mm, la vascularisation physiologique suffit à alimenter la tumeur par diffusion passive, aucun nouveau vaisseau ne se forme. Il s'agit de la phase dormante avasculaire.

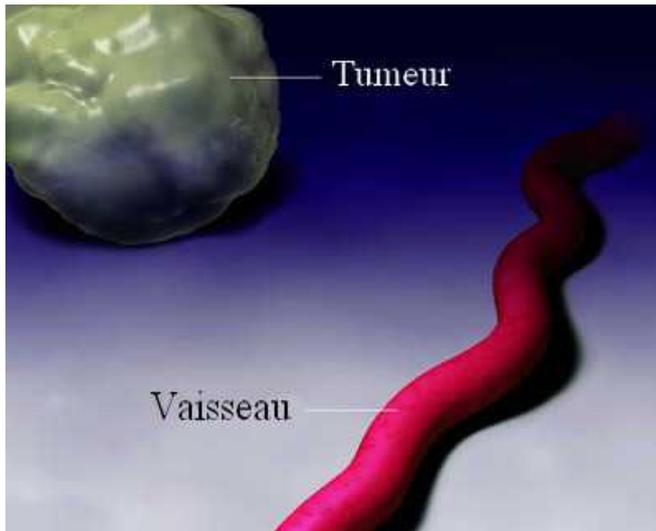


Fig.1: Phase dormante. (8)

- ✓ Puis, au-delà de 2 mm, la tumeur a des besoins qui augmentent pour se développer et les vaisseaux existants ne suffisent plus. Sous l'effet de divers stimuli, dont probablement l'hypoxie cellulaire, l'équilibre entre facteurs pro-angiogéniques (vascular endothelial growth factor [VEGF] et basic fibroblast growth factor [bFGF] principalement) et anti-angiogéniques (angiostatine, endostatine et thrombospondine) est rompu en faveur des facteurs pro-angiogéniques. Ainsi, se déclenche le « Switch angiogénique » au cours duquel la tumeur acquiert un phénotype angiogénique. **(8)**

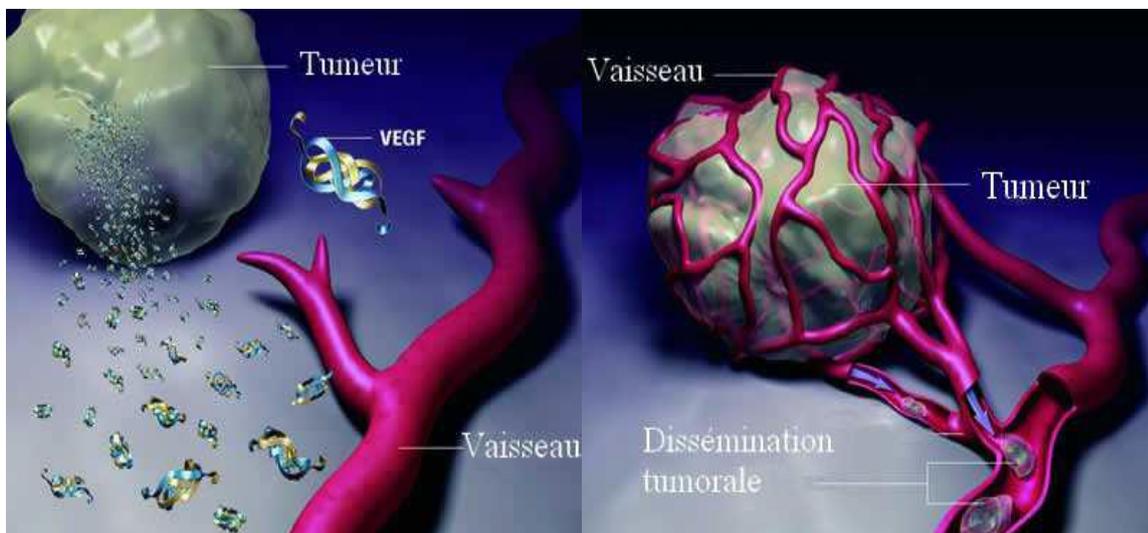


Fig.2: Switch angiogénique. (8) Fig.3: Phase vasculaire. (8)

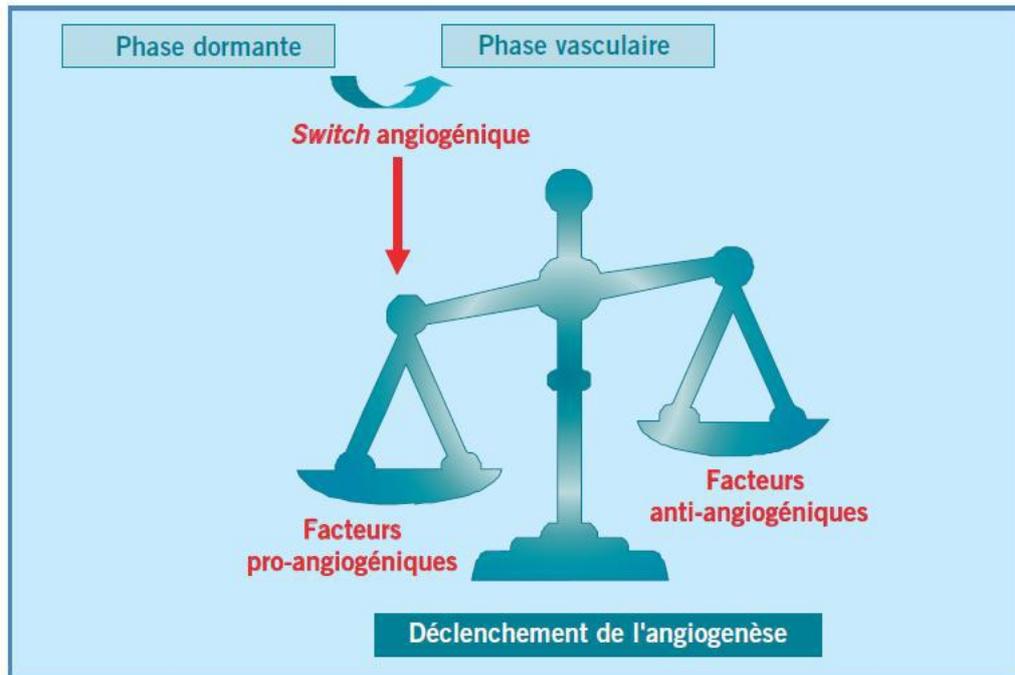


Fig.4 : Rupture de l'équilibre antiangiogénique. (8)

- **Le pouvoir d'essaimage à distance = les métastases** sont des foyers cancéreux secondaires, développés à distance de la tumeur primitive, et dont la croissance est autonome, indépendante de celle de la tumeur primitive.

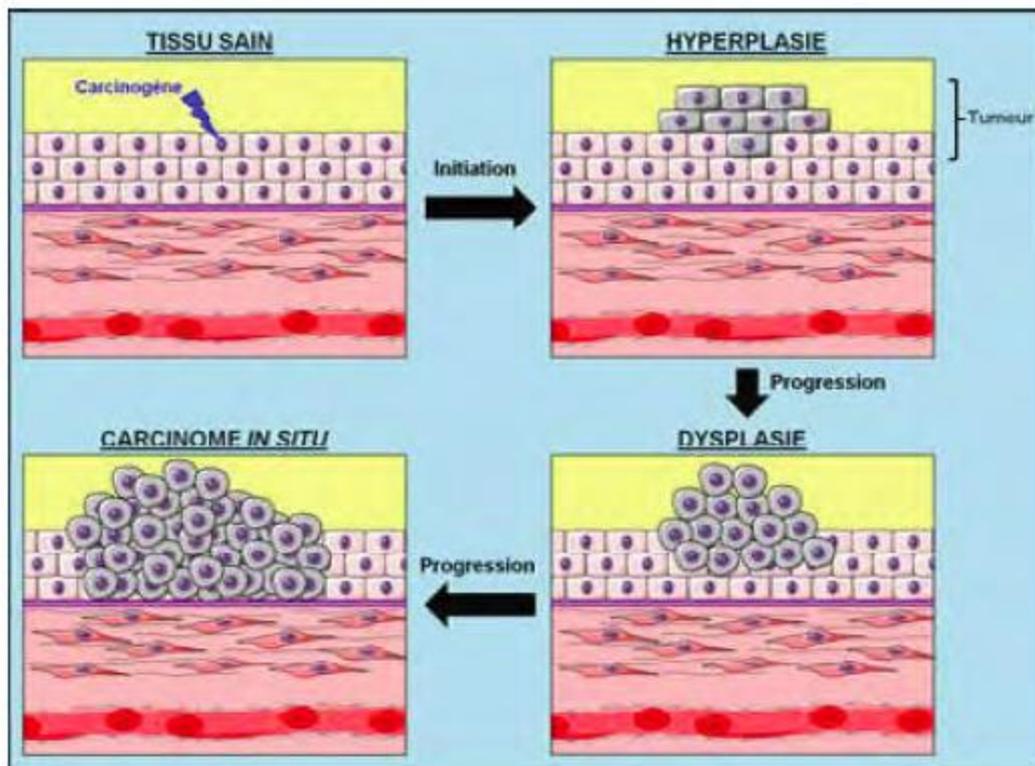
La migration de cellules tumorales à distance du foyer primitif peut se faire par plusieurs voies, dont l'importance relative dépend beaucoup du type tumoral. Les principales voies sont lymphatiques et sanguines, mais il peut également exister une diffusion par des cavités naturelles de l'organisme (séreuses, bronches, voies urinaires, canaux biliaires, canal rachidien...).

Que ce soit par voie sanguine ou lymphatique, les cellules cancéreuses qui quittent le foyer tumoral initial doivent franchir des étapes successives : chaque étape représente un obstacle que seul un petit nombre de cellules cancéreuses ayant réussi à s'adapter à un nouvel environnement réussiront à franchir.

Ces différentes étapes sont:

- Le détachement cellulaire et l'invasion de la matrice extracellulaire ;
- L'intravasation : passage dans la circulation ;
- Survie dans la circulation ;
- Extravasation ;
- Survie et prolifération dans un site étranger.(9)

A



B

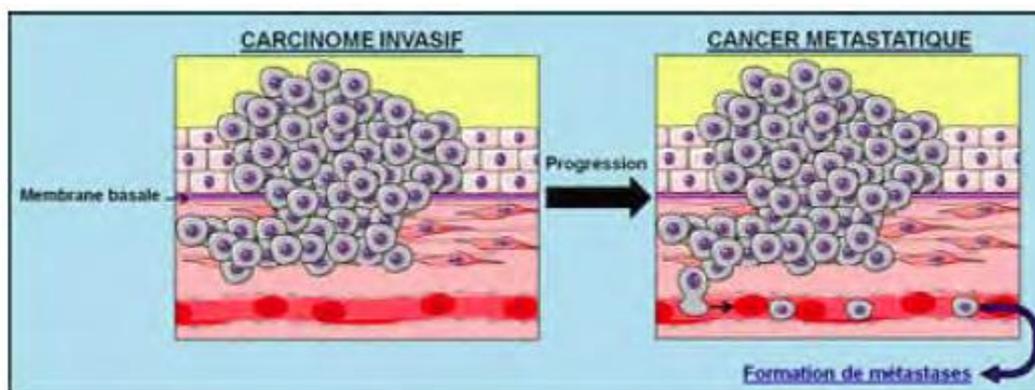


Fig.5 : Les différentes étapes de la cancérogénèse : A : Stades précancéreux.
B : Stades cancéreux.(9)

1.3. Classification des cancers : (10)

De nos jours toute découverte d'un probable cancer est décrit par une classification internationale qui a été mise en place il ya une trentaine d'année par l'union international contre le cancer (UICC). Cette classification appelée TNM (tumor-node-métastase) a été élaborée entre 1943 et 1952 par le Pr Pierre Denois (président de l'UICC de 1973-1978) de l'institut Gustave-Roussy.

Cette classification oriente sur le pronostic de la tumeur.

T=tumeur

- 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.
- Tx : la tumeur primitive ne peut pas être évaluée.

N=Ganglion :

-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.

-NX : l'envahissement des ganglions lymphatiques régionaux ne peut pas être évalué.

M=Métastase

- M0 : absence.
- M1 : présence.
- Mx : renseignements insuffisants pour classer les métastases à distance.

1.4. Traitements anticancéreux: (11, 12, 13, 8)

Le but du traitement d'un cancer est d'obtenir la guérison. Si la guérison n'est pas possible, le traitement cherche à arrêter l'évolution le plus longtemps possible pour permettre au malade de mener une vie aussi proche de la normale que possible en atténuant les symptômes de la maladie. **(11)**

On distingue trois grandes disciplines utilisées seul ou en association :

- La chirurgie
- La radiothérapie
- Les traitements médicamenteux.

1.4.1. La chirurgie :

Les cancers sont fréquemment traités par la chirurgie. Elle impose souvent d'enlever non seulement la tumeur ou l'organe atteint, mais aussi une marge de tissus sains autour de la tumeur et les ganglions voisins. Cette exérèse large, destinée à ne laisser localement aucune cellule cancéreuse, est la condition essentielle de la guérison.

Les différentes modalités de chirurgie des cancers :

- **La chirurgie diagnostique** : elle consiste à prélever tout ou partie de la tumeur pour en effectuer le diagnostic précis par un examen au microscope et pour évaluer son potentiel évolutif.
- **La chirurgie à visée curative** : elle enlève la tumeur seule ou l'organe qui la contient, et permet de vérifier l'absence d'extension tumorale en bordure de la tumeur (marge de sécurité).
- **La chirurgie d'exérèse ganglionnaire** : elle pratique une ablation des ganglions lymphatiques (curage ganglionnaire) qui drainent le territoire de la tumeur et dont l'examen histologique permet de déterminer l'extension régionale éventuelle de la tumeur.
- **La chirurgie de réduction tumorale**: l'ablation totale de la tumeur n'étant pas possible, elle permet de pratiquer une réduction du volume tumoral pour une meilleure action secondaire de la radiothérapie ou de la chimiothérapie.
- **La chirurgie des métastases** : Il est possible d'enlever les métastases lorsque la tumeur primitive est sous contrôle c'est-à-dire que les traitements préalables ont permis de ralentir son évolution. Le nombre des métastases doit être très limité, elles doivent être accessibles et surtout leur exérèse doit apporter un bénéfice au patient en terme de survie voire de guérison.
- **La chirurgie réparatrice ou reconstructrice**: qui prend de plus en plus d'importance en cancérologie. la chirurgie réparatrice n'est pas seulement bénéfique par la restauration des formes et des fonctions qui améliore la qualité de la vie, mais elle permet également des exérèses plus larges et plus facilement acceptées du fait de la certitude d'une réparation de bonne qualité. **(12)**

1.4.2. La radiothérapie :

La radiothérapie est un traitement locorégional des cancers. Elle consiste à utiliser des rayonnements (on dit aussi rayons ou radiations) pour détruire les cellules cancéreuses en bloquant leur capacité à se multiplier. L'irradiation a pour but de détruire les cellules cancéreuses tout en préservant le mieux possible les tissus sains et les organes avoisinants.

On distingue la radiothérapie externe et la curiethérapie. Dans la **radiothérapie externe**, les rayons sont émis en faisceau par une machine située à proximité du patient, ils traversent la peau pour atteindre la tumeur. Dans la **curiethérapie**, des sources radioactives sont implantées directement à l'intérieur du corps de la personne malade. Il existe une troisième modalité de radiothérapie, la **radiothérapie métabolique**. Elle consiste à administrer, par voie orale (boisson ou capsule) ou par injection intraveineuse, une substance radioactive, qui se fixe préférentiellement sur les cellules cancéreuses pour les détruire.

Une radiothérapie est proposée en fonction du type de cancer, de son stade d'évolution et de l'état général du patient. Elle peut être utilisée dans deux buts majeurs :

1- y guérir un cancer en visant à détruire la totalité des cellules cancéreuses. On parle de radiothérapie curative.

2- y freiner l'évolution d'une tumeur, en traitant des symptômes (soulager la douleur ou consolider des lésions osseuses par exemple). On parle alors de radiothérapie palliative ou de radiothérapie symptomatique.

La radiothérapie peut être utilisée seule (radiothérapie exclusive), ou souvent en association avec une chirurgie ou un traitement médicamenteux (chimiothérapie, hormonothérapie ou thérapie ciblée).

- Lorsqu'elle est réalisée avant la chirurgie, on parle de radiothérapie néoadjuvante ou préopératoire : elle a pour but de diminuer la taille de la tumeur, faciliter l'intervention et/ou minimiser le risque que le cancer revienne au même endroit (risque de récurrence locale du cancer).
- Lorsqu'elle est réalisée après la chirurgie, on parle de radiothérapie adjuvante ou postopératoire : elle complète la chirurgie en détruisant les éventuelles cellules cancéreuses restantes dans le but de diminuer le risque de récurrence locale.
- Elle peut aussi être réalisée au cours d'une intervention chirurgicale. On parle alors de radiothérapie per opératoire : elle a pour but d'exposer directement la tumeur résiduelle ou la zone où se trouvait la tumeur à une dose unique élevée de rayons, ce qui réduit l'irradiation des tissus sains. **(13)**

1.4.3. Les traitements médicamenteux :

La chirurgie et l'irradiation sont efficaces en tant que traitement local et traitement locorégional. La chimiothérapie, l'hormonothérapie, l'immunothérapie et les traitements ciblés permettent de s'attaquer aux cellules disséminées dans l'organisme, ou de réduire le volume de la tumeur primitive. Ainsi, ces méthodes sont indispensables dans le cas de tumeurs d'emblée disséminées dans l'organisme, mais aussi afin de réduire le risque de rechute après un traitement locorégional. **(8)**

Traitements médicamenteux anticancéreux

2. Traitements médicamenteux anticancéreux :

2.1. La chimiothérapie : (14, 15, 16, 17, 18, 19, 20)

Plus du tiers des personnes atteintes de cancer peuvent maintenant bénéficier d'une rémission complète et d'une guérison éventuelle de leur maladie grâce à la chimiothérapie.

2.1.1. Définition : (14)

Il s'agit d'un traitement systémique qui agit dans tout l'organisme. Elle correspond aux médicaments cytotoxiques ou cytostatiques. La chimiothérapie détruit les cellules cancéreuses ou diminue leur activité en agissant sur les mécanismes de la division cellulaire.

2.1.2. Indications: (15)

La chimiothérapie peut être utilisée à la phase métastatique ou à la phase localisée de la maladie cancéreuse.

a) À la phase localisée de la maladie, la chimiothérapie peut être délivrée :

- soit avant le traitement local à visée curative : il s'agit d'une **chimiothérapie première** ou **néoadjuvante**, dont le but est également de détruire les micro-métastases, mais aussi de faciliter le traitement local, en réduisant par exemple l'importance de l'acte chirurgical (*cancers du sein*).
- soit après le traitement local à visée curative (chirurgical et/ou radiothérapeutique) : il s'agit d'une chimiothérapie dite **adjuvante** dont le but est de détruire les micro-métastases présentes dès le diagnostic, et donc d'augmenter la survie globale des patients (cancers du sein ou du colon) en diminuant leur risque de récurrence par destruction de la maladie micro-métastatique.

b) En phase métastatique, l'utilisation d'un traitement médical pour traiter une maladie générale apparaît logique :

- la plupart des indications en phase métastatique ont donc un objectif palliatif d'allongement de la survie (cancers du sein ou de l'ovaire) et/ou de réduction des symptômes (cancers bronchiques, du pancréas ou de la prostate).

- un objectif curatif (guérison des patients) ne peut être obtenu que dans environ 5% des cas : il concerne principalement certaines hémopathies et les tumeurs germinales.

2.1.3. principes de la chimiothérapie : (15, 16, 17)

La chimiothérapie vise à éliminer les cellules cancéreuses quel que soit l'endroit où elles se trouvent dans le corps, soit en les détruisant directement, soit en les empêchant de se multiplier.(16)

Les drogues antinéoplasiques sont administrées sous formes de protocoles associant plusieurs substances : on parle de poly chimiothérapie. Elle a pour but de majorer l'activité anti néoplasique et d'avoir un effet cytotoxique additif ou synergique.

Ces médicaments cytotoxiques ou cytostatiques agissent à la fois sur les cellules cancéreuses mais aussi sur les cellules saines ayant un renouvellement rapide (cellules hématopoïétiques, des cheveux, de la peau et des muqueuses). Les cellules tumorales restent plus sensibles à l'action toxique de ces molécules que les cellules normales. (17)

L'ensemble des constituants cellulaires peuvent être la cible des cytotoxiques :

- L'ADN est la principale cible, avec la création de ponts inter ou intra-brins sur la double hélice.
- Les protéines du cytoplasme, notamment la tubuline, peuvent être endommagées par les cytotoxiques, ce qui est à l'origine de perturbations de la structure de la cellule et des échanges énergétiques intracellulaires.
- Les mitochondries, les protéines membranaires sont également des cibles des cytotoxiques. (15)

2.1.4. les molécules cytotoxiques et cytostatiques de la chimiothérapie et leur mode d'action (18,19)

La plupart des substances de chimiothérapie, en ciblant les acides nucléiques (ADN, ARN) et les protéines, affectent la synthèse et la fonction de l'ADN ou la mitose.

Les principaux médicaments utilisés sont classés en plusieurs catégories :

- **Les agents alkylants et apparentés**, inhibent la réplication de l'ADN et induisent la mort cellulaire.
- **Les agents antimétabolites**, bloquent ou détournent une ou plusieurs voies de synthèse de l'ADN.
- **Les antibiotiques cytotoxiques**, inhibent la division cellulaire.
- **Les agents tubulo-affines et apparentés**, troublent la mitose en agissant sur le fuseau mitotique. (18)

Catégorie	Type	Molécules : DCI (Nom commercial)
Agents Alkylants	Moutarde à l'azote	Méchloréthamine (Mustargen→) Melphalan (Alkeran→, L-PAM→) Chlorambucil (Leukeran→) Cyclophosphamide (Cytosan→, Procytox→) Ifosfamide (Ifex→, Holoxan→) Estramustine (Emcyt→)
	Sulfonates d'alkyle	Busulfan (Myleran→ [oral], Busulfex→ [IV])
	Triazines	Dacarbazine (DTIC→) Témozolomide (Temodal→)
	Nitrosourées	Carmustine (BiCNU→, BCNU→) Lomustine (CeeNU→, CCNU→) Streptozocine (Zanosar→)
	Sels métalliques	Cisplatine (Platinol AQ→, Platinol→) Carboplatine (Paraplatin→, Paraplatin AQ→) Oxaliplatine (Eloxatin→)
	Dérivés des aziridines	Thiotépa (ThioTEPA→)
Antimétabolites	Antifoliques	Méthotrexate Raltitrexed (Tomudex→) Pemetrexed (Alimta→)
	Analogues de la Purine	Cladribine (Leustatin→) Fludarabine (Fludara→) Mercaptopurine (Purinethol→, 6-MP→) Thioguanine (Lanvis→, 6-TG→)
	Analogues de la Pyrimidine	Azactidine (Vidaza→) Capécitabine (Xeloda→) Cytarabine (Cytosar→, Ara-C→) 5-fluorouracil (Acrucil→, 5-FU→, Efudex→ [topique]) Gemcitabine (Gemzar→)
Produits naturels	Antibiotiques (anthracyclines)	Bléomycine (Blenoxane→) Dactinomycine (Cosmegen→,

	Actinomycin-D→ Daunorubicine (Cérubidine→, daunomycine→) Doxorubicine (Adriamycin→) Epirubicine (Pharmorubicin→) Idarubicine (Idamycin→) Mitomycine (Mutamycin→) Mitoxantrone (Novantrone→) Daunorubicine liposomale (DaunoXome→) Doxorubicine liposomale (Myocet→) Doxorubicine liposomale pégylée (Caelyx→)
Enzymes	Asparaginase (Kidrolase→)
Taxanes (stabilisateurs des microtubules)	Docétaxel (Taxotere→) Paclitaxel (Taxol→)
Alcaloïdes de la perveenche (antimitotiques)	Vinblastine (Velbe→) Vincristine (Oncovin→) Vinorelbine (Navelbine→) Vindésine (Eldesine→)
Inhibiteurs de la topoisomérase I	Irinotécane (Camptosar→) Topotécan (Hycamtin→)
Inhibiteurs de la topoisomérase II	Etoposide (Vepesid→, VP- 16→) Téniposide (Vumon→, VM- 26→)

Tableau 1 : Les différentes molécules de chimiothérapie. (19)**2.1.5. Le déroulement de la chimiothérapie :(20)**

Le déroulement de la chimiothérapie est soigneusement planifié par l'équipe médicale en fonction de la situation du patient.

Le médecin qui le prend en charge lui remet un calendrier qui détermine le lieu et les jours de traitement, ainsi que les noms des médicaments utilisés.

La durée totale du traitement est variable en fonction des médicaments utilisés et de l'objectif de la chimiothérapie. Il se déroule soit de façon continue, tous les jours pendant une période donnée, soit par cycles (2 jours tous les 15 jours par exemple).

Chaque période de traitement, appelée cure, est suivie d'une période de repos.

Avant chaque cure, un examen clinique et des examens hématologiques sont réalisés pour s'assurer que l'état de santé général permet de poursuivre le

traitement. En cas d'anomalies (baisse importante du taux de globules blancs par exemple), le traitement peut être remis à plus tard ou modifié.

Les médicaments sont généralement injectés dans une veine, par perfusion. Certains peuvent être donnés sous forme de comprimés : c'est ce qu'on appelle la chimiothérapie orale (la capécitabine et le tégaferur uracile sont des chimiothérapies orales).

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

Parfois, elle peut être réalisée à domicile. Un soignant vient alors chez le patient pour poser la perfusion et administrer les médicaments.

La chimiothérapie peut aussi être administrée grâce à une pompe ou un diffuseur, sorte de réservoir qui contient les médicaments. Reliés au cathéter et préprogrammés par l'équipe médicale, ces dispositifs diffusent automatiquement les médicaments selon le protocole prévu. Ils permettent de se déplacer et de poursuivre le traitement à domicile.

2.2. Les bisphosphonates : (21, 22, 23, 24)

Analogues des pyrophosphates, les premiers bisphosphonates apparaissent au XIX^{ème} siècle. Il s'agit de molécules synthétiques n'existant pas à l'état naturel, autrefois désignées, sous le nom de diphosphonates. Le premier bisphosphonate fut inventé en Allemagne en 1865. L'étidronate, premier bisphosphonate à connaître un usage thérapeutique chez l'Homme, fut synthétisé dès 1868. C'est à partir des années 60 que les bisphosphonates ont commencé à être utilisés dans le traitement de certaines pathologies du métabolisme osseux. (21)

2.2.1. Définition et structure du bisphosphonate : (22)

Les bisphosphonates sont des analogues synthétiques de pyrophosphate qui est un inhibiteur naturel de la résorption osseuse. C'est grâce à leur haute affinité pour les cristaux d'hydroxy-apatite que s'exerce leur action.

Les bisphosphonates sont caractérisés par une liaison phosphonate de type p-c-p ; leur conférant une grande affinité pour le tissu osseux et une résistance à l'hydrolyse enzymatique.

Les propriétés des bisphosphonates sont déterminées par deux radicaux R1 et R2 ; liés à l'atome de carbone centrale. Le radical R1 influence l'affinité de la molécule avec l'os. Celle-ci est augmentée si R1 est constitué d'un groupe hydroxyle (OH). Le radical R2 détermine la puissance de la molécule.

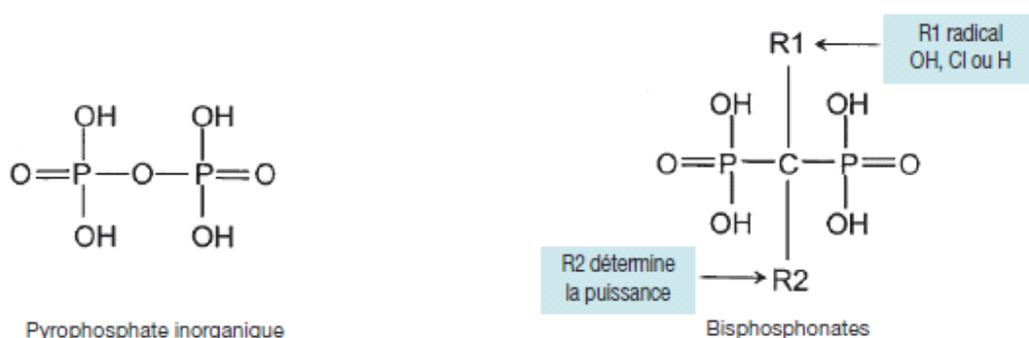


Fig.6 : Analogie structurelle entre le pyrophosphate inorganique et le bisphosphonate. (22)

En fonction de la nature de R2, les bisphosphonates sont classés par générations:

- Les bisphosphonates non aminés, de 1^{ère} génération, encore appelés bisphosphonates simples. Ils ne contiennent pas d'atome d'azote.
- Les bisphosphonates aminés de 2^{ème} et 3^{ème} générations appelés aminobisphosphonates, contenant un atome d'azote appartenant à une amine primaire, secondaire, tertiaire ou cyclique. (22)

2.2.2. Indications des bisphosphonates : (22)

Les bisphosphonates permettent de traiter diverses affections ostéolytiques bénignes ou malignes :

- les pathologies bénignes :

-Ostéoporoses (post-ménopausique, masculine ou cortico-induite), prévention des fractures, la maladie de Paget, dysplasie fibreuse des os, ostéogenèse imparfaite, nécrose aseptique de la hanche, syndrome SAPHO (Synovite Acné Pustulosepalmo-plantaire, Hyperostose et ostéite).

- Les bisphosphonates sont dans ces indications principalement administrées par voie orale mais peuvent l'être également par voie intraveineuse.

- les pathologies malignes :

-Myélomes multiples, Hypercalcémies malignes, Métastases osseuses et complications associées.

Dans ces indications, l'administration des bisphosphonates se fait par voie intraveineuse, à fortes doses et pour des durées prolongées. **(22)**

2.2.3. Mode d'action :

2.2.3.1. Les effets biologiques :

Les bisphosphonates ont deux effets biologiques fondamentaux : l'inhibition de la résorption osseuse et l'inhibition de la calcification dans les tissus mous.

2.2.3.1.1. Inhibition de la résorption osseuse : (22)

Les études in vitro et in vivo ont montré que l'inhibition de la résorption osseuse constitue le principal effet des Bps. Cet effet s'observe aussi bien chez les sujets sains que chez les sujets atteints d'une affection ostéolytique. Les BPs se fixent de façon sélective sur la structure cristalline de l'hydroxyapatite de la phase minérale du tissu osseux : ils sont absorbés par les ostéoclastes ce qui perturbe leur fonctionnement et induit leur apoptose. Les BPs ne sont pas métabolisés : environ la moitié de la dose se fixe sur l'os, l'autre moitié est éliminée par le rein, sans modification de leur structure.

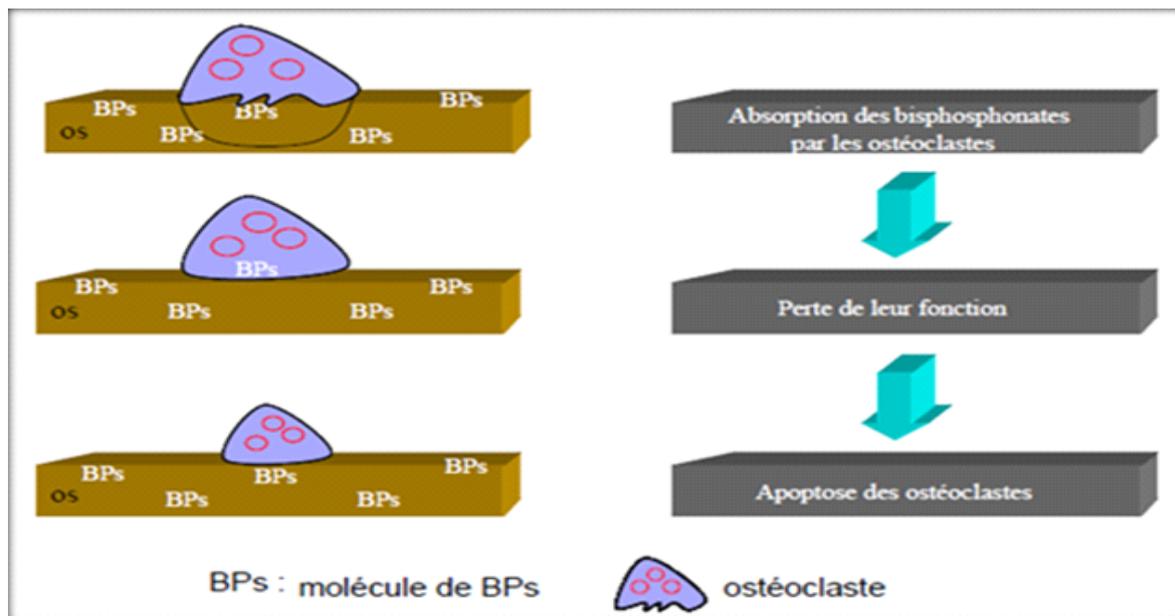


Fig.7 : Effets des BPs sur les ostéoclastes.(22)

2.2.3.1.2. Inhibition de la calcification dans les tissus mous :

Les Bps préviennent les calcifications ectopiques in vivo grâce à leur propriété régulatrice sur le métabolisme du calcium endogène (Fleisch, 1995). Plusieurs études expérimentales animales (Francis et coll., 1969 ; Fleisch et coll., 1970 ; Casey et coll., 1972) et humaines (Bassett et coll., 1969 ; Cram et coll., 1971 ; Russell et coll., 1972) ont prouvé l'efficacité des Bps, administrés per os ou par voie IV, dans la prévention des calcifications extra-osseuses non seulement par leur action sur le tissu osseux minéral mais aussi par leurs effets sur le cholestérol, l'élastine et le collagène des parois artérielles. Depuis trois décennies, les Bps ont prouvé leurs effets dans le traitement de certaines affections calcifiantes comme la myosite ossifiante et la calcinose. (22)

2.2.3.2. Les propriétés :

Les bisphosphonates présentent plusieurs propriétés. Ils ont une propriété antiangiogénique, anti-tumorale et anti-inflammatoire.

2.2.3.2.1. Propriété antiangiogénique :

L'angiogénèse correspond à la formation de nouveaux vaisseaux dans les processus de réparation ou de croissance. 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).

Le zolédronate et l'ibandronate auraient la capacité d'inhiber l'angiogénèse, processus nécessaire à la croissance tumorale et à la dissémination métastatique.

2.2.3.2.2. Propriété anti-tumorale :

Les bisphosphonates ont une action anti-tumorale propre. On les utilise en oncologie pour le traitement des tumeurs osseuses d'origine hématologique ou métastatique qui s'accompagnent d'une ostéolyse.

Les aminobisphosphonates auraient cette propriété anti-tumorale en diminuant l'adhésion des cellules tumorales à la matrice osseuse, en diminuant la prolifération des cellules tumorales et en augmentant l'apoptose de celles-ci.

2.2.3.2.3. Propriété anti-inflammatoire :

Certaines molécules de bisphosphonates possèderaient également des propriétés anti-inflammatoires en inhibant certaines cytokines. Les monocytes-macrophages ont une action régulatrice locale et systémique sur les processus inflammatoires, par l'intermédiaire des cytokines. Les macrophages, dont l'origine est commune aux ostéoclastes, sont donc aussi sensibles aux bisphosphonates, qui inhibent ces cytokines. D'où l'action anti-inflammatoire des bisphosphonates. Cependant cette propriété reste controversée car il semblerait qu'à forte dose, ils seraient également pro-inflammatoires. En effet l'administration de fortes doses d'aminobisphosphonates pourrait entraîner une augmentation de l'inflammation en stimulant localement la libération des cytokines pro inflammatoires. **(23)**

2.2.4. Les différentes molécules de bisphosphonates et leurs indications :

DCI	Nom commercial	Voies d'administration	Indications
BPs de 1ère génération			
Etidronate	Didronel®	orale	Ostéoporose Maladie de Paget Hypercalcémie
Tiludronate	Skélid®	Orale	Maladie de Paget
Clodronate	Clastoban® Lytos®	Orale / IV Orale	Onco-hématologie
BPs de 2ème génération			
Pamidronate	Arédia® Ostéпам®	IV	Onco-hématologie Maladie de Paget
Alendronate	Fosamax® Fosavance® Adrovanсe®	Orale	ostéoporose
BPs de 3ème génération			
Risédronate	Actonel®	Orale	Ostéoporose Maladie de Paget
Zolédronate	Zométa® Aclasta®	IV 1 injection/mois IV 1 injection/an	Onco-hématologie Ostéoporose Maladie de Paget
Ibandronate	Bonviva® Bondronat®	Orale / IV IV	Ostéoporose Onco-hématologie

Tableau 2: Voie d'administration et indication des bisphosphonates commercialisés. (24)

2.3. L'hormonothérapie:

De manière schématique, l'hormonothérapie a un effet inhibiteur de la prolifération tumorale, mode d'activité différent de la chimiothérapie qui tente de détruire les cellules tumorales. L'hormonothérapie en cancérologie concerne essentiellement deux pathologies : le cancer du sein et le cancer de la prostate. **(25)**

2.3.1. Définition: (26 ,27)

L'hormonothérapie est utilisée dans les cancers dits hormonaux dépendants pour lesquels une tumeur prolifère sous l'effet des hormones. C'est le cas pour certains cancers du sein, ou de la prostate qui peuvent exprimer des récepteurs à ces hormones.

Il existe différentes possibilités de bloquer l'effet des hormones sur leurs récepteurs tumoraux. De leur production à partir de l'axe hypothalamo- hypophysaire jusqu'à leur fixation au niveau des récepteurs, l'arsenal thérapeutique dispose de plusieurs molécules appartenant à des classes thérapeutiques différentes. L'hormonothérapie n'est pas un traitement curatif des cancers hormonaux dépendants, elle permet cependant de ralentir l'évolution de la maladie. **(26)**

Attention à ne pas confondre hormonothérapie et traitement hormonal de la ménopause : le mot hormonothérapie entraîne parfois une confusion : il peut donner à penser qu'il désigne un traitement à base d'hormones, ce qui n'est pas le cas. Il s'agit au contraire d'un traitement « antihormones ». **(27)**

2.3.2. Indications: (28)

L'hormonothérapie est indiquée comme:

- traitement adjuvant de la maladie résiduelle infra clinique, chez des patients à risque d'évolution métastatique secondaire ;
- traitement curatif de cancers évolués et métastatiques ;
- traitement préventif chez des patients à risque de cancer hormono-dépendant.

2.3.3. Mode d'action : (28)

Certaines cellules cancéreuses expriment des récepteurs hormonaux spécifiques et les hormones en se fixant à ces récepteurs engendrent des divisions cellulaires et donc une croissance tumorale.

L'hormonothérapie agit:

- **soit en bloquant la production et la sécrétion hormonale** :

- par des traitements non médicamenteux comme la chirurgie ou la radiothérapie (castration physique)
- par des traitements médicamenteux (castration chimique) : anti-aromatase et médicaments analogues agonistes de la LH-RH.

- **soit en bloquant l'action des hormones au niveau des récepteurs des cellules cancéreuses** : par des traitements médicamenteux systémiques : anti-androgènes pour les cancers de la prostate ; anti-œstrogènes pour les cancers du sein.

2.3.4. Les différents médicaments de l'hormonothérapie: (27)

Il existe trois principaux types de médicaments. On distingue les anti-œstrogènes, les anti-aromatases et les agonistes de la LH RH.

2.3.4.1. Les anti-œstrogènes:

Ce sont des médicaments qui empêchent l'action des œstrogènes. Ils ne suppriment pas leur sécrétion, mais ils prennent la place des œstrogènes au niveau des récepteurs présents à la surface des cellules et bloquent ainsi leurs effets de stimulation sur les cellules cancéreuses. Dans d'autres cas, ils abîment les récepteurs hormonaux pour générer le même effet. Ils peuvent être proposés à des femmes non ménopausées ou à des femmes ménopausées. Le plus connu des anti-œstrogènes est le tamoxifène.

2.3.4.2. Les anti-aromatases (ou inhibiteurs de l'aromatase):

Ce sont des médicaments qui entrent en compétition avec l'aromatase, une enzyme qui permet à l'organisme de continuer à produire des œstrogènes par transformation des androgènes après la ménopause.

2.3.4.3. Les agonistes (ou analogues) de la LH-RH:

Ce sont des médicaments qui suppriment la production des hormones féminines par les ovaires chez la femme non ménopausée.

Type d'hormonothérapie	Molécules DCI	Nom Commercial
Anti-œstrogènes	Tamoxifène	Nolvadex®, Tamoxifène ®
	Toremifen	Fareston®
	Fulvestrant	Faslodex ®
Anti-androgènes	Acétate de cyprotérone	Androcur ®
	Flutamide	Euléxine ®
	Bicalutamide	Casodex ®
	Nilutamide	Anandron ®
Anti-aromatases	Letrozole	Femara ®
	Anastrazol	Arimidex ®
	Exémestan	Aromasine ®
Analogues de la LH-RH	Goséréline	Zoladex ®
	Leuproréline	Enantone ®
	Triptoréline	Décapeptyl®
	Buséréline	Bigonist®

Tableau 3: Les différents médicaments de l'hormonothérapie. (28)

2.4. Thérapie ciblée :

De récentes découvertes ont mis au point de nouveaux médicaments dont la façon d'agir est différente de celle de la chimiothérapie : ils ne s'attaquent plus à l'ADN des cellules cancéreuses, mais ils freinent ou arrêtent leur développement.

On parle de traitements, de thérapeutiques ou encore de thérapies ciblées car ils visent une cible bien déterminée : les mécanismes grâce auxquels la tumeur se développe. **(29)**

2.4.1. Historique: (30)

La première thérapie ciblée a été autorisée en 2000 ; il s'agissait du trastuzumab (un anticorps ciblant le domaine extracellulaire du récepteur HER2) dans le traitement du cancer du sein métastatique HER2 positif en monothérapie chez des patients déjà prétraités par au moins deux protocoles de chimiothérapie pour leur maladie métastatique. L'imatinib (une petite molécule ciblant la partie intracellulaire du récepteur BCR-ABL) a été autorisé en 2001 chez des patients adultes et enfants atteints de LMC Ph+ (translocation BCR-ABL) en phase chronique après échec du traitement par l'interféron alpha, ou en phase accélérée ou en crise blastique. Depuis, le trastuzumab et l'imatinib sont proposés à des stades précoces et sont devenus des traitements de référence des maladies cancéreuses dans lesquels ils sont utilisés.

2.4.2. Définition : (31, 32)

Les thérapies ciblées sont des traitements sélectifs dirigés contre des cibles moléculaires (des récepteurs, des gènes ou des protéines qui se trouvent dans les cellules cancéreuses ou dans leur microenvironnement) qui jouent un rôle dans la transformation néoplasique et la prolifération tumorale. **(31)**

Une thérapie ciblée est capable de reconnaître spécifiquement ces cibles des cellules cancéreuses. Elle permet de ralentir leur croissance et leur propagation, sans trop provoquer de dommages aux cellules saines. Cela se traduit généralement par des effets secondaires moins marqués qu'avec les autres traitements contre le cancer. Mais ces traitements ciblés ne sont pas pour autant toujours exempts d'effets secondaires. **(32)**

2.4.3. Indications : (33, 34)

Les thérapies ciblées peuvent être prescrites à différents stades du cancer, dans l'espoir de :

- guérir le cancer,
- freiner son développement, le maintenir sous contrôle, mais sans le guérir définitivement,
- tuer des cellules cancéreuses ayant migré vers une autre partie du corps (métastases). **(33)**

Plusieurs pathologies cancéreuses peuvent faire l'objet d'une thérapie ciblée : la leucémie myéloïde chronique (LMC), la leucémie aigüe lymphoblastique, le GIST (cancer digestif très rare), le cancer du sein, le cancer gastrique métastatique, le cancer colorectal métastatique et le cancer du poumon et le mélanome. Une thérapie ciblée peut être indiquée en thérapie principale ou en thérapie adjuvante. **(34)**

2.4.4. Les molécules utilisées et leurs modes d'action : (35)

De nombreuses molécules, ayant des cibles et des mécanismes pharmacologiques variés, font l'objet de recherche préclinique et d'essais de phase précoce. La recherche dans ce domaine suit une ascension exponentielle. Les thérapies ciblées actuellement utilisées peuvent être classées en fonction de leurs natures pharmacologiques (anticorps monoclonaux et inhibiteurs de tyrosine kinase) et en fonction de la voie de signalisation avec laquelle elles interfèrent (voie de l'EGFR, voie de c-Kit, voie du VEGF, voie de l'IGF, voie de mTOR,...).

2.4.4.1. Classification pharmacologique :

❖ Les anticorps monoclonaux (Ac) :

Leur nom se termine par le suffixe « -mab ». Ce sont des macromolécules administrables uniquement par voie parentérale. Plusieurs générations existent, les AC monoclonaux sont spécifiques de leur cible. Ils agissent sur des cibles de localisation extracellulaire : récepteurs membranaires ou molécules du milieu extracellulaire. Ils peuvent être dirigés :

- Contre le ligand circulant, empêchant ainsi sa fixation au récepteur (ex : Bevacizumab, Ac anti-VEGF).
- Contre la partie externe d'un récepteur transmembranaire (ex : Trastuzumab, Ac anti-HER2).

❖ Les inhibiteurs de tyrosine kinase (ou TKI pour Tyrosine Kinase Inhibitors) :

Leur nom se termine par le suffixe « -nib ». Ce sont de petites molécules administrées par voie orale, capables de diffuser en intra-cytoplasmique. Elles inhibent des protéines à activité tyrosine kinase, qu'il s'agisse de la partie intracellulaire d'un récepteur transmembranaire ou d'une protéine impliquée dans la transduction du signal en aval du récepteur.

Contrairement aux Ac monoclonaux, la majorité des TKI ne sont pas spécifiques d'une unique cible mais comportent un spectre d'inhibition plus ou moins large.

2.4.4.2. Classification par cibles :

Les thérapies ciblées peuvent être classées en fonction de la voie de signalisation avec laquelle elles interfèrent ; Les deux grandes voies à bloquer sont :

2.4.4.2.1. La voie de l'epidermal growth factor receptor (EGFR) :

❖ Famille :

L'Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR), également appelé ErbB1 ou HER1, est un récepteur transmembranaire exprimé par de nombreuses cellules normales, dans lesquelles il participe notamment à la différenciation épithéliale. Il appartient à une grande famille de récepteurs transmembranaires qui comprend aussi HER2 (ou ErbB2, surexprimé dans environ 15 à 20% des néoplasies mammaires), HER3 et HER4.

❖ Structure :

L'EGFR, comme les autres récepteurs de sa famille, est composé :

- ✓ d'un domaine extracellulaire, auquel peuvent se fixer différents ligands (EGF, TGF α , amphiréguline, épiréguline...) ;
- ✓ d'un domaine transmembranaire d'ancrage ;
- ✓ d'un domaine intracellulaire qui possède une activité tyrosine-kinase, c'est-à-dire capable de « phosphoryler » ses cibles sur des résidus tyrosine.

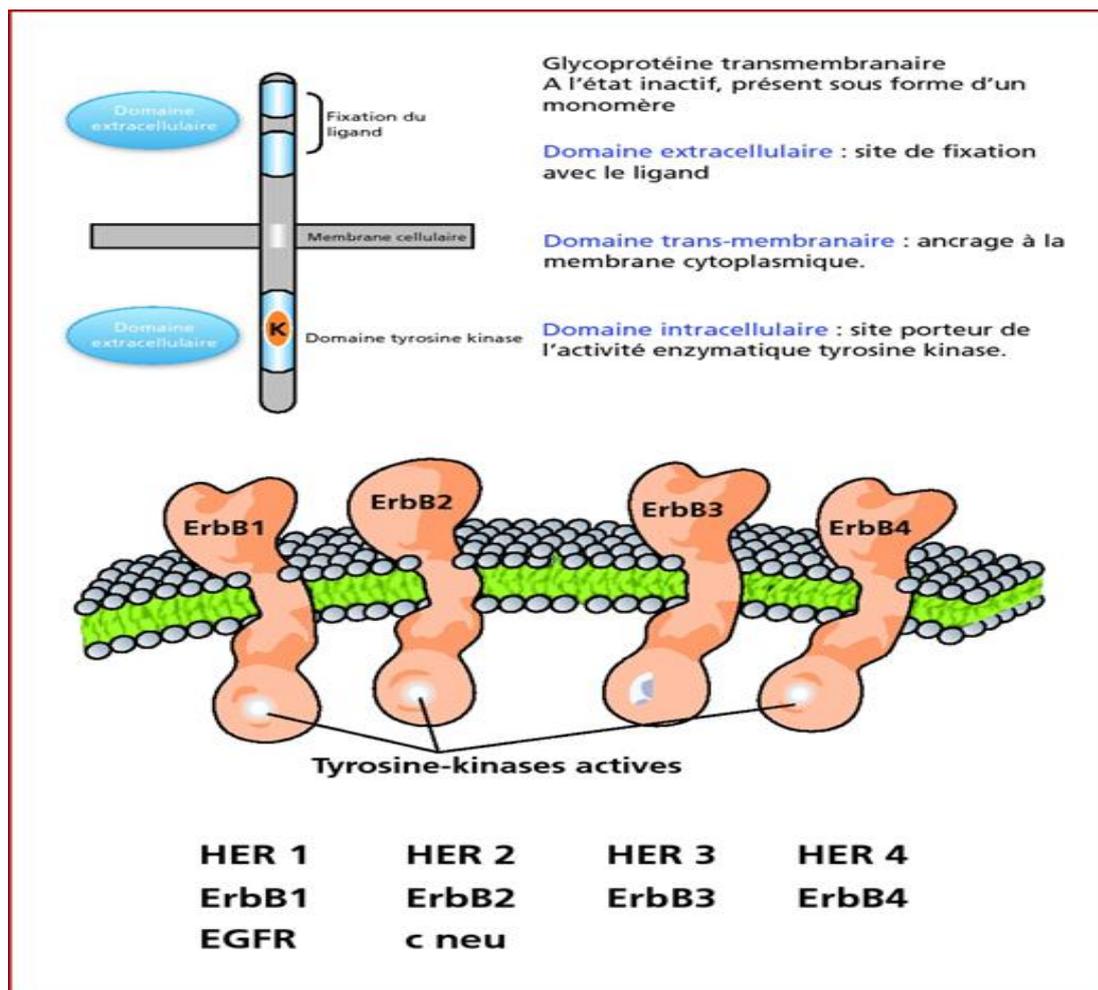


Fig.8 : Schématisation de la structure d'un récepteur HER et ses différentes familles. (35)

❖ **Activation :**

L'activation de l'EGFR peut se schématiser en plusieurs étapes. La fixation du ligand sur la partie extracellulaire du récepteur entraîne une dimérisation du récepteur, puis l'autophosphorylation de son domaine intracellulaire, le rendant à son tour capable de phosphoryler ses cibles moléculaires intracellulaires. L'activation du domaine intracellulaire du récepteur aboutit à la phosphorylation en cascade de médiateurs intracellulaires, qui jouent le rôle « d'interrupteurs » moléculaires. Ces voies de signalisation aboutissent, enfin, à la libération de facteurs de transcription qui régulent l'expression de nombreux gènes-cibles impliqués notamment dans la prolifération, la différenciation et la survie cellulaires.

❖ **Thérapies ciblant la voie de l'EGFR :**

La voie de l'EGFR peut être inhibée par des thérapies de chacune des deux grandes familles pharmacologiques : les Ac monoclonaux et les TKI.

➤ **Ac monoclonaux :**

Ils sont dirigés spécifiquement contre la portion extracellulaire de l'EGFR, empêchant ainsi la liaison avec son ligand et donc l'activation de la cascade de phosphorylation sous-jacente. Les deux molécules disponibles à ce jour sont le Cetuximab (Erbix[®]), IgG1 monoclonale chimérique ayant l'AMM dans le traitement des cancers colorectaux et ORL, et le panitumumab (Vectibix[®]), IgG2 monoclonale humanisée, ayant l'AMM dans les cancers colorectaux.

➤ **Inhibiteurs de Tyrosine-Kinase :**

Ils ont pour cible le domaine intracellulaire à activité tyrosine-kinase de l'EGFR. Ils se lient à ce niveau en compétition avec le substrat normal, l'ATP, et inhibent ainsi la cascade de phosphorylation sous-jacente. Les molécules disponibles sont le Gefitinib (Iressa[®]) et l'Erlotinib (Tarceva[®]), utilisables dans les carcinomes pulmonaires non à petites cellules. Aucune n'a été efficacement développée dans le cancer colorectal.

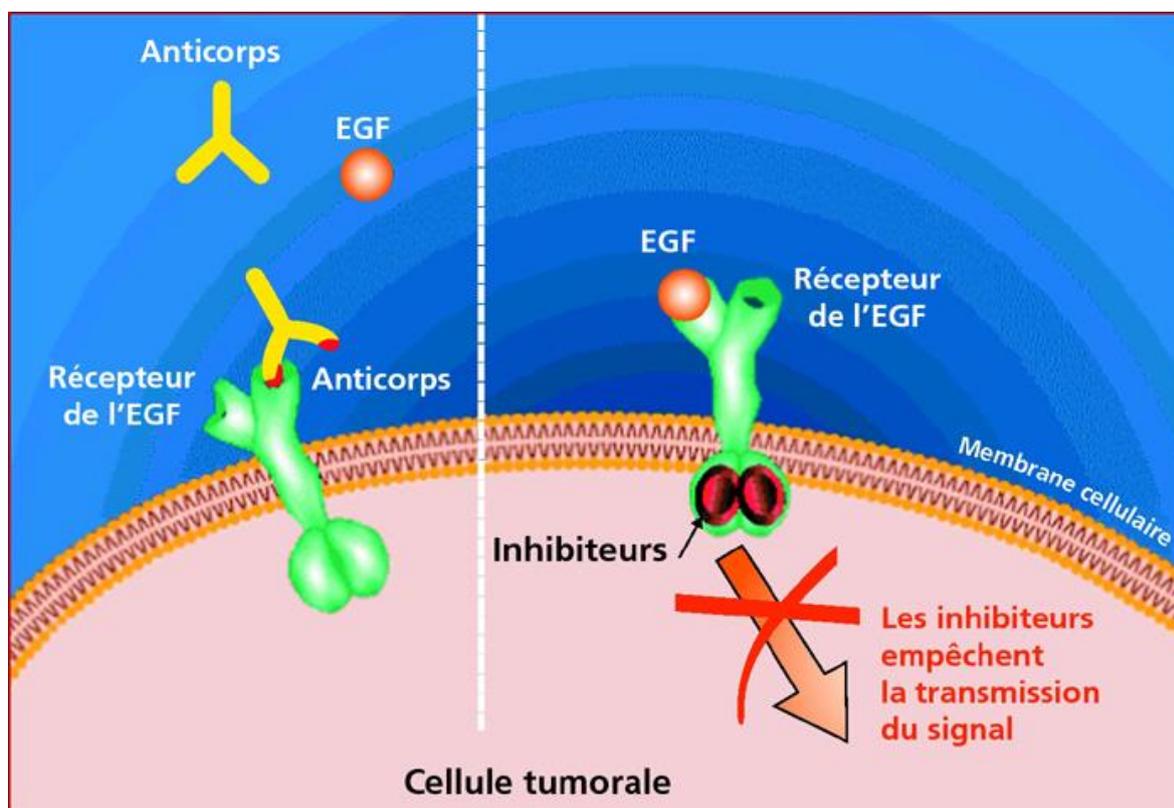


Fig.9 : Ciblage thérapeutique de l'EGFR : inhibition par Ac (domaine extracellulaire du récepteur) ou par inhibiteur tyrosine kinase (domaine intracellulaire du récepteur). (35)

2.4.4.2.2. La voie de vascular endothelial growth factor (VEGF) :

❖ Familles et acteurs :

L'angiogénèse est un phénomène complexe et encore imparfaitement connu, qui dépend de nombreux facteurs. L'hypoxie cellulaire induite par la croissance tumorale semble jouer un rôle clé dans l'induction de l'angiogénèse. La voie du VEGF est la mieux connue, mais n'est pas la seule impliquée dans l'angiogénèse (on peut également citer la voie Notch).

Elle fait intervenir plusieurs acteurs :

- Les ligands : les glycoprotéines Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) : VEGF A à E, et le Placental Growth Factor 1 et 2 (PlGF). Ils sont principalement synthétisés par la cellule tumorale elle-même ou par les cellules du microenvironnement. Dans la majorité des cancers humains, on retrouve de forts taux d'expression du VEGF ;
- Les récepteurs membranaires au VEGF, à activité tyrosine kinase, VEGFR 1 à 3. Ces récepteurs sont principalement situés sur la membrane des cellules endothéliales, mais il a été montré qu'ils peuvent aussi être présents sur la membrane des cellules tumorales. La fixation d'un ligand, principalement le VEGFA, sur son récepteur membranaire entraîne au niveau de la cellule endothéliale une cascade de phosphorylation menant à des signaux de prolifération, de migration, d'inhibition de l'apoptose, et augmentation de la perméabilité de l'endothélium, ainsi qu'une chémo-attraction de cellules immunitaires, de précurseurs endothéliaux ;
- Hypoxia Inducible Factor (HIF), facteur stabilisé sous forme active en situation d'hypoxie capable d'entraîner la transcription de nombreux gènes-cibles, notamment VEGF, EPO, vasodilatateurs.

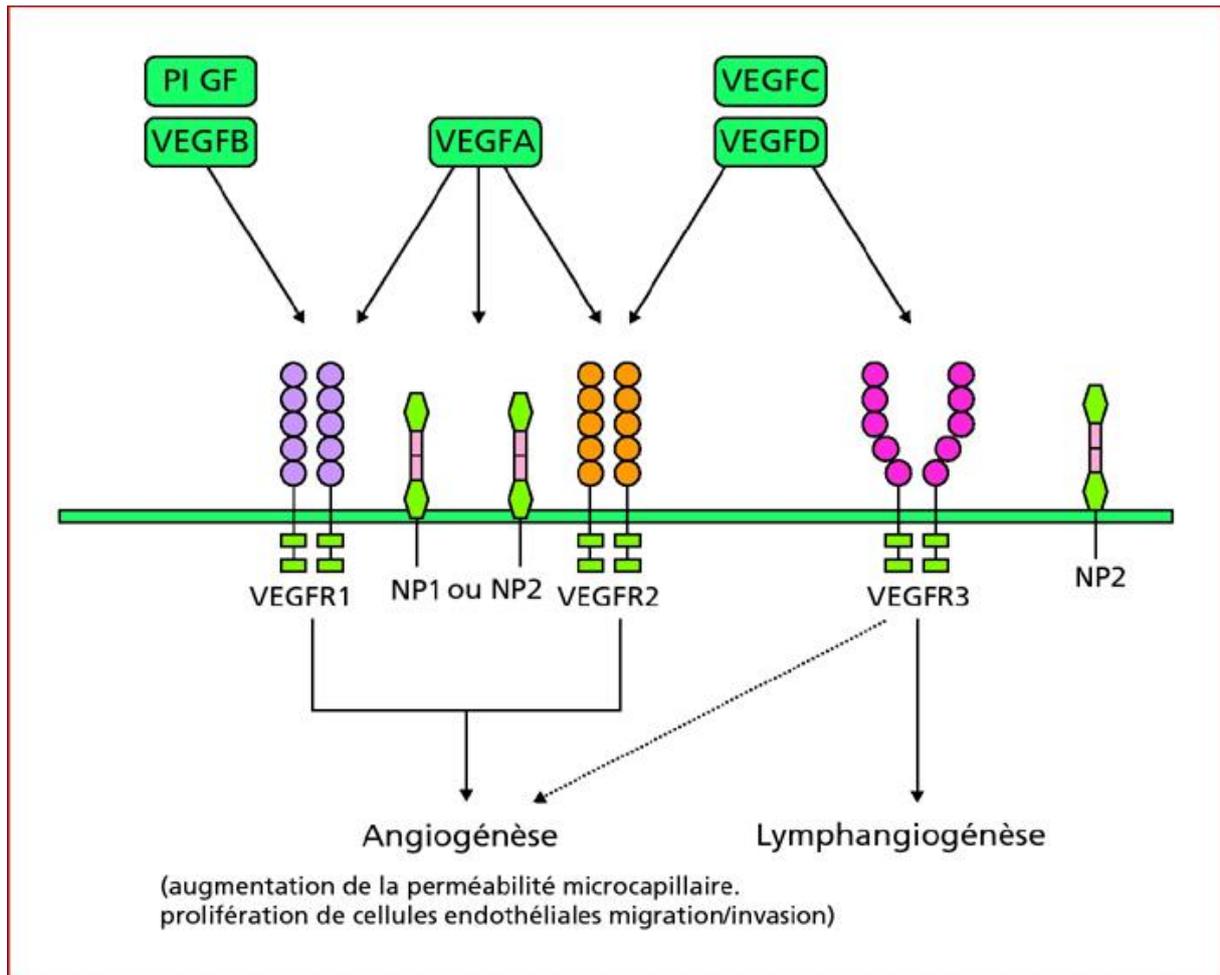


Fig.10 : La famille du VEGF, les récepteurs membranaires et corécepteurs NP1 et NP2. (35)

❖ **Mode d'action des antiangiogéniques :**

Le mode d'action des antiangiogéniques dans les tumeurs humaines n'est pas clairement connu. La cible principale des traitements semble être le microenvironnement tumoral. Parmi les modes d'action évoqués, on peut citer :

- ✓ **Action antiangiogénique proprement dit** : inhibition de la formation de nouveaux vaisseaux tumoraux ;
- ✓ **Action normatif** : normalisation de la vascularisation tumorale, rétablissement d'une vascularisation plus physiologique, permettant ainsi un meilleur accès des autres médicaments à la tumeur ;
- ✓ **Action anti-prolifératif** : régression des cellules tumorales et/ou des cellules endothéliales et du stroma ;
- ✓ **Action anti-vasculaire** : régression des vaisseaux tumoraux existants (agents vasculoclastiques ou vasculotoxiques).

❖ Les thérapies ciblant la voie de VEGF :

➤ Ac monoclonaux :

Le bevacizumab (Avastin®) est un anticorps monoclonal anti-VEGF humanisé qui se lie à toutes les isoformes de VEGF circulant, empêchant ainsi sa fixation au VEGFR et donc ses effets biologiques. Il est utilisé pour le traitement des cancers colorectaux, adénocarcinomes pulmonaires, cancers mammaires, cancers rénaux métastatiques, et il est en cours d'évaluation dans de nombreux autres cancers.

➤ Inhibiteurs de Tyrosine-Kinase :

Des TKI multicibles inhibent l'activité tyrosine-kinase de la voie d'aval du VEGFR. En oncologie digestive sont actuellement disponibles :

- Le Sunitinib (Sutent®), inhibiteur de l'activité tyrosine-kinase de VEGFR 1 et 2, Il est indiqué dans le cancer du rein, les tumeurs endocrines du pancréas et les GIST ;
- le Sorafenib (Nexavar®), inhibiteur de l'activité tyrosine kinase de RAF, de VEGFR 1 et 2, indiqué dans le cancer du rein et le carcinome hépatocellulaire. **(35)**

DCI	nom commercial	Cible	Inhibition	Indication
Axitinib	INLYTA®	VEGF	Néo-angiogénèse	Rein
Crizotinib	XALKORI®	ALK	Voie cellulaire	Poumon
Lapatinib	TYVERB®	HER1 et 2	Voie cellulaire	Sein
Sunitinib	SUTENT®	VEGF	Néo-angiogénèse	Rein, GIST
Erlotinib	TARCEVA®	EGFR	voie cellulaire	Poumon
Géfitinib	IRESSA®	EGFR	voie cellulaire	Poumon
Imatinib	GLIVEC®	BCR-ABL	voie cellulaire	LMC, GIST
Dasatinib	SPRYCEL®	BCR-ABL	voie cellulaire	LMC
Nilotinib	TASIGNA®	BCR-ABL	voie cellulaire	LMC
Posatinib	ICLUSIG®	BCR-ABL	voie cellulaire	LMC
Évérolimus	AFINITOR®	mTOR	voie cellulaire	Rein

Sorafénib	NEXAVAR®	VEGF	Néo-angiogénèse	Rein, CHC
Vémurafénib	ZELBORAF®	BRAF	voie cellulaire	mélanome
Pazopanib	VOTRIENT®	VEGF	Néo-angiogénèse	Rein, sarcome

Tableau 4 : Les molécules de thérapies ciblées inhibitrices de KIT et leurs indications. **(36)**

DCI	nom commercial	Cible	Inhibition	Indication
Bevacizumab	AVASTIN®	VEGF	Néo-angiogénèse	Sein, rein, ovaires, poumon, colo-rectal
Brentuximab	ADCETRIS®	CD30	Voie cellulaire	Lymphome agressif
Cetuximab	ERBITUX®	EGFR	Néo-angiogénèse	Colon-rectal
Ipilimumab	YERVOY®	CTLA-4	Voie cellulaire	Mélanome
Ofatumumab	ARZERRA®	CD20	Voie cellulaire	LLC
Panitumumab	VECTIBIX®	EGFR	Néo-angiogénèse	Colo-rectal
Pertuzumab	PERJETA®	HER2	Voie cellulaire	Sein
Rituximab	MABTHERA®	CD20	Voie cellulaire	Lymphomes, LLC
Trastuzumab	HERCEPTIN®	HER2	Voie cellulaire	Sein, estomac

Tableau 5: Les molécules de thérapies ciblées de type Ac et leurs indications. **(36)**

2.4.5. Déroulement de la thérapie ciblée : (33, 37)

Les thérapies ciblées ont la particularité d'être prescrites "sur mesure". En effet, toutes les tumeurs n'ont pas forcément les mêmes "cibles". Le médecin doit donc effectuer des tests spécifiques afin de déterminer le traitement le plus efficace. Chaque patient se voit ainsi proposer un schéma de traitement spécifiquement adapté à sa tumeur. **(33)**

Un test moléculaire est une analyse des altérations moléculaires dans un échantillon de tumeur (par biopsie ou prélèvement sanguin, par exemple), réalisée par des plateformes de génétique moléculaire, des laboratoires de biologie médicale ou des laboratoires d'anatomopathologie. Ces tests permettent d'identifier des gènes, des protéines et d'autres éléments propres à la tumeur, susceptibles d'être ciblés par le traitement.

À la suite du dépistage moléculaire, deux résultats sont possibles :

- Aucune des cibles d'un médicament de thérapie ciblée n'est trouvée dans la tumeur, le médecin proposera le traitement le plus approprié à la pathologie.
- La cible d'un médicament de thérapie ciblée est trouvée dans la tumeur, le médecin pourra proposer ce médicament de thérapie ciblée :

→ Dans le cadre de son autorisation de mise sur le marché (ou AMM)

→ Ou dans le cadre d'un essai clinique qui évalue la sécurité et l'efficacité d'un médicament ciblant l'anomalie de la tumeur. **(37)**

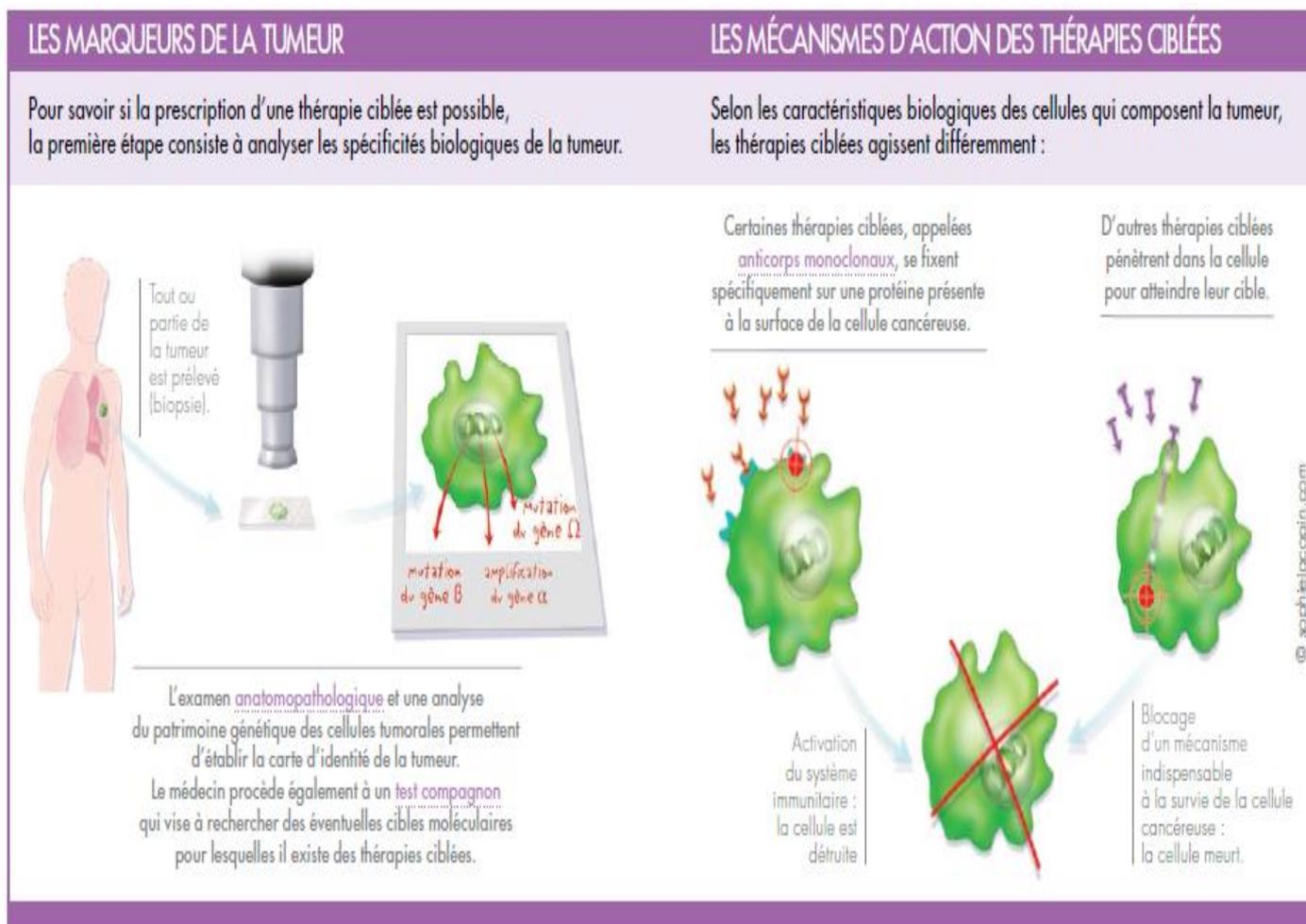


Fig. 11 : Test moléculaire et mécanismes d'action de traitement ciblé. (37)

2.5. L'immunothérapie :

Au cours des deux dernières décennies, l'immunologie des tumeurs a connu un réel bouleversement et un foisonnement de découvertes fondamentales qui se sont traduites en applications cliniques. **(38)**

L'immunothérapie est une nouvelle approche thérapeutique, qui vient renforcer l'arsenal thérapeutique, déjà existant (chimiothérapie et thérapie ciblée), lequel certes, a prouvé une certaine efficacité, en améliorant la survie sans progression tumorale et la survie globale de la majorité des cancers, mais, qui a, aussi, montré ses limites, par la résistance secondaire à ces traitements et la tolérance (effets secondaires de la chimiothérapie et de la thérapie ciblée), qui limitent leur utilisation, dans le temps.**(39)**

2.5.1.Définition : (40,41)

L'immunothérapie est actuellement l'une des voies de recherche prometteuses en oncologie. Elle consiste à stimuler par différents traitements le système immunitaire afin de lui permettre de combattre les cellules tumorales. Il s'agit donc de réveiller le système immunitaire face au cancer. **(40)**

Les médicaments de cette thérapie ne ciblent pas la cellule cancéreuse mais stimulent les défenses de l'organisme vis-à-vis des cellules tumorales, exercées par le système immunitaire. L'objectif est de rompre la tolérance de ce système vis-à-vis des cellules cancéreuses et de laisser l'immunité du patient réagir contre sa maladie. **(41)**

2.5.2.Immunité anti tumorale : (42,43)

Le système immunitaire reconnaît les cellules tumorales comme des éléments étrangers et déclenche une réponse complexe impliquant un ensemble de cellules (dont les lymphocytes et les cellules dendritiques) et de protéines spécialisées, (anticorps, cytokines, etc.). L'action coordonnée de ces différents éléments doit parvenir à la lyse des cellules malades. Deux niveaux de défense caractérisent cette réponse, le premier est non spécifique, c'est l'immunité innée, le second, l'immunité acquise, est lui spécifique. Cette spécificité résulte d'un processus d'activation, au cours duquel certains des lymphocytes apprennent à reconnaître des antigènes tumoraux. **(42)**

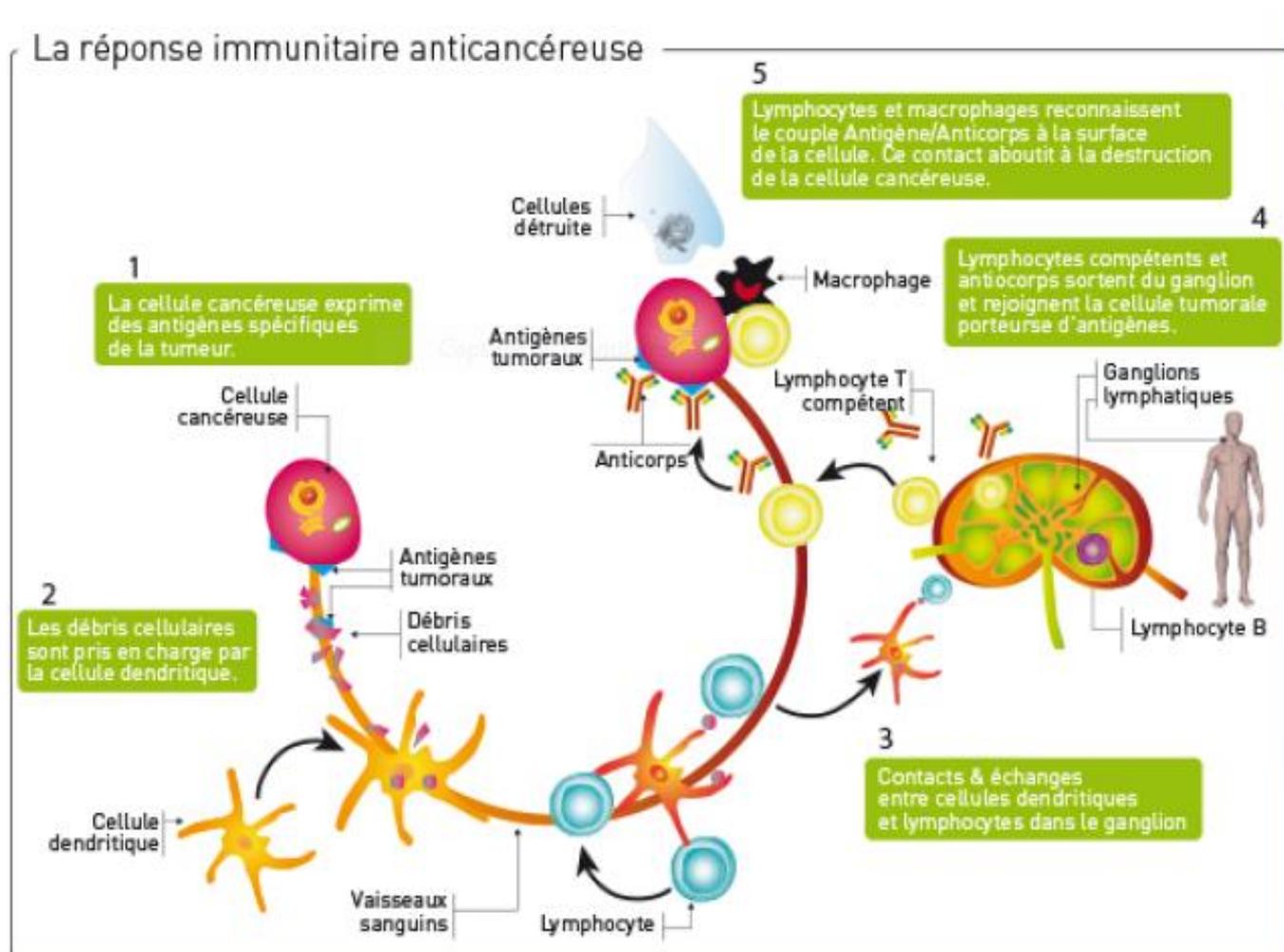


Fig.12 : La réponse immunitaire anticancéreuse. (43)

Des résultats récents de la recherche fondamentale montrent que, chez les patients porteurs de tumeur, un mécanisme d'échappement se développe qui empêche les cellules du système immunitaire d'éliminer les cellules tumorales (état d'anergie). Des molécules à la surface des cellules tumorales « endorment ou anesthésient » les lymphocytes de telle sorte qu'ils deviennent incapables d'éliminer les cellules cancéreuses. Ces molécules à la surface des cellules tumorales trouvent une molécule partenaire à la surface des lymphocytes : par exemple, dans le cancer du poumon, PDL1/PD1 forment un couple moléculaire, PDL1 étant à la surface de la cellule tumorale et PD1 à la surface du lymphocyte. L'interaction de PDL1 avec PD1 endort le lymphocyte. Un autre exemple est le couple moléculaire CTL4/B7 dans le mélanome métastatique. L'immunothérapie a pour objectif de briser les effets inhibiteurs de ces couples moléculaires pour rétablir une réponse immunitaire efficace. (43)

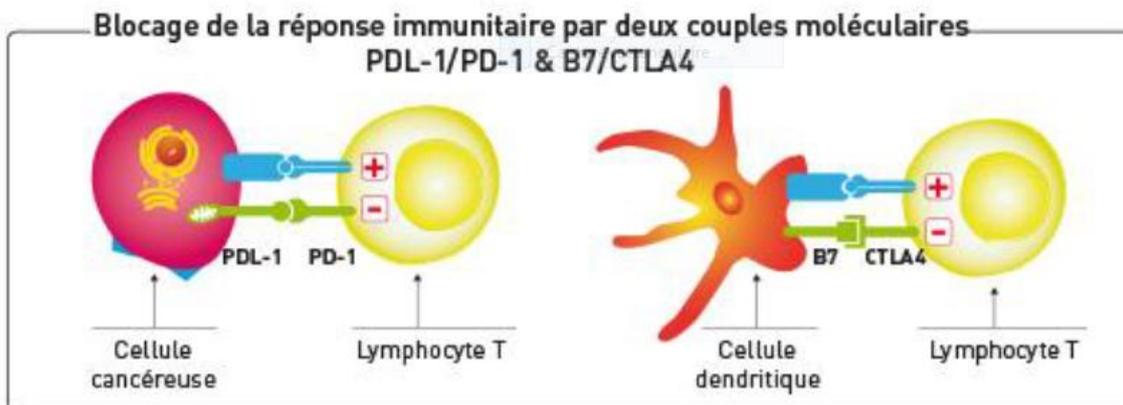


Fig.13 : Les interactions entre cellules se font par l'intermédiaire de couples moléculaires. Certains couples activent le système immunitaire (+), d'autres le bloquent et l'inhibent (-). **(43)**

2.5.3. Indications : (39)

Cette immunothérapie s'adresse, en premier lieu, aux patients porteurs de cancers réputés résistants aux autres thérapeutiques et où les résultats des essais thérapeutiques ont été fort encourageants (cancer du poumon, vessie, col utérin, mélanome malin...). Le spectre d'action sera élargi, ensuite, aux autres cancers récidivants sous traitements conventionnels.

2.5.4. Les types de l'immunothérapie et leurs modes d'action : (43, 44, 45 ,46)

Trois étapes principales doivent se succéder pour obtenir une réponse immunitaire anti tumorale : la présentation antigénique, l'activation des effecteurs cellulaires et le homing au sein de la tumeur de ces effecteurs cytotoxiques. Lors de chacune de ces étapes, des mécanismes de résistance immunologique peuvent être mis en œuvre par la tumeur et le microenvironnement tumoral. Toutes les étapes de la réponse immunologique anti tumorale peuvent être la cible d'une intervention thérapeutique visant à favoriser et amplifier cette réponse, au détriment de l'immunosuppression induite par la tumeur.

De façon théorique, ces interventions sont classées en stratégies d'immunothérapies passives et actives. **L'immunothérapie passive** correspond à l'administration d'anticorps spécifiques et à la thérapie cellulaire adoptive.

L'immunothérapie active vise l'amplification d'une réaction immunitaire cellulaire spécifique vis-à-vis d'un antigène tumoral par une vaccination thérapeutique. **(44)**

2.5.5. L'immunothérapie passive :

2.5.5.1. Non spécifique :

Ce traitement vise à stimuler les moyens par lesquels l'organisme se défend contre le cancer en administrant des substances du groupe de protéines dit des

cytokines, telles les interférons et les interleukines, qui activent la prolifération de cellules actives dans la défense immunitaire. Ce mode d'action correspond à une activation relativement peu spécifique du système immunitaire. Ce type de thérapie n'est envisageable que dans des cas bien particuliers, par exemple contre certaines formes de leucémies et de lymphomes, en cas de myélome multiple, de carcinome des cellules rénales et de mélanome malin. **(45)**

2.5.5.2. Spécifique :

- ✓ soit par injection **d'anticorps monoclonaux** dirigés contre des antigènes exprimés par les cellules tumorales. Ils se fixeront sur les cellules tumorales qui seront éliminées par des cellules effectrices immunologiques (Macrophages, Natural killer). Deux exemples : le Rituximab pour certaines leucémies et lymphomes ou l'Herceptine pour le cancer du sein.

Les anticorps monoclonaux sont similaires aux anticorps produits par le système immunitaire, mais ont été conçus en laboratoire et sont dirigés contre un seul motif (antigène) identifié à la surface des cellules tumorales.

Exemple d'anticorps monoclonaux approuvés et utilisés en thérapeutique en cancérologie depuis la fin des années 1990 :

- anticorps chimérique Rituximab : Mathéra dirigés contre le CD20 pour les Lymphome non-hodgkinien LNH (1997-98).
 - anticorps humanisé : Gemtuzumab Ozogamicin : Mylotarg dirigé contre le CD33 pour les LAM (2000).
 - anticorps humain : Panitumab : Vestibix dirigé contre le récepteur de l'EGFR (HER1) pour les cancers du côlon métastatiques (2006).
 - anticorps de souris et de rat : Catumaxomab dirigés contre EpCAM et CD3 pour les ascites malins. (2009)
 - anticorps humain : Ipilimumab : Yervoy dirigé contre CTLA-4 pour les mélanomes. (2011).
 - anticorps chimérique : Brentuximab : vedotin dirigé contre le CD30 pour les lymphomes anaplasiques à grandes cellules et lymphomes de Hodgkin. (2011).
 - anticorps humanisé : Pertuzumab : Omnitarg, Perjecta dirigé contre HER2 (domaine de dimérisation) pour les cancers du sein métastatiques (2012).
 - anticorps humain : Denosumab : XGEVA dirigé contre RANKL (médiateur de la destruction osseuse) pour les métastases des cancers solides (2012).
 - anti-PD1 Nivolumab (2013) dans le cas de mélanome et cancer du poumon.
-
- ✓ soit par **transfert adoptif de lymphocytes T cytotoxiques (CTL)**, qui reconnaissent un antigène particulier et peuvent être amplifiés in vitro. Ce type de transfert est pratiqué dans le cas du mélanome et dans certains cas de leucémies. **(43)**

2.5.6. L'immunothérapie active ou vaccinale :

Elle est réalisée par injection d'un antigène capable d'initier ou de stimuler une réponse immunitaire spécifique. Dans ce cas, un échantillon de la tumeur est prélevé et analysé pour identifier les antigènes tumoraux présents à la surface des cellules tumorales et absentes à la surface des cellules normales. Ensuite, le système immunitaire du patient sera éduqué pour reconnaître ces antigènes tumoraux. Il produira des anticorps dirigés spécifiquement contre la tumeur ce qui aboutit à la destruction des cellules tumorales. Les antigènes tumoraux injectés sont de natures diverses : peptides, protéines, acides nucléiques... Ces antigènes peuvent aussi être chargés artificiellement sur des cellules dendritiques prélevées chez le patient puis réinjectées. (43)

	Exemples	Expression tumorale
Antigènes de différenciation	Mart 1, gp 100, Melan A PSA, PAP, PSMA	Mélanome. cancer de la prostate.
Antigène du groupe <<cancer testis>>	Mage 1-10 Ny- ES01	Mélanome, sein, poumon, myélome ; Mélanome, poumon, vessie
Antigènes mutés	Caténine CDK-4 Ras	Mélanome, tumeur de foie. Mélanome Cancer du colon, pancréas, poumon
Antigènes surexprimés	HER2/neu ACE	Adénocarcinome, sein, poumon, rein, vessie. Adénocarcinome, colon, poumon.
Antigènes viraux	HPV HCV, HBV Helicobacter pylori	Col de l'utérus, ORL Cancer du foie. Cancer de l'estomac.

Tableau 6: Classification et quelques exemples d'antigènes tumoraux chez l'homme.
(46)

Conséquences des traitements anticancéreux

3. CONSEQUENCES DES TRAITEMENTS ANTICANCEREUX:

Malgré l'encourageante évolution dans la gestion du cancer au cours des dernières décennies, il faut garder à l'esprit que les modalités actuelles de traitement sont susceptibles d'entraîner des effets indésirables potentiellement mortels qui non seulement diminuent la qualité de vie des patients, mais aussi accroissent leur morbidité et mortalité.

Les thérapeutiques anti-cancéreuses peuvent ainsi causer des dommages directs aux tissus mous et durs des structures orales, alors que leur toxicité systémique peut donner lieu à des dommages indirects. Ces complications buccales secondaires, multiples et variées, peuvent apparaître rapidement ou tardivement et être réversibles ou non.

3.1. Complications au niveau de la cavité buccale et leur prise en charge :

Les traitements anti-cancéreux ont de nombreux effets secondaires sur la cavité buccale et peuvent aggraver des pathologies préexistantes. A l'inverse, celles-ci peuvent se manifester au cours du traitement anti-cancéreux et engendrer des complications. Les deux disciplines oncologique et odontologie sont donc étroitement liées. (47)

3.1.1. Les conséquences au niveau des muqueuses buccales :

3.1.1.1. Les mucites buccales :

3.1.1.1.1. Définition: (48)

On définit la mucite comme une inflammation de la muqueuse, le plus souvent localisée au niveau de la cavité buccale, mais pouvant également toucher le reste du tractus digestif, la muqueuse génitale ou encore la conjonctive de l'œil. La mucite buccale est un effet indésirable fréquent des traitements cytotoxiques induits par chimiothérapie et/ou traitement ciblé.

3.1.1.1.2. Épidémiologie: (49)

Les mucites buccales sont considérées comme étant les complications des thérapeutiques anti-cancéreuses les plus sévères, touchant 20 à 40% des patients sous chimiothérapie conventionnelle, 80 % des patients recevant un conditionnement myéloablatif en vue d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH).

Les mucites induites par les thérapies ciblées ont une fréquence et une intensité moindres, leur aspect clinique et leur réponse au traitement sont nettement différents des mucites induites par la chimiothérapie. Les molécules les plus fréquemment impliquées sont: le Sunitinib (20-38%), le Sorafenib et plus rarement, le Bevacizumab et le Pazopanib (surtout, en monothérapie).

3.1.1.1.3. Physiopathologie : (50, 51, 52)

En raison de leur pouvoir mitotique rapide, les cellules de la muqueuse buccale sont des cibles naturelles des agents cytotoxiques produits par les traitements anticancéreux. Des progrès ont été réalisés ces dernières années dans la

compréhension de la physiopathologie conduisant aux mucites. L'American Cancer Society (Sonis) a proposé un schéma d'évolution de la mucite radio et /ou chimio induite en cinq phases : initialisation, potentialisation, amplification du signal, ulcération avec inflammation, et enfin cicatrisation. **(50)**

Phase 1 : Initialisation

Cette phase correspond aux lésions directes de l'irradiation ou de la chimiothérapie qui provoquent une altération des cellules et des brins d'ADN dans l'épithélium basal et la sous-muqueuse. Des radicaux libres (Reactive Oxygen Species ou ROS) sont également générés et jouent un rôle de médiateur pour les événements biologiques des phases ultérieures (dommages directs sur la muqueuse et indirects par l'activation des facteurs de transcription).

Phase 2 : Réponse primaire à l'altération des cellules et de l'ADN

L'altération des cellules et de l'ADN, ainsi que les ROS, activent une cascade de réponses qui entraîne la production de cytokines pro-inflammatoires. Ces composés stimulent plusieurs voies menant à des lésions ou à la mort des cellules basales par apoptose.

Phase 3 : Amplification du signal

La libération de cytokines pro-inflammatoires non seulement endommage les cellules, mais fournit également un feed-back positif qui amplifie les lésions causées directement par les rayonnements ou la chimiothérapie. Pendant cette phase, le tissu semble relativement sain, avec uniquement des érythèmes mineurs.

Phase 4 : Ulcération

Cette phase est caractérisée par des lésions douloureuses, sujettes à la colonisation bactérienne. Cette prolifération bactérienne va causer de nouveaux dommages tissulaires et activer la production et la libération de cytokines pro-inflammatoires supplémentaires par les cellules mononucléaires infiltrantes.

Phase 5 : Cicatrisation

La mucite est généralement un événement aigu disparaissant progressivement après l'arrêt du traitement anticancéreux.

Après la phase de cicatrisation, la muqueuse apparaît normale mais il persiste une néo-vascularisation résiduelle. La muqueuse reste plus fragile et sensible aux agressions futures et donc à risque plus important de mucite lors des traitements ultérieurs. **(51,52)**

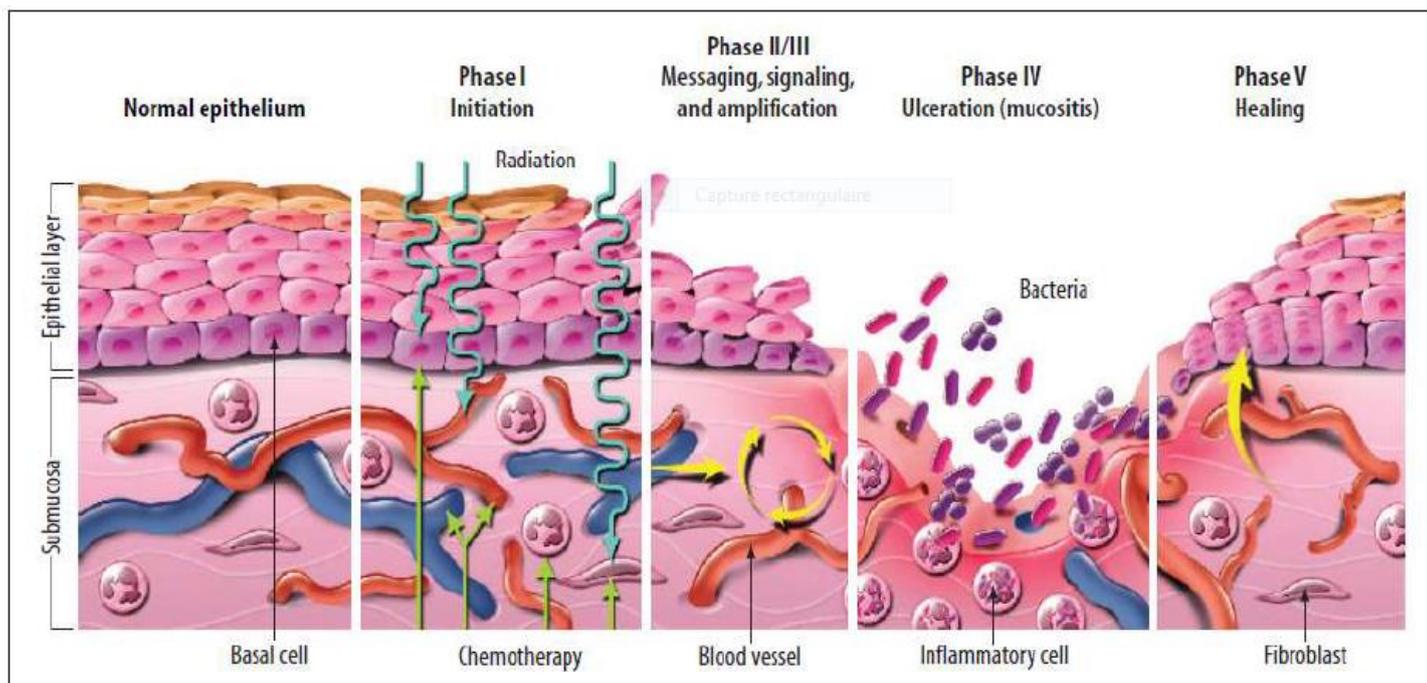


Fig.14 : Physiopathologie de la mucite, les cinq étapes du processus (d'après Sonis 2004). (50)

3.1.1.1.4. Signes cliniques et évaluation de la sévérité de la mucite:

La mucite chimio-induite peut se développer dès le premier jour du traitement mais seuls les tissus situés en profondeur sont touchés, aucun signe clinique n'est alors visible. En général, les symptômes apparaissent 5 à 8 jours après le début du traitement. Deux semaines après la fin du traitement, les lésions buccales guérissent.

❖ Signes cliniques : (50)

La mucite affecte plus particulièrement les muqueuses non kératinisées : face interne des joues et des lèvres, plancher buccal, voile du palais, face ventrale et bords de la langue.

L'aspect clinique de la mucite est peu spécifique et est fonction de son importance. Au départ, la muqueuse est érythémateuse puis elle s'atrophie, devient fine, fragile et luisante. Par endroits, des érosions ou des ulcérations se développent: celles-ci peuvent être minimales, superficielles, peu étendues et peu sensibles ou bien étendues, profondes et très douloureuses.

La toxicité muqueuse induite par les thérapies ciblées peut avoir des présentations cliniques très variables et même parfois spécifiques, en fonction des familles thérapeutiques. Il peut s'agir simplement d'un érythème diffus ou d'ulcérations symptomatiques plus ou moins bien limitées, ces dernières étant moins profondes, moins sévères et moins symptomatiques que lors de mucites chimio-induites.

❖ **Évaluation de la sévérité : (49, 53)**

Il existe de nombreuses classifications plus ou moins complexes visant à évaluer la sévérité de la mucite buccale. Les plus utilisées en pratique clinique sont l'échelle OMS (Organisation Mondiale de la Santé) et l'échelle américaine NCI-CTC (National Cancer Institute - Common Toxicity Criteria).

• **Échelle OMS :**

Simple et facile à utiliser, cette échelle définit la gravité de la mucite selon 5 grades (de 0 à 4), en fonction de l'intensité de la douleur, des signes d'érosion de la muqueuse buccale (allant de la rougeur à l'ulcération profonde) et de la capacité à s'alimenter par voie orale.

Grades	Signes fonctionnels
0	Pas de mucite
1	Érythème, sensation désagréable (douleur)
2	Érythème, ulcère, alimentation solide possible
3	Ulcères, alimentation uniquement liquide possible
4	Alimentation peros impossible, alimentation entérale (par sonde) ou parentérale obligatoire
5	Décès

Tableau 7: Classification des mucites selon l'OMS. (49)



Fig.15 : Mucite buccale légère ou modérée = Grades 1 et 2 (OMS). (7)



Fig. 16 : Mucite buccale sévère = Grades 3 et 4 (OMS). (53)

- **Échelle américaine NCI-CTC :**

Cette échelle classe la gravité de la mucite selon des aspects cliniques et symptomatologiques décrits dans la 3^{ème} version des critères communs de toxicité de l'Institut National du Cancer Américain.

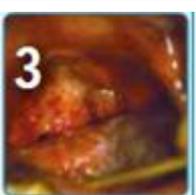
Grade	Signes cliniques CTCAE v3.0	Signes fonctionnels CTCAE v3.0	Signes fonctionnels CTCAE v4.0
0	Pas de mucite		Pas de mucite
	Érythème de la muqueuse	Symptômes minimes, alimentation normale	Asymptomatique ou symptômes légers, pas de prise en charge nécessaire
	Ulcérations isolées ou pseudo-membranes	Symptomatique mais peut s'alimenter avec une diététique adaptée	Douleur modérée, absence d'interférences avec une prise orale, adaptation du régime alimentaire indiquée
	Ulcération confluyente, pseudo-membrane, hémorragie au contact	Symptomatique et incapacité à s'alimenter et à s'hydrater de manière correcte	Douleur sévère, interfère avec une prise orale
	Nécrose, hémorragie spontanée	Symptomatique avec menace du pronostic vital	pronostic vital engagé, intervention en urgence indiquée
5	Décès		Décès

Tableau8: Classification des mucites selon le NCI-CTC. (53)

3.1.1.1.5. facteurs de risques : (54,55)

Le risque de développer une mucite buccale est influencé par de nombreux facteurs liés au cancer, au traitement cytotoxique et au patient.

✓ Facteurs liés au type de cancer et au traitement cytotoxique :

Le risque d'apparition d'une mucite dépend du type de cancer et du traitement mis en place (chimiothérapie, thérapie ciblée).

En général, les mucites sont plus importantes chez les patients atteints d'hémopathies malignes dont le traitement conduit à une neutropénie.

Tous les agents cytotoxiques n'ont pas la même toxicité sur la muqueuse buccale.

En ce qui concerne le traitement par chimiothérapie, l'apparition d'une mucite est influencée par la nature de la molécule, la dose et le nombre de cycles administrés. Les antimétabolites et les agents alkylants sont plus particulièrement mucitogènes entraînant une plus grande incidence et une plus grande sévérité de la mucite. (54)

Les divers agents ciblés provoquent une mucite en fonction de la réactivité croisée des récepteurs de la muqueuse en cause, ou en présence de leur cible connue dans la muqueuse. **(55)**

L'association des thérapeutiques entre elles va augmenter le risque et l'intensité de la mucite. **(54)**

✓ **Facteurs liés au patient :**

Des facteurs de risque individuel influencent également la survenue et la sévérité de la mucite comme :

- **L'âge** : il contribue à une augmentation du risque de mucite chez les très jeunes sujets en raison d'un renouvellement cellulaire plus rapide, et chez les sujets âgés du fait de la diminution du taux de guérison et de la filtration rénale.
- **Le sexe** : les résultats sont mitigés à ce jour, avec une tendance vers un risque plus élevé chez la femme.
- **L'indice de masse corporelle** : les personnes malnutries sont plus susceptibles d'avoir un retard de cicatrisation.
- **L'état bucco-dentaire** : l'existence de foyers infectieux dentaires, d'une maladie parodontale, le port de prothèses inadaptées, la présence de dents ou d'obturations mal polies et débordantes majorent le risque de traumatismes des muqueuses avec surinfection secondaire.
- **La consommation de tabac et/ou d'alcool** qui affecte la micro-circulation et retarde potentiellement la cicatrisation.
- **L'immunodépression** : diminution du nombre de neutrophiles avant le traitement.
- **Les facteurs génétiques** : des polymorphismes génétiques ont été identifiés, associés au métabolisme de certains agents cytotoxiques (par exemple : un polymorphisme du gène codant un médiateur inflammatoire comme le TNF est impliqué dans le risque de mucite chez les patients receveurs d'une greffe de CSH).
- **La comorbidité** : diabète, insuffisance rénale...
- **La xérostomie** induite par une radiothérapie cervico-faciale antérieure ou par certains médicaments. **(54,55)**

3.1.1.1.6. les conséquences de la mucites : (50)

Les mucites impactent négativement la qualité de vie des patients atteints et génèrent une situation de handicap. En effet, de celles-ci résultent des troubles de l'élocution, ainsi que de la sociabilité, liés à la non-alimentation et à la douleur, pouvant aboutir à une mauvaise compliance thérapeutique.

➤ **Conséquences cliniques :**

Les symptômes de la mucite sont multiples : douleurs, brûlures, gêne gingivale, difficultés d'alimentation, altération du goût.

La mucite détruit l'épithélium buccal et inhibe son renouvellement aboutissant à une atrophie épithéliale qui facilite l'adhésion et l'invasion de *Candida albicans*. Associée à cela, la chimiothérapie peut être responsable d'une baisse de l'immunité et qui est souvent source d'une antibiothérapie, cette dernière peut être la cause d'une destruction de la flore buccale et donc faciliter la colonisation par *Candida*

albicans. Il existe un risque d'extension systémique de la levure alors responsable d'une septicémie pouvant conduire à un sepsis sévère voire à un choc septique et aboutir au décès.

➤ **Conséquences psychologiques :**

La mucite peut conduire à de véritables insomnies et asthénies rendant le patient apathique. Les rapports sociaux et familiaux peuvent donc être rompus et conduire à un isolement social, source de grande détresse psychologique et de dépression.

➤ **Conséquence sur le traitement anticancéreux :**

Le développement d'une mucite sévère pourra justifier une modification du schéma thérapeutique par une réduction des doses ou un espacement des cycles suivants, voir un arrêt des traitements. Ceci constitue donc une réelle perte de chance dans le contrôle local de la maladie, voire dans l'espérance de vie du patient.

En ce qui concerne les thérapies ciblées, elles sont assez rarement à l'origine d'une diminution de posologie et l'arrêt du traitement oncologique est rarement nécessaire.

3.1.1.1.7. Prise en charge de la mucite buccale : (50, 56, 57, 58, 59, 60, 61)

❖ **Traitement préventif :**

Quel que soit le traitement anticancéreux mis en place, l'apparition de mucites peut être atténuée par des mesures de prévention générales :

• **un bilan bucco-dentaire ;**

Un bilan bucco-dentaire peut être réalisé avant de débiter un traitement pouvant induire des mucites. L'objectif étant notamment de rechercher des facteurs de risque liés à une mauvaise hygiène buccale (caries, parodontopathies) ou une xérostomie.

• **Éducation du patient sur l'hygiène bucco-dentaire :**

- Utiliser une brosse à dents souple après chaque repas, qui sera rincée après chaque usage.
- Éviter les traumatismes : pas d'utilisation de brosse à dent électrique, ni de cure dents.
- Utiliser un dentifrice non mentholé, non abrasif et sans additifs.
- Hydrater les lèvres (application de lubrifiant gras tel que lanoline, vaseline ou beurre de cacao).
- Sucrer des glaçons, de la glace pilée, des glaces à l'eau et des sorbets, des bonbons à la menthe.
- Prendre en charge la sécheresse buccale : augmente l'hydratation (au moins 2 litres par jour) et l'utilisation de chewing-gums ou bonbons sans sucre, de substituts salivaires et de sialagogues peut être conseillée.

En cas d'appareils dentaires :

- L'appareil doit être retiré et nettoyé après chaque repas.
- Le nettoyage doit être réalisé dans une solution effervescente antiseptique, renouvelée chaque jour.
- Les appareils mal ajustés pouvant irriter la bouche et les gencives ne doivent pas être utilisés.

- **Adapter l'alimentation :**

- Il est recommandé de bien s'hydrater (boire au moins 2 litres par jour) et de prendre des repas légers et fréquents plutôt que des repas importants.
- Les aliments doivent être légèrement chauds ou à température ambiante.
- Les plats et les boissons brûlantes doivent être évités.
- Privilégier les liquides, les aliments moelleux ou mixés.

- **Exemples d'aliments à éviter :**

- Les aliments durs ou croquants (noisettes, chips...).
- Les aliments acides tels que les agrumes, les tomates, le raisin, les pommes, les fraises, le vinaigre, la moutarde.
- Les épices, le poivre, le piment.
- Les aliments frits et/ou salés : biscuits apéritifs, cacahuètes...
- Les aliments irritants : gruyère, noix, ananas...

- **Prise en charge de la xérostomie :**

Les changements salivaires induits par les médicaments modifient l'homéostasie orale normale résultant un risque élevé d'infections bactériennes, fongiques et virales. Pour cela, il est important que le patient s'hydrate les lèvres et la muqueuse buccale.

- **La cryothérapie :**

L'application de la glace dans la cavité buccale provoque une vasoconstriction locale, qui à son tour réduit le flux sanguin vers la muqueuse buccale et réduit la quantité de médicament cytotoxique qui atteint les cellules, réduisant ainsi l'incidence d'inflammation des muqueuses.

Cette technique consiste à placer des cubes de glaces dans la bouche 5 minutes avant commencer le cycle de la chimiothérapie, et les maintenir dans la bouche pendant 30 à 45 minutes.

- **Les agents anti-inflammatoires :**

La benzydamine est une solution de rinçage analgésique, anesthésique, anti-inflammatoire et anti microbienne. Elle réduit l'incidence de l'ulcération et de l'érythème. (56)

- **Les facteurs de la croissance :**

Le palifermine (Kepivance®), une protéine analogue au facteur de croissance des kératinocytes naturels (KGF), obtenue par biotechnologie, a fourni des résultats intéressants dans la prise en charge des mucites sévères liées aux traitements de conditionnement réalisés avant les greffes de cellules souches hématopoïétiques ainsi que chez les patients traités par 5-fluorouracile pour un cancer colo-rectal métastatique. Ce produit injectable est en cours d'évaluation pour les mucites liées aux traitements des cancers buccaux.

- **Le laser de basse énergie :**

Le laser de basse énergie (Low-level laser therapy [LLLT]) correspond à l'application simple et atraumatique d'une source de lumière monochromatique constituée de photons de haute densité. Ce terme regroupe les lasers hélium-néon d'une puissance de 5 à 200 mW (He/Ne, longueur

d'ondes 632,8 nm) et à diode (longueur d'ondes 650 à 905 nm) qui sont les plus fréquemment utilisés.

L'intérêt de la photothérapie au laser dans le traitement préventif et curatif des mucites buccales chimio-induites a été mis en évidence dans plusieurs études de bonne qualité. Plusieurs études randomisées ont observé une diminution significative des mucites de grade 3 et 4 chez les patients traités par laser après chimiothérapie aplasante, pendant le traitement de conditionnement avant les greffes de cellules souches hématopoïétiques dans le cadre du traitement des hémopathies malignes. **(50)**



Fig.17 : Low-level laser therapy [LLLT] ou laser de bases énergie par voie directe, endo-buccale. **(50)**

❖ **Traitement curatif :**

On privilégie le traitement local, basé le plus souvent sur l'utilisation de bains de bouche tout en maintenant les mesures préventives citées précédemment.

A- Traitements médicaux :

- **Les bains de bouche au bicarbonate de sodium :**

Les bains de bouche pluriquotidiens au bicarbonate de sodium 1,4 % associés à un antiseptique local de type hexétidine (Hextril®) ou chlorhexidine (Eludril®, Paroex®) sont utilisés en prévention et à titre curatif. Un temps de contact avec la cavité buccale d'au moins 5 minutes est à respecter pour ces antiseptiques qu'il faut recracher par la suite. Les bains de bouche sont à renouveler 4 à 6 fois par jour. **(57)**

- **Les antifongiques :**

Les levures de type candida se développent plus facilement lors d'une mucite et d'une baisse des défenses immunitaires.

La mise en route d'un traitement antifongique peut être décidée sur la base de la clinique lorsqu'elle reste très évocatrice. Le traitement antifongique n'est jamais déclenché à titre préventif par rapport à l'existence seule d'une mucite. Dans tous les cas, on privilégie un traitement antifongique à action locale parmi lequel :

- Amphotéricine B, Fungizone® 10% en suspension buvable utilisé sous forme de bains de bouche, 3 à 4 fois/j. Le bain de bouche doit être avalé car la candidose n'est pas strictement limitée à la sphère oropharyngée.

- Miconazole, Loramyc® : 1 cp gingival muco-adhésif, une fois par jour, le matin après le brossage de dents.

Le traitement est effectué après réalisation d'un bain de bouche de Bicarbonate de sodium. **(58)**

- **Les antalgiques :**

En cas de douleurs, on peut ajouter un antalgique par voie locale ou par voie générale.

- Par voie locale, on utilise la lidocaïne (Xylocaïne ®) à 5 % visqueuse ou pour application locale, en association à la préparation de bicarbonate. Cette utilisation est limitée car l'effet anesthésiant de la muqueuse induit un risque de morsures et de fausses routes (à préciser au malade). Il faut également lui indiquer de ne pas avaler la solution après usage. Le paracétamol ou l'aspirine en sachet, ainsi que des corticoïdes (Soludecadron® ampoule à 4 mg) à diluer dans le bain de bouche et à recracher de préférence, sont également utilisés.

- Par voie générale, il est possible d'utiliser un morphinique en cas de fortes douleurs ou du néfopam (Acupan ®) en cas de douleurs brutales. Ce traitement est à adapter selon l'EVA. **(59)**

- **Les antibiotiques :**

La vancomycine (Vancocine ®) peut être utilisée par voie orale et incorporée dans les bains de bouche bicarbonatés. Cette utilisation est actuellement remise en cause pour son risque de résistance sur les staphylocoques méti-R et les entérocoques. Une antibiothérapie par voie orale est à prescrire en cas de fièvre prolongée. **(59)**

- **Les antiviraux :**

Un traitement antiviral systémique peut être proposé en cas de lésions évocatrices de surinfections herpétiques, ou d'antécédents de récurrences herpétiques. Il faut toutefois noter la difficulté de différencier les ulcérations mycosiques des ulcérations herpétiques. On utilise l'aciclovir (Zovirax ®), antiviral inhibant sélectivement l'ADN polymérase virale, à la posologie de 200 mg 5 fois par jour ou le valaciclovir (Zelitrex®), ayant l'avantage d'un faible nombre de prises quotidiennes, à la posologie de 1000 mg en 2 prises par jour. **(60,61)**

B- laser de basse énergie : (50)

Les recherches *in vitro* et *in vivo* ont montré que le LLLT possède trois propriétés photo-biologiques principales : antalgiques, anti-inflammatoire et cicatrisante.

✓ Analgésie et inflammation :

Le LLLT entraîne une transmission d'électrons responsable de réactions d'oxydoréduction au niveau de la chaîne respiratoire mitochondriale des cellules. Il en résulte une augmentation de la production d'énergie (ATP) par les cytochromes des mitochondries. Le métabolisme de la cellule et ses capacités de prolifération sont ainsi accélérés.

Des études, comme celle de Mafra de Lima, démontrent que le laser diode (GaAs) diminue l'expression des transcrits du TNF α via le NF κ B, dans un modèle expérimental d'inflammation respiratoire induite par les lipopolysaccharides bactériens chez le rat. Il a été démontré que le laser diode de faible puissance à GaAs (904 nm) réduit de manière significative la migration cellulaire des polynucléaires neutrophiles dans un modèle expérimental de péritonite induit par les lipopolysaccharides bactériens.

Dans l'étude de Lim et al. (2007), l'irradiation par le laser 635 nm a permis de mettre en évidence une inhibition du relargage des prostaglandines inflammatoires (PGE2) et des deux isoformes (1 et 2) de la cyclo-oxygénase.

Les lasers de faible puissance ont par ailleurs une action antalgique en augmentant la synthèse et le relargage des endorphines, ainsi qu'en diminuant le relargage de récepteurs nociceptifs comme la bradykinine et la sérotonine.

✓ Cicatrisation :

Pour le potentiel cicatrisant, França et al ont étudié l'aspect histologique des effets préventifs et thérapeutiques du laser diode (GaAs) dans des mucites chimio- induites chez le hamster : ils ont observé une augmentation de l'angiogénèse, du nombre de fibres de collagène, et de l'organisation du tissu de granulation dans les groupes traités avec le laser, et ce, de manière plus importante. Ces effets sont plus marqués dans le groupe thérapeutique que dans le groupe préventif.

Il a été en outre montré in vitro un effet du laser de faible puissance sur la prolifération cellulaire. Au niveau des cellules de la muqueuse buccale, le laser augmente ainsi la production de collagène des cellules épithéliales de la muqueuse orale et permet une régénération rapide des fibroblastes en myofibroblastes.

3.1.1.2. La xérostomie :

La xérostomie peut également survenir à cause de certains agents de chimiothérapie (tels que l'adryamycine) ou de thérapies ciblées, provoquant une altération, le plus souvent transitoire, de la sécrétion salivaire.

3.1.1.2.1. Définition : (62)

Le mot « xérostomie » vient du grec : « xéro » signifiant sec et « stomie » la bouche. La xérostomie se définit donc par un état de sécheresse de la cavité buccale et des lèvres ressenti de façon subjective par le patient. Il s'agit d'une atteinte directe ou indirecte des glandes salivaires qui se traduit soit par une diminution du flux salivaire, appelé aussi hyposialie, soit par une sécrétion salivaire nulle ou asialie. Environ 40% des patients sous chimiothérapie souffrent de xérostomie.

3.1.1.2.2. Etiopathogénie : (63)

La chimiothérapie utilise des molécules à visée cytostatique, ce qui a une influence dégénérative sur les acini et les canaux excréteurs des glandes salivaires. Il y a donc une diminution du volume de salive excrété (hyposialie) et du taux de ces composants (enzymes, IgA,..). De plus, la chimiothérapie modifie les propriétés physicochimiques de la salive et notamment le pouvoir tampon.

L'impact de la chimiothérapie sur la diminution du flux salivaire n'a pas encore été complètement démontré.

3.1.1.2.3. Les conséquences : (63) :

L'hyposialie entraîne :

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

- Aggravation de la dysphagie ;
- Des troubles de l'alimentation : déglutition, mastication et des altérations du goût ;
- Des troubles d'élocution, troubles vocaux ;
- La prolifération de Streptocoques Mutans par modification de la flore buccale.

Dentaire	↓ du biofilm de protection + stase alimentaire ⇒ caries dentaires
Parodontale	Dépôts de tartre++++ ⇒ gingivites ou parodontopathies
Infectieuse	↓ Candidas albicans ⇒ candidoses buccales, kératose, muguets, stomatites érythémateuses
Fonctionnelle	Dysphagie, dysgueusie, difficulté de mastication et d'élocution

Tableau 9 : Les conséquences de la xérostomie. (63)

3.1.1.2.4. Traitements de la xérostomie :

3.1.1.2.4.1. Conseils et prévention : (64)

En prévention, des soins de bouche quotidiens sont nécessaires et quelques conseils simples sont à délivrer au malade :

- Des soins d'hygiène buccale, comprenant un brossage des dents 3 fois par jour avec une brosse souple ainsi que le nettoyage des muqueuses et des prothèses, sont à réaliser chaque jour.
- Une hydratation fréquente permet le maintien d'une bouche humide. Pour cela, il est nécessaire de boire au moins 2 litres d'eau par jour.
- Les lèvres doivent être protégées par un corps gras.
- Consommer des bonbons ou des chewing-gums sans sucre ainsi que des fruits frais permet de stimuler la salivation.
- Les facteurs susceptibles d'agresser la muqueuse comme le tabac, l'alcool, les plats trop chauds et les aliments épicés ou acides sont à éviter.

3.1.1.2.4.2. les traitements : (64,65)

Des traitements médicamenteux symptomatiques peuvent être associés aux mesures de prévention.

✓ **Les substituts salivaires :**

Pour compenser le manque de salive, on utilise des substituts salivaires. Certains correspondent à une salive artificielle. C'est le cas d'Artisial® qui contient du chlorure (potassium, sodium, magnésium, calcium) et du phosphate potassique. Il s'utilise 6 à 8 fois par jour, en pulvérisations buccales. Sa composition est proche de celle de la salive mais son évaporation est rapide, d'où la nécessité de fréquentes administrations.

✓ **Les sialagogues :**

Les sialagogues sont indiqués en cas de salivation résiduelle insuffisante. Ils stimulent le tissu fonctionnel résiduel des glandes salivaires. Il s'agit, par exemple, de la pilocarpine (Salagen®). Sa posologie est 1 à 2 comprimés avant chaque repas. C'est un parasympathomimétique à action cholinergique directe. De nombreuses contre-indications comme une hypertension artérielle, des pathologies cardiovasculaires, un glaucome, un ulcère ou encore une insuffisance rénale, rendent sa prescription difficile. L'effet thérapeutique ne se manifeste qu'après quelques jours de traitement. Des troubles digestifs mineurs peuvent justifier une diminution de la posologie.

3.1.1.3. Dysgueusie :

3.1.1.3.1. Définition : (47)

Une dysgueusie, c'est à dire une perte du goût laissant un goût métallique déplaisant, peut apparaître quelques semaines après l'injection d'agents cytotoxiques. Cet effet secondaire a son importance, en effet il peut interagir avec l'appétit du patient. Elle est réversible au bout de quelques semaines.

3.1.1.3.2. Etiopathogénie : (66)

Plusieurs causes contribuent à induire une altération du goût chez les patients cancéreux. Elles tiennent à la maladie et aux traitements imposés par la prise en charge du cancer.

▪ **Le goût peut être altéré par la maladie pour différentes raisons :**

Sous l'effet de la brutalité du **choc émotionnel**, à l'annonce du diagnostic de cancer, Le patient n'est plus la personne qu'elle était quelques instants auparavant. Nombre de choses changent pour elle et les sensations gustatives ne font pas exception, quelle que soit la localisation ou la nature du cancer.

- Certains cancers situés au niveau de la tête et du cou ont des répercussions directes sur le goût .Les tumeurs qui se développent dans la cavité buccale peuvent en effet atteindre la langue et les papilles gustatives, c'est-à-dire l'organe sensoriel lui-même. Ces modifications locorégionales ont pour conséquence une modification, voire une suppression du goût.

- D'autres cancers peuvent entraîner une perturbation du goût en altérant, non la sensation, mais la transmission de l'information sensorielle au cerveau. L'atteinte des structures nerveuses est ainsi observée dans certaines tumeurs cérébrales, par exemple.

▪ **Les traitements généraux des cancers peuvent avoir des conséquences sur le goût :**

✓ Les chimiothérapies sont à l'origine de plusieurs complications susceptibles de retentir sur le goût :

-Certains médicaments utilisés sont toxiques pour les muqueuses et provoquent une irritation qui peut se traduire par des aphtes et une atteinte de tout le tube digestif, au détriment du goût.

- D'autres molécules utilisées en chimiothérapie ont une toxicité neurologique qui s'exprime par une modification du goût des patients.

Les thérapies ciblées n'ont pas systématiquement de conséquences sur le goût. Il arrive cependant que ces traitements, destinés à bloquer un récepteur cellulaire, inhibent par le même mécanisme un maillon essentiel au fonctionnement des papilles gustatives, et donc à la sensation de saveur.

3.1.1.3.3. le traitement : (67)

Il n'existe pas de traitement « miracle » de ces troubles du goût. Il faut donc adapter l'alimentation de la façon suivante :

- Privilégier les aliments qui restent agréables à manger ;
- Essayer différents modes de préparation, de cuisson, et de température des aliments ;
- Ajouter des exhausteurs de goût (fleur de sels, herbes aromatiques, ...) ;
- Fractionner l'alimentation pour la rendre moins pénible ;
- Modifier la texture en cas de difficultés de déglutition.

Les autres règles hygiéno-diététiques à proposer sont :

- Maintenir une bonne hygiène buccodentaire par des brossages des dents réguliers voire l'utilisation de bains de bouche selon les préconisations du médecin ;
- Favoriser l'arrêt du tabac ;
- Une consultation avec une diététicienne ou un médecin nutritionniste est recommandée si ces troubles s'aggravent au cours des traitements ou s'ils sont associés à une perte de poids de plus de 5 %.

3.1.2. conséquences au niveau du tissu osseux (ostéochimionécrose) :

C'est au niveau du tissu osseux que l'on a la plus grave complication pouvant être engendrée par les thérapeutiques anticancéreuses, à savoir l'ostéonécrose des maxillaires associée aux traitements médicamenteux(ONMTMs).

Les agents médicamenteux en cause ne se limitent plus aux bisphosphonates ; ainsi, le nombre de molécules incriminées dans la pathogénèse des ONMTMs ne cesse d'augmenter.

Ces ostéonécroses s'élargissent aujourd'hui à plusieurs biothérapies ciblées sur des facteurs précis visant à limiter l'émergence et freiner la progression de métastases osseuses d'un cancer.

3.1.2.1. Définition : (68)

Selon l'American Association of Oral and Maxillo-facial Surgeons (AAOMS), l'OCN est définie par l'association des 4 caractéristiques suivantes:

- ✓ Traitement antérieur ou en cours par Bps et/ou anti-angiogéniques (le bévacizumab, le sunitinib et le sorafénib) et/ ou Le dénosumab, anticorps monoclonal dirigé contre le RANK-L
- ✓ Lésion de la muqueuse au niveau de la région maxillo-faciale mettant à nu l'os nécrosé et persistant depuis plus de 8 semaines.
- ✓ Absence d'antécédents de radiothérapie dans la région maxillaire.
- ✓ Absence de localisation métastatique au niveau de la zone d'ONM.

3.1.2.2. Physiopathologies: (69,70)

Le mécanisme étiopathogénique de l'ostéonécrose n'est pas clairement élucidé. Plusieurs hypothèses ont été proposées.

➤ **théorie de l'hypocellularité :**

L'ostéonécrose serait due à une diminution du remodelage osseux physiologique induit par les BPs. Cette diminution du remodelage pourrait aussi être secondaire à une diminution de la vascularisation osseuse. Elle est d'autant plus importante que le BPs est puissant : les BPs ont la propriété d'inhiber l'activité des ostéoclastes et de provoquer leur apoptose ce qui diminue la résorption osseuse et donc perturbe le remaniement osseux normal.

➤ **théorie de l'hypovascularisation :**

La vascularisation intra-osseuse serait également affectée par l'effet anti-angiogénique de certaines molécules de BPs comme le zoledronate et le pamidronate. Un traitement fortement dosé pourrait conduire à un os « gelé » dont le remodelage est inhibé de façon trop importante. Cet effet est surtout observé avec les aminoBPs puissants comme le pamidronate et le zoledronate, mais il peut être aussi observé avec l'alendronate.

➤ **théorie des microfractures :**

Cet os inerte a perdu toute capacité de réparation des microfractures physiologiques induites par la fonction. Dans la cavité buccale, les maxillaires sont soumis, lors de la fonction (mastication) et des parafonctions (bruxisme), à un stress régulier qui stimulerait l'activité de remodelage entraînant une incorporation plus importante des BPs. Cette accumulation de BPs pourrait induire une réduction drastique du remodelage favorisant la nécrose osseuse. Dès lors la vascularisation de la muqueuse sus-jacente est réduite et tout traumatisme mineur pourrait entraîner une exposition de l'os nécrosé sous-jacent. **(69)**

➤ **théorie infectieuse :**

Les os maxillaire et mandibulaire sont en contact étroit avec la muqueuse de la cavité buccale et donc avec un milieu très sceptique. La présence de bactéries de type actinomyces pourrait favoriser la résorption osseuse par la libération de protéases et de substances acides. Cette colonisation bactérienne par la flore buccale associée à un remodelage osseux diminué pourrait être la cause ou un facteur favorisant l'ostéonécrose.

(70)

➤ **théorie toxique :**

Une autre hypothèse suggère que l'ostéonécrose pourrait se développer à partir de la muqueuse. La diminution du turn over osseux par les BPs aurait un effet « toxique » sur la muqueuse buccale : ceci expliquerait l'apparition

d'une déhiscence de la muqueuse, la contamination bactérienne de l'os à partir du milieu entraînant le développement d'une ostéonécrose et l'absence d'évolution favorable de la cicatrisation.

- Enfin certains facteurs génétiques prédisposant pourraient favoriser le développement de l'ostéonécrose. (69)

3.1.2.3. localisations : « Pourquoi les maxillaires ? » (71)

Les lésions siègent plus souvent à la mandibule (80 % des cas selon R.E. Marx) qu'au maxillaire supérieur et sont parfois bilatérales. Les os maxillaires semblent les seules structures osseuses touchées de manière quasi exclusive. L'explication serait la continuité de la muqueuse de recouvrement qui met en relation l'os avec le milieu septique de la cavité buccale. Les maxillaires posséderaient une vascularisation supérieure et un *turnover* cellulaire plus élevés que les autres os, du fait de la présence des dents, dont la fonction impose un remodelage osseux quotidien. Ces deux caractéristiques induiraient une concentration supérieure des BPs à ce niveau, ce qui expliquerait l'atteinte maxillaire exclusive. L'absence de réparation des micro fractures de stress, occasionnées par la fonction des maxillaires, est également favorisée par cette accumulation.

3.1.2.4. facteurs de risques :

3.1.2.4.1. Facteurs liés au traitement BPs : (70)

3.1.2.4.1.1. Nature et puissance de la molécule BPs :

Les bisphosphonates de deuxième et troisième génération sont plus à risque que ceux de première génération. La quasi-totalité des ONMBPs survient avec les aminoBPs les plus puissants au premier rang desquels l'acide zolédronique.

3.1.2.4.1.2. Voie d'administration du Bps :

Il s'agit d'un facteur de risque déterminant. En effet, plus de 93 % des ONMBPs rapportées concernent des patients traités par aminoBPs IV (**Edwards** et al.2008, **Silvermal** et coll, 2009). Cette voie d'administration est principalement utilisée pour les patients atteints d'une ostéopathie maligne.

La voie orale représente un facteur de risque extrêmement faible.

3.1.2.4.1.3. Durée de traitement :

Il s'agit là encore d'un facteur de risque déterminant. Le risque d'ONMBPs croît de manière exponentielle avec le temps d'exposition aux BPs ; plus exactement avec la dose cumulée et la biodisponibilité des BPs qui ont une très longue durée de vie intra osseuse.

Chez les patients traités par aminoBPs IV, le risque apparaît dès les premiers mois de traitement et augmente de manière significative après 18 à 24 mois de

traitement avec le Zolédronate et 60 mois avec le Pamidronate (**Bamias** et coll, 2005 ; **Hoff** et coll, 2010).

3.1.2.4.2. Facteurs liés au patient :

3.1.2.4.2.1. Facteurs systémiques associés : (68)

Des études antérieures à 2012 ont mentionné l'existence de possibles cofacteurs de risque : âge supérieur à 65 ans, sexe féminin, traitements médicamenteux (chimiothérapie, corticothérapie, antiangiogéniques), comorbidité (diabète, obésité), tabac.

En ce qui concerne les facteurs « âge » et « sexe féminin », certains auteurs soulignent que les maladies traitées, cancers et ostéoporose, sont prévalentes dans la population âgée, et que le cancer du sein et l'ostéoporose affectent principalement la femme. Il est en effet intéressant d'observer que, dans la population atteinte de myélome, l'ONM affecte de la même manière homme et femme.

Dans des études ultérieures, l'association de l'ONM avec des comorbidités telles que le diabète, une maladie systémique inflammatoire (arthrite rhumatoïde), la prise de corticoïdes ou de tabac a été également retrouvée.

La chimiothérapie, la prise de corticoïdes ou d'antiangiogéniques sont fréquemment associées au traitement des cancers et sont donc retrouvées liées à des cas d'ONM survenant dans ces populations de patients.

3.1.2.4.2.2. Facteurs locaux : (70)

❖ Niveau d'hygiène buccale

Il a été montré qu'un bon niveau d'hygiène buccale réduit de manière significative l'incidence des ONMBPs dans une population traitée par zolédronate IV en onco-hématologie (**Ripamonti** et coll., 2009). Bien qu'aucune donnée ne soit disponible pour la population ostéoporotique, un mauvais niveau d'hygiène est souvent considéré comme favorisant (**Woo** et coll, 2006 ; **Hess** et coll, 2008 ; **Silverman** et coll, 2009).

❖ Port d'une prothèse amovible

Il est souvent associé à un risque accru d'ONMBPs mais il est peu documenté (**Woo** et coll, 2006). Un traumatisme prothétique peut être à l'origine d'une exposition osseuse. Par ailleurs, les aminoBPs ont un effet délétère sur le renouvellement des cellules épithéliales et conjonctives de la muqueuse buccale (**Landesberg** et coll, 2008 ; **Scheper** et coll, 2009) ce qui pourrait favoriser les ulcérations traumatiques et les expositions osseuses.

❖ Présence de foyers parodontaux

En onco-hématologie, pour les patients traités par aminoBPs IV, la présence de foyers parodontaux constitue un facteur augmentant l'incidence des ONMBPs (**Hoff** et coll, 2008).

❖ Facteurs anatomiques

Les ONMBPs sont plus fréquentes à la mandibule qu'au maxillaire (**Woo** et coll, 2006 ; AAOMS in Ruggiero 2009). Ceci s'expliquerait par l'épaisseur plus importante des corticales et la vascularisation moins dense de la mandibule. Les reliefs osseux recouverts d'une muqueuse de fine épaisseur (tori mandibulaires et palatins, ligne mylohyoïdienne, exostoses) semblent favoriser le développement des ONMBPs (AAOMS in Ruggiero 2009).

❖ gestes chirurgicaux :

Il s'agit du facteur aggravant le plus fréquemment mentionné dans la littérature. Tout acte de chirurgie buccale ayant une incidence osseuse, en particulier les extractions dentaires, favorise le développement d'une d'ONMBPs. Cette corrélation est parfaitement démontrée dans la population traitée par aminoBPs IV en oncologie (Badros et coll, 2006 ; Hoff et coll, 2008) où le risque est alors en moyenne multiplié par 07 (AAOMS in Ruggiero, 2009). Chez les patients traités par aminoBPs oraux pour une ostéoporose, cette relation est hypothétique : certains auteurs la retrouvent (**Mavrokokki** et coll, 2007, **Hess** et coll, 2008), d'autres non (**Grant** et coll, 2008).

Il faut cependant rappeler que des ONMBPs peuvent apparaître en dehors de tout contexte chirurgical, ce sont les ONMBPs dites spontanées.

3.1.2.5. Aspects cliniques et radiologiques : (70)

3.1.2.5.1. Aspects cliniques :

L'ONMBPs se traduit généralement par une exposition osseuse dans la cavité buccale, plus ou moins douloureuse, sans tendance à la guérison spontanée; l'os exposé est blanc jaunâtre ou grisâtre, de consistance dure. La muqueuse en périphérie est fréquemment érythémateuse, œdématiée, voire ulcérée.

Cette exposition osseuse est parfois accompagnée d'une suppuration. Mais en réalité, l'aspect clinique est très variable et dépend du stade évolutif de l'ONMBPs. Initialement, l'ONMBPs se traduit par une inflammation modérée de la muqueuse de surface, peu douloureuse, sans limites nettes, reflet du processus ostéonécrotique sous-jacent (Lesclous et coll. 2009).

L'extension de l'ONMBPs entraîne l'apparition de mobilités dentaires, voire la chute spontanée des dents, souvent attribuée à tort à une atteinte parodontale). En l'absence de traitement approprié ou si la prise en charge est inefficace, l'exposition osseuse s'étend.

Cette extension s'accompagne le plus souvent d'une surinfection bactérienne fréquemment associée à des complications loco-régionales: cellulite, fistule muqueuse ou cutanée, sinusite maxillaire, de douleurs et d'une gêne fonctionnelle parfois importante.



Fig 18 : aspect clinique de la zone d'exposition osseuse observée lors d'une ostéonécrose de la mandibule avec le zolendronate. **(72)**



Fig.19: Ostéonécrose mandibulaire gauche apparue suite à une avulsion dentaire chez une patiente traitée par bevacizumab depuis 17 mois pour des métastases osseuses de cancer du sein.**(73)**

3.1.2.5.2. Aspects radiologiques : (74)

- **Imagerie conventionnelle** (cliché rétro-alvéolaire, orthopantomogramme) : les signes radiologiques sont souvent absents en début d'évolution même lorsque l'ostéonécrose est déjà visible en bouche.

Tout au plus peut-on noter parfois des images d'ostéocondensations inhomogènes (Raje et coll., 2008) qui sont probablement le reflet de l'hyperminéralisation consécutive et à la diminution du remodelage osseux engendrée par les BPs.

L'élargissement de l'espace desmodontal, sans atteinte parodontale, est un signe d'appel assez précoce qui reflèterait l'inadaptation de l'os alvéolaire hyperminéralisé aux contraintes mécaniques transmises par les dents.

Des images d'ostéolyse mal définies, plus ou moins pommelées, apparaissent plus tard. La persistance des alvéoles dentaires, sans aucun signe de cicatrisation osseuse plusieurs mois après des extractions constitue également une image fréquemment retrouvée.



Fig. 20 : ostéonécrose de la mandibule avec le zolendronate. (73)

- **La tomодensitométrie** : fournit des images plus précoces que l'imagerie conventionnelle, parfois même avant l'apparition des signes cliniques. Des zones de condensation osseuse voisinent avec des zones d'ostéolyse et de fragmentation osseuse. A un stade plus tardif, la formation d'un séquestre est souvent observée. Le scanner permet également de confirmer la sinusite systématiquement associée aux ONMBPs touchant les régions postéro-latérales maxillaires. Il constitue donc l'examen de choix pour le diagnostic précoce et le bilan d'extension des ONMBPs.



Fig. 21 : Scanner mandibulaire d'un patient traité par bevacizumab depuis 23 mois, ayant présenté un séquestre osseux au niveau du versant lingual de la mandibule en regard de 37-38. Noter également l'épaississement cortical. La sequestrectomie et la fenêtre thérapeutique ont permis la résolution de l'ONMTM pour ce patient. **(73)**



Fig.22 : Scanner mandibulaire d'une patiente traitée par denosumab pour une tumeur à cellules géantes depuis 35 mois. Noter l'image en double contour au niveau vestibulaire de 38, l'inhomogénéité osseuse avec perte des trabéculations au niveau de 36-37. Cliniquement, pas d'exposition osseuse mais douleurs diffuses de l'hémi-mandibule gauche. **(73)**

3.1.2.6. Classification : (75)

Les classifications de l'ostéonécrose sont multiples et évolutives, dont la plus récente est celle proposée par l'AAOMS en 2014 (*tab.04*).

Classification des ostéonécroses de la mâchoire

Catégorie à risque: pas de nécrose osseuse apparente chez patients traités par bisphosphonates oraux ou intraveineux.

Stade0: pas d'évidence clinique de nécrose osseuse, mais symptômes cliniques non spécifiques et modification imagerie radiographique.

Stade 1 : os nécrosé et exposé, ou fistule osseuse chez patients asymptomatiques et sans signe d'infection.

Stade 2:os nécrosé et exposé, ou fistule osseuse, associée à des signes d'infection comme douleur ou érythème dans la région ou l'os est exposé avec ou sans drainage purulent.

Stade3: os nécrosé et exposé, ou fistule osseuse, infection, et un des signes suivants : os nécrosé et exposé s'étendant sous la région de l'os alvéolaire et provoquant une fracture pathologique, fistule extra-orale, communication oro-nasale, ou ostéolyse s'étendant au bord inférieur de la mandibule.

Tab. 10 : Classification d'ONM proposée par l'AAOMS en 2014. **(75)**

3.1.2.7. diagnostics différentiels : (76)

Les diagnostics différentiels ci-après peuvent être soulignés :

- Ostéoradionécrose ;
- Pathologie parodontale (Guna) ;
- Ostéomyélite ;
- Alvéolite ;
- Pathologie périapicale ;
- Trauma d'origine prothétique ;
- Sinusite ;
- Tumeur osseuse.

3.1.2.8. Traitement de l'ostéonécrose avérée :

Il convient de rappeler que tout patient atteint d'une ONM surinfectée doit bénéficier d'une prise en charge en milieu chirurgical spécialisé.

3.1.2.8.1. Approche conservatrice et chirurgicale localisée : (68)

En se basant sur des protocoles recommandés selon les stades de la maladie et sur les protocoles utilisés dans des études récentes, le recours à une approche conservatrice non chirurgicale, visant à réduire la douleur, l'infection des tissus mous et osseux et à minimiser la progression de la nécrose est préconisée pour les ONM stade 0 à 2.

- ✓ Cette approche conservatrice, non chirurgicale est basée sur les mesures suivantes :
 - Éducation du patient avec maintenance et hygiène bucco-dentaire
 - Rinçage buccal antiseptique (chlorhexidine ou peroxyde d'hydrogène) 2 fois par jour
 - Traitement analgésique
 - Traitement antibiotique durant 7 à 14 jours voire plus longtemps si nécessaire. La prescription d'amoxicilline, phénoxyméthylpenicilline, amoxicilline/acide clavulanique ou clindamycine, avec ou sans métronidazole) est suggérée. Un prélèvement local peut être préconisé pour identifier les germes responsables et confirmer que l'antibiothérapie est bien adaptée.
 - Un suivi rapproché est indispensable et la poursuite du traitement par BP sera discutée avec le médecin prescripteur.

Ces mesures peuvent être complétées par un débridement superficiel pour supprimer les irritations des tissus mous et par l'élimination, si nécessaire, de tout séquestre osseux mobile (et dents symptomatiques) sans lever de lambeau mucopériosté et sans exposer davantage l'os sain.

- ✓ Quand ces mesures conservatrices associées à un débridement superficiel localisé auront échoué, ou à un stade plus avancé de l'ONM, des mesures chirurgicales avec résection de l'os nécrosé, sous traitement analgésique et antibiotique local et systémique, sont préconisées :
 - Débridement chirurgical avec ostéotomie (séquestrectomie)
 - Régularisation de tous les bords osseux
 - Fermeture primaire de la plaie, sans tension.

3.1.2.8.2. Chirurgie radicale : (68)

Lorsque les traitements précédents ont échoué, et en cas de nécrose osseuse importante, ou en présence de fracture pathologique, une chirurgie plus radicale peut être envisagée.

Elle consiste en une résection segmentaire de la mandibule (mandibulectomie partielle) maxillectomie partielle suivie d'une reconstruction par lambeaux osseux micro-vascularisés (fibula) à distance ou lambeaux tissulaires régionaux.

Les auteurs soulignaient aussi l'importance d'un prélèvement à visée histopathologique (confirmer le diagnostic et exclure une possible métastase) et à visée bactériologique (identifier les organismes infectieux impliqués pour mieux guider le traitement antibiotique).

Ces interventions doivent être programmées en milieu chirurgical spécialisé, et tenir compte du pronostic du patient et de l'évolution de sa qualité de vie en cas d'affection maligne.

3.1.2.8.3. Traitements adjuvants : (77,78)

Des traitements adjuvants ont été proposés afin de tenter d'améliorer la prise en charge thérapeutique des patients, en stimulant la prolifération cellulaire et le processus de réparation tissulaire.

Les premières données rapportées dans la littérature suggèrent que des traitements adjuvants, laser, plasma riche en fibrine (PRF), ozonothérapie, oxygène hyperbare pourraient contribuer à améliorer les résultats du traitement conservateur voire chirurgical de l'ONM.

❖ Laser

Le laser utilisé à faible intensité, permettrait la stimulation du processus de réparation tissulaire, augmenterait la matrice inorganique osseuse et l'indice mitotique ostéoblastique et stimulerait la croissance des vaisseaux lymphatiques et des capillaires.

❖ Plasma riche en fibrine

Le PRF est un caillot de fibrine contenant la forme moléculaire naturelle de la fibrine qui s'est constitué naturellement pendant que le sang coagule dans le tube, la centrifugation n'ayant pour seul effet que de séparer les différents éléments.

Le PRF favorise la cicatrisation, stimule la croissance des cellules et permet de réduire sensiblement la résorption osseuse post-extractionnelle.

❖ Ozonothérapie

L'application d'ozone sur l'os nécrosé ou sur les sites d'extraction pendant ou après la réalisation du geste chirurgical invasif permettrait de stimuler la prolifération cellulaire et la cicatrisation tissulaire. Le protocole comporte une antibiothérapie de 15 jours (amoxicilline 02 g par jour+ acide clavulanique, et métronidazole 01 g par jour) et des séances quotidiennes d'ozonothérapie 07 jours avant et après l'intervention chirurgicale.

❖ Parathormone

L'administration à faibles doses de parathormone recombinante (tériparatide ou Forsteo®, à 20 µg tous les jours en injection sous-cutanée pendant plusieurs mois) augmenterait la densité osseuse et restaurerait la microarchitecture de l'os.

❖ **Oxygénothérapie hyperbare**

Oxygénothérapie hyperbare (OHB) est une modalité thérapeutique où le patient respire de l'oxygène pur (à 100 %) à l'intérieur d'une chambre dans laquelle la pression est supérieure à celle du niveau de la mer (Atmosphère absolue ou ATA), en général de 1,5 à 03 ATA, pendant au moins 90 minutes.

Il est à noter que deux essais cliniques contrôlés et randomisés sont en cours aux Etats-Unis (universités de Duke et du Minnesota) pour évaluer l'intérêt de l'utilisation de l'OHB dans le traitement des ONM. Les résultats préliminaires de ces études indiquent un effet bénéfique de l'OHB tant sur l'amélioration de la cicatrisation tissulaire que sur la diminution des douleurs à long terme.

3.2. Complications générales des traitements médicamenteux anticancéreux en relation avec la pratique bucco-dentaire :

3.2.1. Les conséquences hématologiques : hématotoxicité :

La chimiothérapie endommage les cellules à renouvellement rapide notamment les cellules souches hématopoïétiques situées au sein de la moelle osseuse : globules blancs, plaquettes et/ou globules rouges. Cela aboutit alors respectivement à une leucopénie (la plus précoce et la plus fréquente), à une thrombopénie (pour des doses souvent plus élevées que celles qui induisent la leucopénie) et à une anémie (inconstante). Lorsque les trois types de cellules sont touchés, on parle de pancytopénie.

Cette différence en fonction des lignées provient des différences de durée de vie de ces éléments figurés du sang (4-5 jours pour les leucocytes, 8-12 jours pour les plaquettes et 120 jours pour les hématies). (79)

Au moment de l'induction de la chimiothérapie, les valeurs hématologiques sont normales. Puis, elles vont progressivement s'effondrer jusqu'à l'**aplasie médullaire** (vers le 5ème et le 7ème jour de chimiothérapie) et rester faibles (pendant environ 14 à 21 jours). Ensuite, elles remontent. En intercure, les valeurs hématologiques sont quasi-normales. Les valeurs données sont indicatives et correspondent à un schéma thérapeutique utilisé en hématologie. On appelle le « **nadir** », le moment où l'aplasie est la plus profonde. (80)

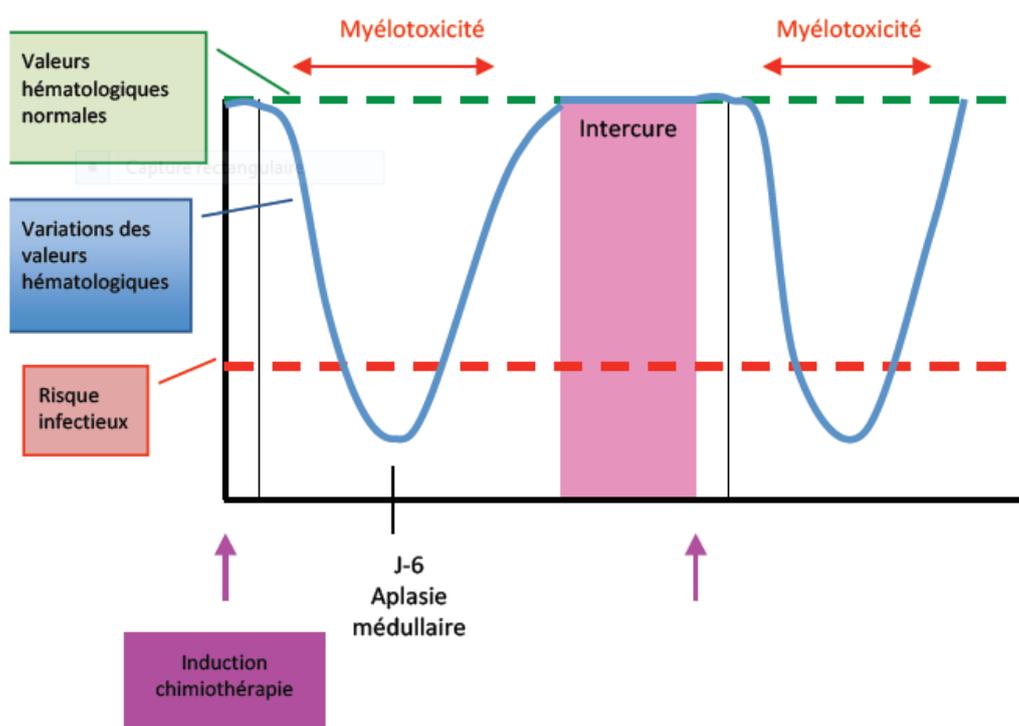


Fig 23: Evolution des valeurs hématologiques au cours d'une chimiothérapie lors d'un Protocole d'hématologie (80)

3.2.1.1. la leuconeutropénie : (80)

La diminution du nombre de PNN est la première manifestation de la myélosuppression. Elle s'accompagne d'accidents infectieux lorsque la neutropénie chute en-dessous de 1 G/L, la gravité de cette dernière dépendra de sa profondeur et de sa durée (risque augmenté au-delà de 7 jours). La numération des PNN et la détermination du grade de neutropénie constitue un des paramètres majeurs dans la décision de débiter ou retarder une cure ou de modifier les doses. Elle peut être prévenue par l'administration de facteurs de croissance hématopoïétique (G-CSF, GM-CSF). Les grades de l'OMS sont les suivants :

Grades OMS	PNN G/L
1	1,5 à 1,9
2	1 à 1,4
3	0,5 à 0,9
4	≤ 0,9

Tableau 11 : Grades de neutropénie selon l'OMS (80)

Tous les agents infectieux peuvent être rencontrés (bactéries, virus, champignons, parasites) mais les infections bactériennes demeurent de loin les plus fréquentes (90 %). En cas d'hémoculture positive, 60 % des germes retrouvés sont des cocci à Gram +, *Staphylococcus aureus* et surtout les staphylocoques à coagulase - (SCN) ; pour les bacilles Gram -, le plus rencontré est *Escherichia coli*. *Pseudomonas aeruginosa* est le plus souvent associé à une neutropénie et entraîne la plus forte mortalité. À côté des infections bactériennes, il est observé une prédominance des candidoses et des aspergilloses pour les infections mycosiques, de l'herpès et du CMV pour les infections virales, et de *Pneumocystis carinii* pour les infections parasitaires. (81)

La principale complication est **la neutropénie fébrile** nécessitant une prise en charge médicale urgente. Elle est définie comme telle lorsque le patient neutropénique présente une fièvre > 38,3°C une seule fois ou > 38°C deux fois à moins d'une heure d'intervalle, des frissons, un collapsus ou encore une hypothermie < 36°C. Les microorganismes impliqués sont les bactéries à 90% ainsi que les virus, champignons et parasites. Toute fièvre survenant chez un patient neutropénique doit être considérée comme d'origine infectieuse. Attention, elle n'est pas toujours présente (5 à 10%) ou peut être masquée par un traitement antipyrétique ou par les corticoïdes. Aucun diagnostic de fièvre « non infectieuse » ne devra être posé avant l'élimination d'une cause infectieuse. Le patient devra être pris en charge sans aucun délai dans la mesure où le risque d'évolution fatale est majeur. (80)

Toutes les molécules cytotoxiques sont neutropéiantes, les nadirs et les délais de récupération des lignées cellulaires sont renseignés pour chacune et correspondent à un traitement en monothérapie à dose usuelle. Les associations ont un effet synergique sur la myélotoxicité **(80)**. Le **Sunitinib** engendre fréquemment des neutropénies (>50%) mais, comme pour les autres thérapies ciblées, l'évolution fébrile reste très rare. **(82)**

3.2.1.2. Lymphopénie :(80, 82)

Les lymphocytes sont les cellules intervenant dans tous les mécanismes immunitaires de l'organisme. Une immunodépression induite par une lymphopénie peut intervenir parallèlement à la neutropénie mais elle reste moins sévère et plus brève. La profondeur de l'immunodépression est difficile à mesurer car elle n'est pas proportionnelle à la lymphopénie. La récupération après l'arrêt du traitement est lente : 10 à 12 mois.

Plusieurs grades ont été définis :

Grades OMS	Lymphocytes G/L
1	Jusqu'à 0,8
2	0,5 à 0,8
3	0,2 à 0,5
4	≤ 0,2

Tableau 12 : grades de lymphopénie selon l'OMS **(80)**

Les manifestations de cette toxicité sont des infections opportunistes fongiques, virales ou parasitaires nécessitant parfois des traitements préventifs.

Une administration continue à faible dose est plus lymphopéniante qu'une administration discontinue. Les agents alkylants notamment le Cyclophosphamide et les antimétabolites puriniques sont les médicaments cytotoxiques les plus impliqués. Parmi les thérapies ciblées, l'Alemtuzumab, le Pazopanib, le Rituximab, le Sorafénib, le Sunitinib et l'Everolimus sont fréquemment lymphopéniants.

3.2.1.3. Thrombopénie : (80 ; 82 ; 83; 84)

La chute du taux de thrombocytes (ou plaquettes) est due à la toxicité cumulative des anticancéreux sur la lignée mégacaryocytaire. Le nadir est plus tardif que pour les PNN : 2 à 4 semaines et la récupération des valeurs normales est plus lente : jusqu'à 6 semaines. Certains anticancéreux provoquent des thrombopénies non cumulatives par toxicité spécifique sur les plaquettes. Le risque majeur de la thrombopénie est l'hémorragie, non corrélée au taux de plaquettes mais devenant importante lorsque la thrombopénie chute sous 30 G/L. Ce risque est également majoré en cas de fièvre, de méningite ou chez les enfants. Cliniquement, des

épistaxis, ecchymoses, purpura, métrorragies, hématuries ou hémorragies digestives ou du fond de l'œil peuvent être constatés. Les grades de toxicité définis par l'OMS selon le tableau :

Grades OMS	Taux de plaquettes (G/L)
1	75 à 99
2	50 à 75
3	25 à 50
4	≤ 25

Tableau13 : grades de la thrombopénie selon l'OMS(80)

Les cytotoxiques les plus thrombopéniants sont : - Les nitroso-urées, la Mitomycine C et le Témzolomide, - Le Carboplatine, le Gemcitabine et le Topotécan, - Le Busulfan et le Cyclophosphamide à fortes doses, - Le Melphalan en traitement continu ou à fortes doses. La Gemcitabine provoque des thrombopénies non cumulatives par atteinte spécifique de la lignée mégacaryocytaire. Une thrombopénie est à noter dans 30% des cas lors d'un traitement par Sorafénib ou Sunitinib.

3.2.1.4. l'Anémie : (80; 82 ; 83)

L'anémie est la conséquence de la diminution du taux de globules rouges, appelés également érythrocytes ou hématies. Elle est définie par un taux d'Hémoglobine (Hb) plasmatique atteignant moins de 11g/dl chez la femme et 12g/dl chez l'homme. La toxicité est inconstante et souvent associée à des signes de dysérythroïèse d'où le fait que l'anémie soit très souvent normocytaire (érythrocytes de taille normale), normo ou hypochrome (taux Hb diminué) avec un taux de Ferritine et de réticulocytes élevés. Les globules rouges ont une demi-vie plus longue (120 jours) que les globules blancs, ils seront moins affectés par la chimiothérapie et l'anémie n'apparaîtra qu'après le cumul de doses de plusieurs cures. Les anémies causées par une hémolyse aigüe sont rares et résultent d'une toxicité spécifique (comme pour la Mitomycine C)

Les grades de toxicité sont définis ci-dessous :

Grade OMS	Taux d'hémoglobine (g/dl)
1	9,5 à 10,9
2	8 à 9,4
3	6,5 à 7,9
4	≤ 6,5

Tableau 14 : Grades de l'anémie selon l'OMS (80)

Cliniquement, l'anémie provoque une asthénie associant vertiges, pâleur, dyspnée, tachycardie, angor, palpitation, dépression, baisse de la conscience et de la libido.

Les sels de Platine sont fortement anémiant. Le Sunitinib, le Sorafénib et l'Everolimus provoquent une anémie dans plus de 50% des cas. Une méta-analyse a démontré que l'utilisation des thérapies ciblées en monothérapie augmentait le risque d'anémie.

3.2.2. Les conséquences cardiovasculaires : (HTA) (85)

L'HTA est l'effet indésirable le plus fréquemment observé chez les patients traités par des anti-VEGF.

Les caractéristiques de cette HTA sont les suivantes : l'élévation de la PA sous traitement est constante dès les premières semaines de traitement chez tous les patients qu'ils soient initialement hypertendus ou normotendus ; elle atteint fréquemment le stade d'HTA chez les patients normotendus et rend plus difficile le contrôle tensionnel des patients connus comme hypertendus. Cette HTA est dose dépendante.

Le mécanisme physiopathologique de l'HTA n'est pas complètement élucidé et passe par la neutralisation des effets physiologiques majeurs du VEGF au niveau de la cellule endothéliale et donc de la paroi vasculaire. La perfusion de VEGF exogène s'accompagne d'une hypotension par le biais de l'activation de la NO-synthase endothéliale et de la production de monoxyde d'azote (NO) . à ce jour, on considère que cette HTA iatrogène serait due à une inhibition de la NO synthase endothéliale avec une réduction de la libération de NO par les cellules endothéliales en réponse à différents stimuli entraînant une altération de la vasodilatation endothéliale dépendante, une raréfaction artériolaires et capillaire , une altération structurale des micros vaisseaux et une augmentation de l'activité sympathique adrénergique.

3.2.3. Toxicité rénale : (85,86)

Certaines molécules de chimiothérapie, notamment les sels de platine, peuvent avoir une incidence sur la fonction rénale. Afin de diminuer la toxicité de ces médicaments au niveau des reins, une hyperhydratation avant et pendant la chimiothérapie est parfois proposée. Une surveillance des reins, en général par une prise de sang, est systématiquement prévue avant chaque cure de chimiothérapie afin d'évaluer leur fonctionnement. **(86)**

Parmi les complications rénales observées chez les patients recevant un anti-VEGF, la plus fréquente est la protéinurie, qui peut apparaître avec un délai variable après la mise sous traitement anti-angiogénique. Elle est presque constamment associée à l'HTA. Comme l'HTA, la protéinurie iatrogène est aussi habituellement réversible à l'arrêt des anti-VEGF.

Le taux de survenue d'une protéinurie liée à l'administration du bevacizumab varie entre 21 et 64 % selon les études . Elle est aussi dépendante de la dose de

bevacizumab et le plus souvent sans conséquence sur la poursuite du traitement antiangiogénique et la fonction rénale. **85)**

**La prise en charge odonto-stomatologique des
patients sous traitement médicamenteux
anticancéreux**

4. La prise en charge odonto-stomatologique des patients sous traitement médicamenteux anticancéreux : (87, 88)

Chez le patient cancéreux, il existe des lésions bucco-dentaires liées d'une part au cancer (immunodépression, insuffisance médullaire, évolution du processus tumoral) et, d'autre part, à la thérapeutique (chimiothérapie, bisphosphonates, immunothérapie et thérapie ciblée). Avant tout début de traitement, il est nécessaire de procéder à une remise en état bucco-dentaire si la santé du patient le permet.

Le rôle de l'odonto-stomatologiste consistera alors à donner des conseils d'hygiène, à prodiguer des soins préventifs et à traiter les complications hémorragiques et infectieuses qui pourraient entraver le déroulement de ces traitements. Ce suivi sera prolongé même après arrêt du traitement.

4.1. La prise en charge des patients sous chimiothérapie : (89,90, 91, 92, 93, 94, 95,96)

En raison des effets myélosuppresseurs associés, la chimiothérapie s'accompagne d'une diminution significative des capacités de défense de l'organisme. Dans ces conditions, les foyers infectieux bucco-dentaires chroniques sont susceptibles de subir des exacerbations aiguës et d'être à l'origine d'une dissémination de germes pathogènes dans l'organisme (bactériémie) et dans les cas les plus graves, d'une crise de septicémie susceptible de mettre en danger le pronostic vital du patient. C'est pourquoi, il est préférable d'éliminer toute source d'infection avant de débiter une chimiothérapie.

4.1.1. Prise en charge du patient avant une chimiothérapie :

Avant les chimiothérapies à doses élevées, il convient de procéder par principe à l'élimination de tous (si possible) les foyers infectieux bucco-dentaires qui risqueraient d'être à l'origine de complications aiguës pendant la phase de la suppression relative ou complète des fonctions de la lignée blanche. **(89)**

4.1.1.1. Bilan bucco-dentaire pré-chimiothérapie :

Le bilan bucco-dentaire doit être particulièrement complet et minutieux. Il a pour objectif de mettre en évidence l'ensemble des FIBD, patents ou latents et de révéler d'éventuels facteurs favorisant une infection. Il nécessite un interrogatoire rigoureux ainsi que des examens cliniques et radiographiques (**radiographie panoramique**), voire biologiques (un **bilan sanguin**).

Lors de ce bilan, le praticien mettra l'accent sur la nécessité d'une excellente hygiène bucco-dentaire et informera le patient sur les répercussions buccales réversibles de la chimiothérapie, ainsi que des risques potentiels d'infections et d'hémorragies.

La conduite à tenir sera différente suivant le caractère plus ou moins aplasiant de la chimiothérapie.

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

- Avant une chimiothérapie non aplasante, il est particulièrement recommandé d'éliminer les foyers infectieux bucco-dentaires (FIBD);
- Avant une chimiothérapie aplasante, il est impératif d'éliminer les FIBD. **(90)**

4.1.1.2. Mise en état bucco-dentaire avant chimiothérapie :

La mise en état bucco-dentaire a pour objectif de minimiser les complications et l'inconfort du patient, liés à la chimiothérapie, permettant ainsi un meilleur déroulement de la cure.

Elle repose sur :

- l'élimination des foyers infectieux dentaires et parodontaux actifs ou potentiels;
- la restauration des dents cariées et le remplacement des restaurations défectueuses ;
- la suppression des éléments traumatiques dentaires (polissage des surfaces rugueuses) et prothétiques (élimination des prothèses inadaptées) ;
- la suppression des appareils orthodontiques perturbant l'hygiène et blessant les muqueuses ;
- un détartrage, ainsi qu'un EHO. **(91)**

Aucun protocole précis ne spécifie quel genre de mesures thérapeutiques doivent nécessairement être instaurées pour assurer l'élimination des foyers infectieux buccodentaires. On peut, toutefois, se baser sur un certain nombre de critères appropriés disponibles dans les données de la littérature, tels qu'ils sont résumés dans le tableau ci-dessous. Ces critères ne se fondent qu'en partie sur des données étayées par des études cliniques contrôlées, une autre partie correspondant aux propositions de l'Institut National du Cancer (INCa). **(89)**

Spécialité	Avulsion	Soins conservateurs
Parodontologie	-Dent avec profondeur de poche >5 mm ; -Dent avec atteinte de furcation de classe II ou III.	-Dent avec profondeur maximale au sondage des poches ≤5 mm ; -Dent avec atteinte de furcation de classe I -Élimination minutieuse et complète des dépôts sous gingivaux.
Endodontie	-Dent non vitale et sans traitement avec foyer radiologique étendu ou symptômes cliniques ; -Dent non vitale avec traitement (obturation endodontique complète ou incomplète) et présence de signes cliniques et/ou radiologiques de pathologie apicale.	-Dent vivante avec indication à un traitement endodontique (avec ou sans symptômes cliniques) : traitement endodontique conventionnel ; -Dent non vitale (sans traitement): traitement endodontique conventionnel ; -Dent non vitale avec traitement (obturation endodontique complète ou incomplète), pas de signes cliniques ni radiologiques de pathologie apicale : pas de traitement spécifique pour le moment.
OCE		-Lésions carieuses (caries moyennes et profondes) : réalisation d'obturations, le cas échéant traitement endodontique.
Chirurgie	-Dent semi-incluse ou enclavée ; -Reste radiculaire avec symptômes cliniques ou radiologiques d'inflammation.	-Dent complètement incluse ; -Reste radiculaire sans symptômes cliniques ou radiologiques d'inflammation : pas de traitement spécifique pour le moment.
Implantologie	Implant: présence de symptômes cliniques importants, sillon gingival marginal ≥ 7mm.	-Implant: absence de symptômes cliniques, absence de mobilité, sillon gingival marginal ≤3 mm : pas de traitement spécifique pour le moment ; -Implant: présence de symptômes cliniques faibles à modérés, sillon gingival marginal 4 à 6 mm : nettoyage soigneux du colimplantaire, en cas d'hygiène buccale insuffisante, le cas échéant prévoir l'avulsion.
Pédodontie	-Dent de lait avec exfoliation spontanée < 12 mois ; -Dent de lait nécrosée ; -Carie profonde sur dent de lait, avec perforation dans la pulpe.	-Dent de lait avec exfoliation spontanée > 12 mois : pas de traitement spécifique pour le moment ; -Appareillages orthodontiques fixes : ablation de l'appareillage.

Tableau 15 : Indications d'avulsion ou de conservation dentaire pour l'assainissement de la cavité buccale avant chimiothérapie. (89)

Théoriquement, toutes les dents atteintes doivent être soignées avant l'initiation de la chimiothérapie. Les gestes chirurgicaux destinés à assainir la cavité buccale doivent être entrepris au plus tôt, de façon à ce que la cicatrisation muqueuse soit acquise avant le début de la chimiothérapie. L'idéal serait de réaliser toutes les thérapeutiques qu'elles soient chirurgicales ou conservatrices au moins 2 semaines avant le début de la cure de chimiothérapie. **(90)**

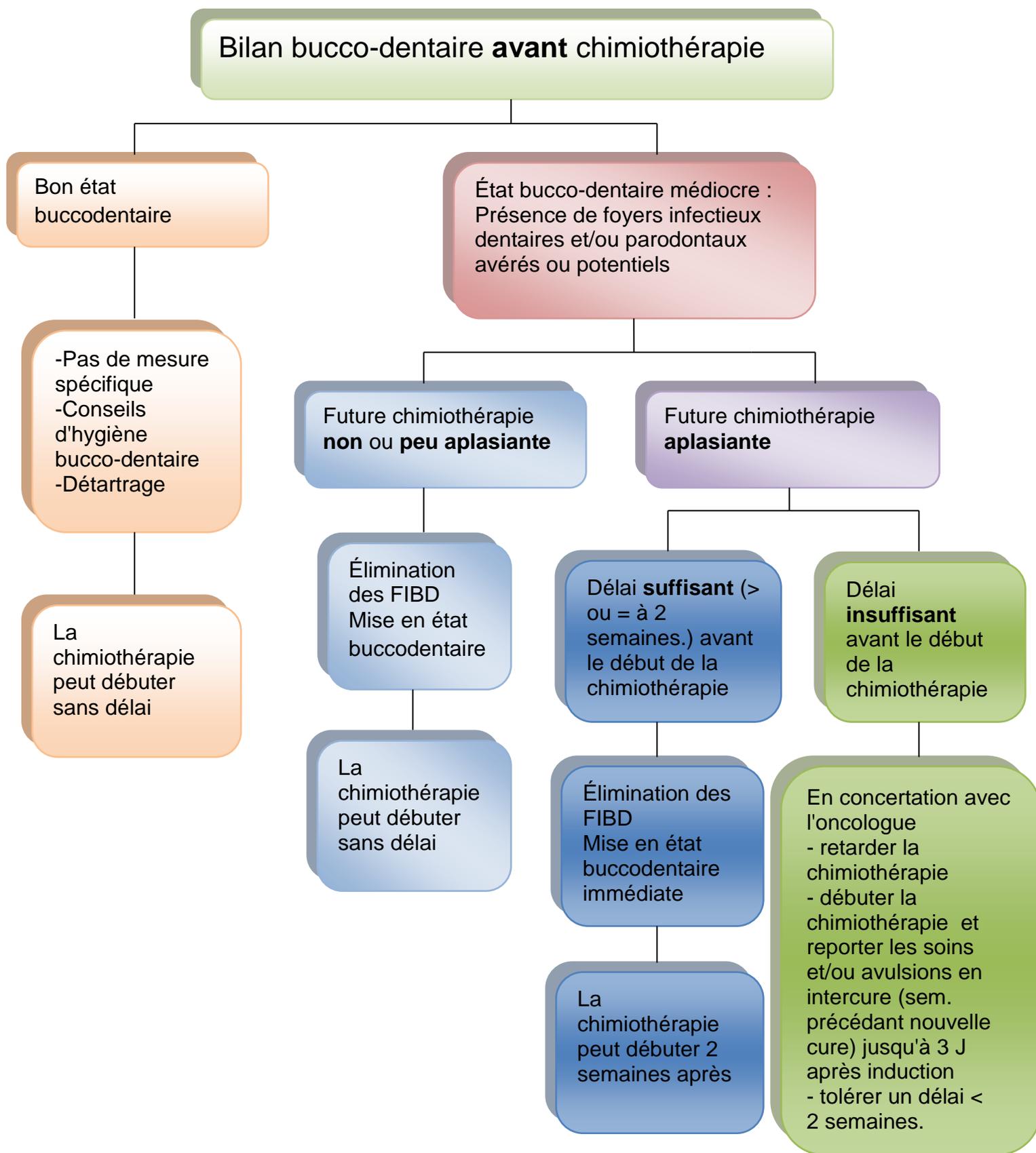


Fig.24 : Bilan et mise en état bucco-dentaire avant la chimiothérapie. (92)

4.1.2. la prise en charge pendant la chimiothérapie :

Les précautions à prendre lors des soins bucco-dentaires sont destinées à prévenir tous risques infectieux et hémorragiques.

4.1.2.1. Conseils d'hygiène bucco-dentaire et précautions particulières :

- ✓ **Une hygiène buccale rigoureuse est nécessaire**, avec brossage des dents régulier à l'aide d'une brosse à dents extra-souple (15/100), voire chirurgicale (7/100). Celle-ci doit être changée plus régulièrement que dans les cas habituels, un trempage dans une solution antiseptique (chlorhexidine) entre deux brossages permettant de limiter la prolifération bactérienne sur les brins. En cas de risque d'hémorragie, des bâtonnets en mousse peuvent être préférés : il s'agit de petites éponges qui permettent d'éliminer la plaque dentaire tout en limitant le risque de blessure.
- ✓ **Les bains de bouche nettoient, lubrifient et protègent la muqueuse.**
Des solutions alcalines (bicarbonate), antifongiques, antiulcéreuses (sucralfate) et anesthésiantes (xylocaïne) peuvent être utilisées.
Les produits contenant de l'alcool doivent être évités.(91)

4.1.2.2. Précautions à prendre lors des soins bucco dentaires :

Deux risques majeurs doivent guider la conduite à tenir en matière de soins dentaires : le risque hémorragique lié à la thrombopénie et le risque infectieux lié à la leucopénie et neutropénie.

4.1.2.2.1. Préalable : connaître le statut hématologique du patient :

La réalisation d'un bilan sanguin FNS (de la veille ou du matin même), ainsi qu'une coordination étroite avec l'oncologue, constituent un préalable indispensable à la réalisation de tout acte chez un patient subissant une chimiothérapie. La conduite à tenir sera donc sous la dépendance des valeurs hématologiques du patient (plaquettes, leucocytes et neutrophiles en particulier).

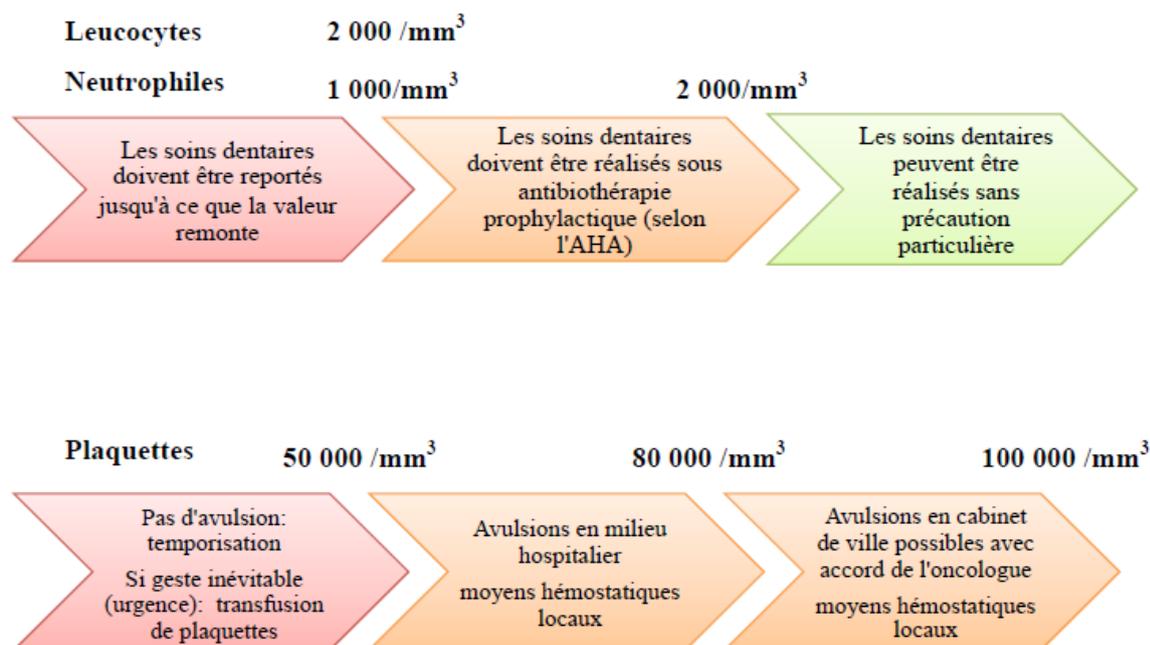


Fig.25 : Conduite à tenir en fonction des valeurs hématologiques du patient sous chimiothérapie. (93)

4.1.2.2.2. Actes non ou peu invasifs :

Les actes non ou peu invasifs sont sans risque hémorragique, ni infectieux et peuvent donc être réalisés classiquement en prenant en compte uniquement les précautions générales communes à tous patients ordinaires.

Les actes non invasifs selon l'AFSSAPS : Pas d'antibiothérapie prophylactique.

- Actes de prévention non sanglants ;
- Soins conservateurs ;
- Soins prothétiques non sanglants ;
- Dépose postopératoire de sutures ;
- Pose de prothèses amovibles ;
- Pose ou ajustement d'appareils orthodontiques ;
- Prise de radiographies dentaires.

4.1.2.2.3. Actes invasifs :

Est considéré comme invasif tout acte susceptible d'induire un saignement et une infection locale, à distance ou générale. Le patient sous chimiothérapie est considéré comme étant immunodéprimé. Les actes invasifs chez les patients immunodéprimés sous chimiothérapie selon l'AFSSAPS :

- Soins endodontiques (dents à pulpe vivante, nécrosée ou reprise de traitement avec ou sans LIPOE) ;

- Soins parodontaux (détartrage, surfaçage, sondage) ;
- Avulsions dentaires ;
- Soins prothétiques/orthodontiques à risque de saignement.(94)

L'AFSSAPS recommande donc chez ces patients, une antibiothérapie flash lors de certains actes invasifs (soins endodontiques ; soins prothétiques ; et soins orthodontiques), et une antibioprofylaxie qui sera poursuite jusqu'à la cicatrisation (2g d'amoxicilline par jour pendant 8 jours) lors des soins parodontaux et avulsion dentaire.

Situation	Antibiotique	adulte	Enfant
Sans allergie aux pénicillines	Amoxicilline	2 g- v.o ou i.v.	50 mg /kg- v.o ou i.v.
En cas d'allergie aux pénicillines	Clindamycine	600 mg- v.o ou i.v.	20 mg/kg- v.o ou i.v.
Prise unique dans l'heure qui précède l'intervention			

Tableau 16 : Schémas d'administration préconisés pour l'antibiothérapie prophylactique. (94)

❖ **Précautions vis-à-vis de l'anesthésie :**

Les anesthésies loco-régionales, intra-septales et intra-ligamentaires sont contre-indiquées au vu des risques hémorragiques et infectieux.

❖ **Précautions vis-à-vis des avulsions dentaires :**

Les avulsions dentaires se font systématiquement **sous antibioprofylaxie/antibiothérapie**, après avoir vérifié les valeurs hématologiques du patient. (94)

❖ **Gestion du risque hémorragique et protocole d'hémostase locale :**

Si possible, il faut planifier le geste à risque hémorragique en début de journée et en début de semaine pour permettre un contrôle post-opératoire.

➤ **Pendant les soins :**

- Anesthésie :
 - locale avec vasoconstricteurs (sauf si contre-indication) ;
 - anesthésies loco-régionales contre-indiquées en raison du risque d'hématome expansif ;
- Intervention chirurgicale la moins traumatique possible ;
- Les septas osseux doivent être régularisés ainsi que les berges muqueuses
- Le tissu de granulation ainsi que les granulomes ou kystes doivent être curetés en totalité.(95)

• **Hémostase locale : (96,97, 98)**

La réalisation de l'hémostase locale a comporté d'abord une compression bidigitale et/ou à l'aide d'une compresse imbibée de l'acide Tranexamique à 5% suivie de la mise en place, dans les alvéoles ou la cavité opératoire, d'une mèche hémostatique (oxycellulose oxydée et régénérée type Surgicel) en dehors de patients à risque infectieux, tout en sachant que le contact osseux direct avec l'oxycellulose est contre-indiqué. Les berges de la plaie ont été rapprochées, après un léger décollement, par des points de sutures unitaires séparés et le site opératoire protégé par la mise en place d'une gouttière qui pouvait être, selon les possibilités de rétention, en pâte siliconée (Optosil) (Figs.3-7) (96) ou en résine (Figs. 8-11) (96). Seules les colles chirurgicales qui doivent être utilisée en complément de l'agent hémostatique local et des sutures permettent de réaliser régulièrement un pansement parfaitement hermétique (tableau 3).



Fig 26 : extraction de la 17 berges



fig 27 : mise en place de surgicel



fig 28: rapprochement des berges



Fig 29 : gouttière en optosil



fig 30 : Contrôle à 8j, ablation points de suture



Fig 31 : Vue préopératoire



fig 32 : Extractions, mise en place de Surgicel et rapprochement des berges



Fig 33 : Renforcement de la gouttière par du Xantopren et insertion en bouche.



Fig34 : Contrôle à 8j.

1. Techniques d'hémostase par compression			
Composition	Nom commercial	Forme et présentation	Mécanisme d'action
Cellulose oxydée régénérée	Surgicel® Curacel® Tabotamp®	Gaze	Elle assure une compression locale
Gélatine d'origine porcine	Gelfoam® Gelita® Curaspon®	Éponge	Le mode d'action de la gélatine n'est pas totalement élucidé. L'action est probablement plus mécanique que physiologique
Collagène d'origine bovine	Pangen® Collagene Z® Bleed-X® Antema® Curacoll® Biocollagen®	Compresse Éponge Poudre	Il assure une compression locale et stimule l'adhésion plaquettaire
2. Colles chirurgicales :			
Gélatine-résorcine-formol	Colle GRF	Pansement	Le formol entraîne la polymérisation de la résorcine en chaîne stable, qui emprisonne la gélatine; la polymérisation s'accompagne d'un durcissement du mélange
Cyanoacrylates	Epiglu® Histoacryl® (n-butyl-2-cyanoacrylate)	Ampoule plastique	La polymérisation se fait au contact de la vapeur d'eau de l'air. L'adhésion aux tissus résulte de la

			combinaison de forces mécaniques et chimiques. L'humidité de la surface d'application accélère la polymérisation mais diminue l'adhérence
Colles biologiques commercialisées	Tissucol® Beriplast® Hemaseel® Quixil® Bolheal® Biocol® ViGuard FS	- Kit avec 2 solutions • Solution A - Fibrinogène humain - Fibronectine humaine - Aprotinine bovine - Facteur XIII - Plasminogène humain • Solution B - Thrombine humaine - Chlorure de calcium	Les colles de fibrine permettent de normaliser la phase finale de la coagulation
3-autres :			
Antifibrinolytiques	Exacyl® Spotof Gé® (acide tranexamique) Amicar® (acide epsilon aminocaproïque)	Ampoule de 10 ml Solution buvable	

Tableau 17 : Principaux agents hémostatiques utilisés en chirurgie orale.(97)

➤ **Après les soins**

• **Conseils post opératoires :**

- pas de bain de bouche pendant 48h
- ne pas fumer pendant 48h
- alimentation semi-liquide et froide pendant 48h. **(95)**
- **Devant une reprise de saignement**, le patient doit pouvoir joindre son praticien ou à défaut une structure d'urgence de proximité. Le médecin dentiste doit refaire l'hémostase locale en procédant ainsi : après la réalisation d'une anesthésie locale, il élimine par un curetage non agressif le caillot occupant l'alvéole, qu'il soit hypertrophique ou non, puis il refait les points de suture qui doivent être bien serrés.

Parfois, il persiste un saignement provenant le plus souvent du bord libre de la gencive ce qui peut arriver surtout s'il existe une inflammation gingivale. Dans ce cas, l'odontologiste essaie de l'arrêter momentanément par compression au doigt ou en injectant de l'anesthésique à proximité du point de saignement (compression due au produit injecté et action des vasoconstricteurs) afin de pouvoir appliquer des cyanoacrylates.

- Suivi du patient : Contrôle de la cicatrisation muqueuse après 7 à 10 jours. **(97)**

4.1.2.2.4. Cas particulier de l'urgence dentaire lors de l'aplasie médullaire :

Pendant la phase d'aplasie, les conditions optimales sont créées pour que des foyers infectieux chroniques latents se manifestent. On assiste alors au déclenchement d'épisodes aigus ou subaigus d'une péri coronarite au niveau d'une dent de sagesse enclavée, d'abcès parodontaux, qui constituent les complications infectieuses dentaires les plus fréquentes, ou plus rarement, d'une infection apicale. Ces foyers infectieux peuvent initier une infection régionale (cellulite périmaxillaire, ostéite...) et parfois même générale (septicémie).

Si le patient consulte en urgence pour une infection qui s'est déclarée et qu'il se trouve en aplasie, il est alors préférable qu'il soit pris en charge en **milieu hospitalier**.

La conduite à tenir doit être la suivante :

- **Traitement médical** de première intention :

Un traitement analgésique et antibiotique est alors mis en route, et permet de temporiser les soins locaux jusqu'à la remontée des éléments figurés du sang.

- **Traitement local** éventuel :

Lorsque l'état buccal du patient le permet, des *soins locaux* à minima peuvent être envisagés : nettoyage et désinfection d'une cavité de carie, drainage par voie endodontique d'une infection apicale, irrigation à l'aide de solutions antiseptiques d'un foyer infectieux parodontal ou péri-coronaire.

- **Avulsion dentaire** inévitable et en ultime recours

Si une avulsion dentaire devait absolument être effectuée sans attendre la restauration hématologique, elle doit être effectuée sous couvert d'une **antibiothérapie** et d'une **transfusion de plaquettes** en cas de thrombopénie importante (inférieure à 50 000/mm³) et à l'aide de tous les **moyens hémostatiques locaux**(pansement, sutures...). **(99)**

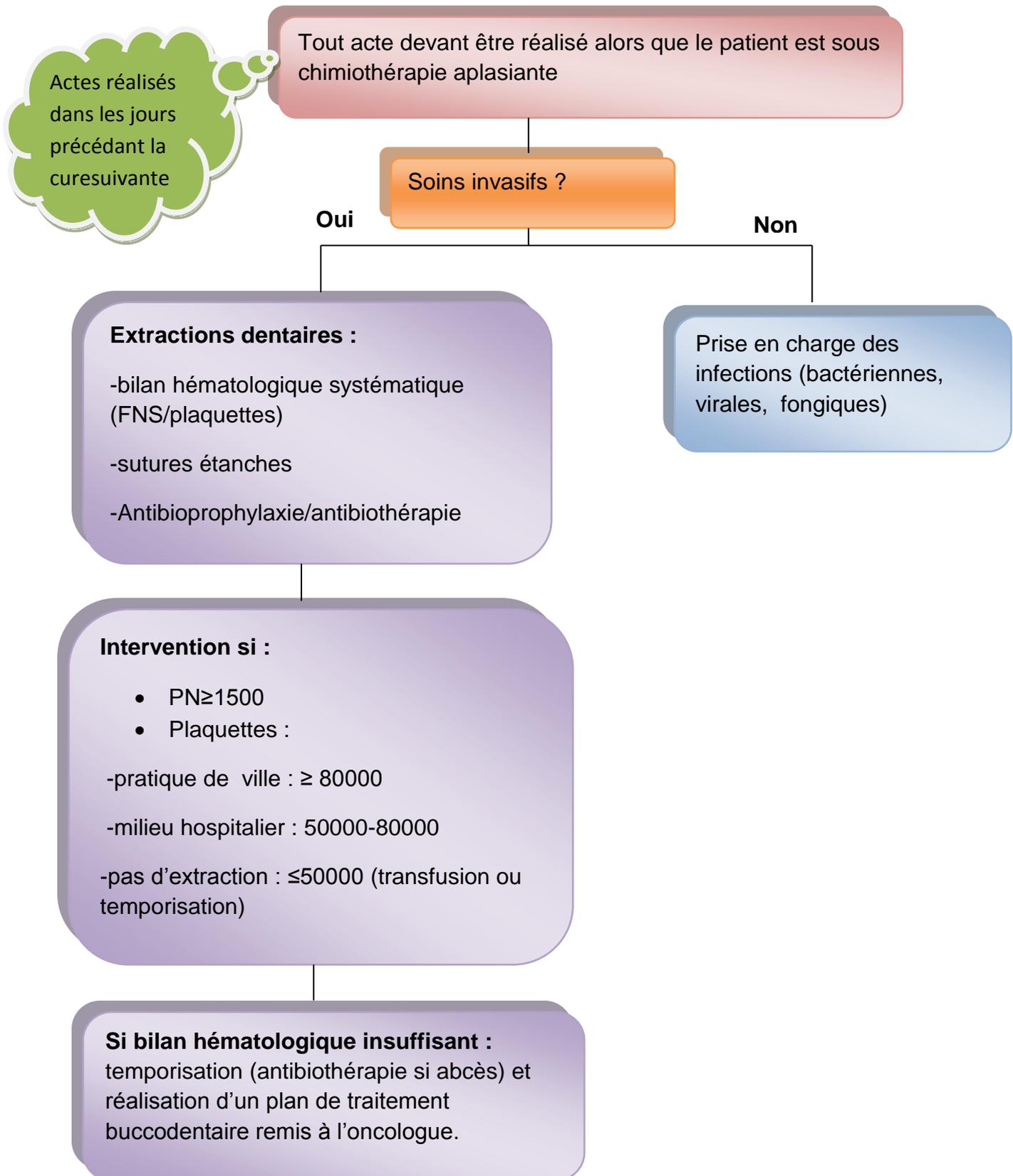


Fig .35 : Prise en charge bucco-dentaire pendant la chimiothérapie : Traitements des urgences dentaires. (92)

4.1.2.3. Précautions vis-à-vis des prescriptions courantes en odontologie :

➤ **Antibiotiques :**

Les **pénicillines** sont déconseillées chez les patients traités par **méthotrexate**.

➤ **Antalgiques et anti-inflammatoires :**

Les médicaments ayant une hématotoxicité comme les **AINS** sont **à proscrire. (95)**

4.1.3. Prise en charge du patient après une chimiothérapie :

Après chimiothérapie, toutes les valeurs hématologiques sont à nouveau normales, il n'y a donc aucune contre-indication aux soins dentaires, ni précautions particulières à prendre hormis les précautions générales.

Le dentiste traitant assurera à son patient un suivi bucco-dentaire régulier dont la fréquence varie de 6 à 12 mois, à adapter en fonction du contexte clinique. **(95)**

4.2. La prise en charge odontologique des patients traités par bisphosphonates : (100, 101, 102)

Lorsque l'indication du traitement BP est posée, il est recommandé que le médecin prescripteur informe son patient des risques et des bénéfices associés à la molécule choisie et de la nécessité de consulter un professionnel de la cavité orale pour faire un bilan bucco-dentaire et recevoir les soins appropriés avant l'initiation du traitement par BP. Il est également recommandé que le médecin prescripteur informe le professionnel de la cavité orale du type de traitement prescrit, de sa durée potentielle, des facteurs de risque d'ONM et de l'évolution prévisible de la pathologie du patient. **(100)**

4.2.1. Patients candidats à un traitement par bisphosphonates :

a. Chez les patients devant recevoir un BP dans le cadre de pathologies malignes, il est indispensable :

- De réaliser un bilan bucco-dentaire : celui-ci sera pratiqué par un chirurgien dentiste ou un stomatologue.
- De réaliser un bilan radiologique : le panoramique dentaire devra être complété par des clichés rétro-alvéolaires voire un denta-scan en cas de doute concernant un foyer infectieux.

Il est préférable de ne débiter le traitement par BP, si l'état clinique du patient le permet, qu'une fois la situation dentaire assainie : il faut effectuer les soins dentaires nécessaires, éliminer tous les foyers infectieux, attendre la cicatrisation des muqueuses et, dans la mesure du possible, la cicatrisation osseuse complète (120 jours).

b. Chez les patients devant recevoir un BP dans le cadre d'une ostéoporose/maladie Paget :

Il est recommandé d'effectuer un bilan bucco-dentaire, suivi des soins dentaires nécessaires. Ces soins ne doivent pas retarder l'instauration du traitement par BP chez les patients à risque élevé de fractures.

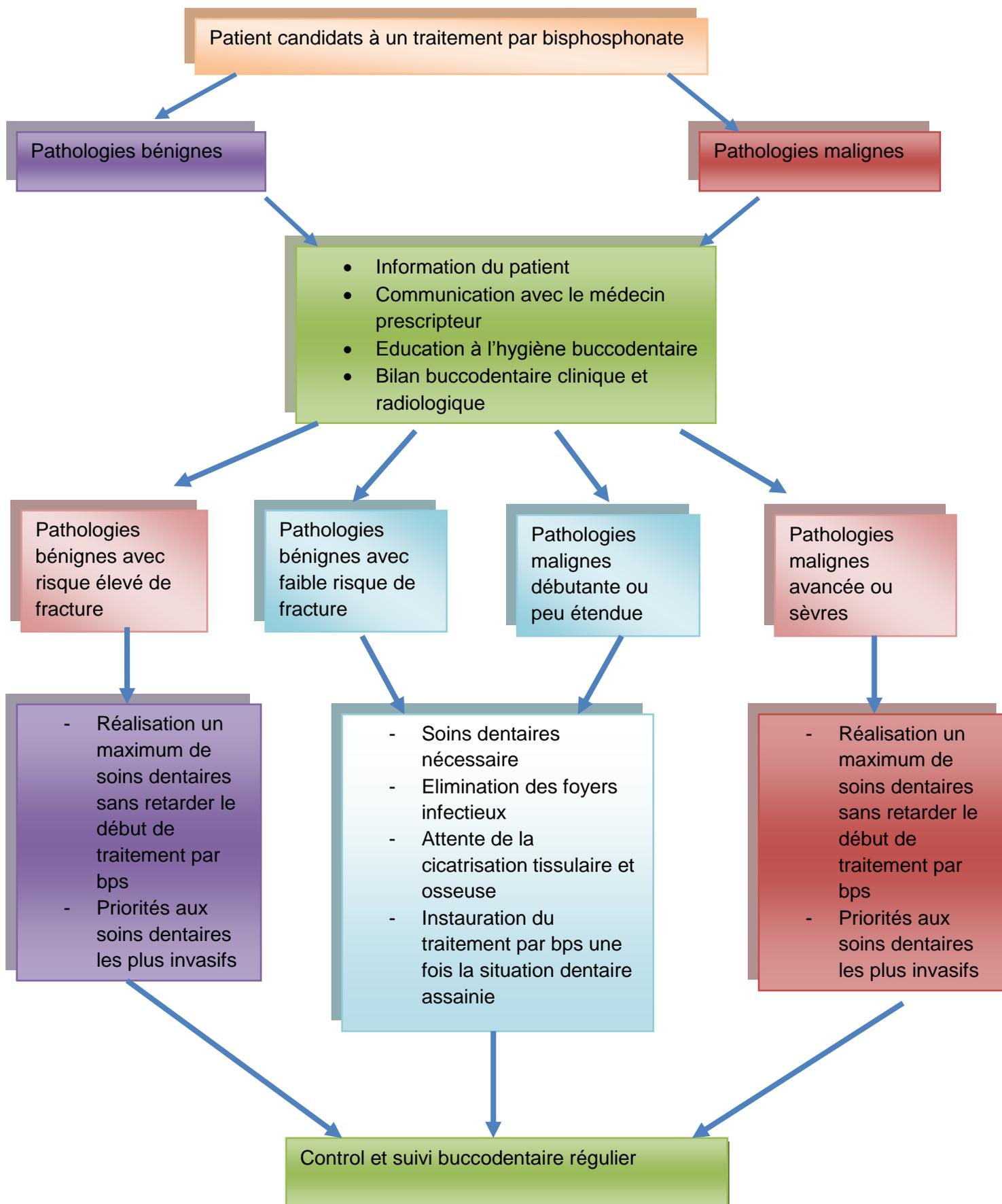


Fig 36 : prise en charge des patients candidats à un traitement par bisphosphonates.

4.2.2. Patients traités par bisphosphonates sans évidence d'ostéonécrose :

- a. Chez les patients recevant un bisphosphonate dans le cadre de pathologies malignes, il est indispensable de :**
- Réaliser un suivi bucco-dentaire : celui-ci sera pratiqué par un spécialiste tous les 4 mois et au moindre symptôme bucco-dentaire, en collaboration avec l'oncologue.
 - Dépister et traiter les foyers infectieux par des gestes aussi peu agressifs que possible pour l'os, le parodonte et la muqueuse. Il convient :
 - De limiter les extractions aux dents non conservables (mobilité de stade 3 ou présence de foyer infectieux actif) :
 - sans arrêter le traitement par BPs,
 - sous anesthésie locale ou locorégionale, sans vasoconstricteur,
 - sous traitement antibiotique la veille de l'extraction puis jusqu'à cicatrisation complète (évaluée cliniquement et radiologiquement),
 - régulariser la crête alvéolaire et suturer les berges de façon hermétique
 - D'envisager de confectionner une attelle parodontale pour stabiliser les dents dont la mobilité est de stade 1 à 2, plutôt qu'une extraction ;
 - D'éviter l'extraction en présence d'une dent avec carie délabrante mais sans mobilité pathologique, en réalisant un traitement de racine (en coupant la couronne de la dent à ras de la gencive), et en reconstituant la dent avec les techniques conventionnelles en prenant la précaution de ne pas altérer les tissus environnants ;
 - De contre-indiquer les traitements parodontaux chirurgicaux ;
 - De contre-indiquer l'implantologie. En revanche, la présence d'implants déjà intégrés dans la structure osseuse n'augmente pas le risque d'ONM ; ils doivent être conservés.
- b. Chez les patients recevant un bisphosphonate dans le cadre d'une ostéoporose/maladie Paget, il est recommandé :**
- De réaliser un suivi bucco-dentaire : celui-ci sera pratiqué par un chirurgien dentiste ou un stomatologue au moindre symptôme bucco-dentaire et, comme recommandé dans la population générale au minimum une fois par an
 - D'effectuer les avulsions dentaires, lorsqu'elles sont nécessaires, sous traitement antibiotique et de la façon la moins traumatisante possible. La chirurgie nécessaire sera réalisée en évitant de lever un ou des lambeaux d'épaisseur totale ; s'il existe des problèmes de fermeture de la plaie on privilégiera un lambeau d'épaisseur partielle pour préserver au mieux la vascularisation de l'os sous-jacent.

- Les données actuellement disponibles ne permettent pas de considérer que la prise de Bps pour une ostéoporose est une contre-indication à la mise en place d'un implant dentaire. **(101)**

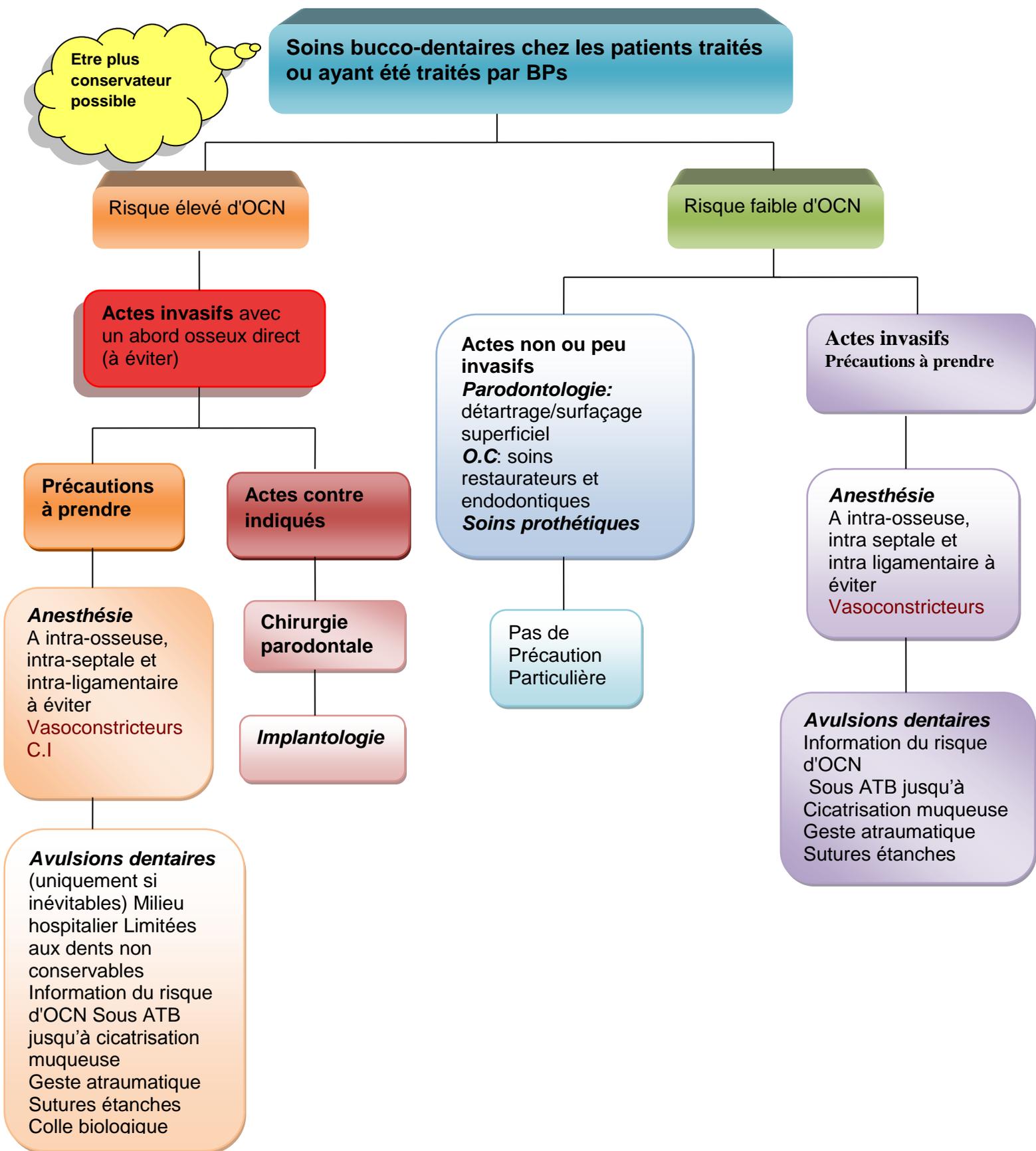


Fig 37 : Conduite à tenir sur la prise en charge des patients traités ou ayant été traités par BP

4.2.3. Suivi des patients après le traitement par bisphosphonates : (102)

Un contrôle buccodentaire clinique et radiologique doit être réalisé tous les quatre mois en cas de traitement intraveineux ou annuellement en cas de traitement per os. Les actes invasifs osseux et muqueux sont à éviter. La fréquence du suivi sera susceptible d'être modifiée en cas d'apparition d'ostéonécrose ou d'une urgence buccodentaire.

4.3. La prise en charge odontologique des patients traités par hormonothérapie et immunothérapie:

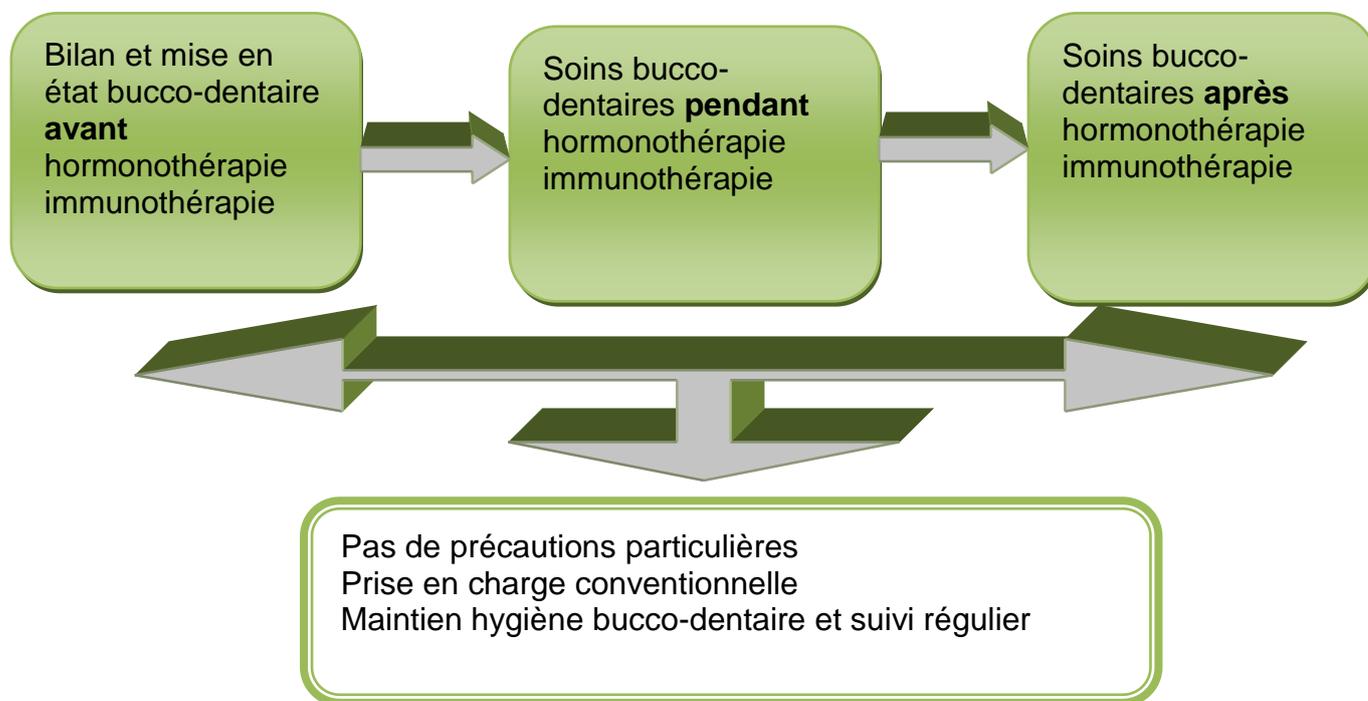


Fig 38: prise en charge odontologique des patients traités par hormonothérapie et immunothérapie. (92)

4.4. La prise en charge odontologique des patients traités par thérapies ciblées : (90, 103, 104)

Les thérapies ciblées, notamment les antiangiogéniques, sont de plus en plus utilisées en cancérologie. Les patients bénéficiant de ces traitements sont donc de plus en plus fréquemment rencontrés dans les cabinets dentaires. D'autant plus que des manifestations buccales, une majoration du risque infectieux et hémorragique ou

l'apparition d'OCN (Bevacizumab : Avastin® ; Sunitinib : Sutent®) peuvent être liées à ce type de traitement.

Actuellement, il n'existe **pas de consensus** concernant la prise en charge odontologique de ces patients traités par thérapie ciblée.

4.4.1.Prise en charge des patients avant la mise en place d'un traitement par thérapie ciblée :

- Avant l'instauration d'une biothérapie ciblée, il est impératif d'effectuer un bilan bucco-dentaire initial basé sur un examen clinique complet et une radiographie panoramique. Ce bilan est suivi d'une mise en état de la bouche avec éradication des FIBD avérés ou potentiels.
- Si des soins dentaires invasifs, tels que des avulsions, sont effectués au préalable, un délai de cicatrisation de 15 jours au minimum doit être respecté avant de mettre en place le traitement par thérapie ciblée.
De plus, une bonne hygiène bucco-dentaire accompagnée d'un suivi régulier est indispensable.
- Si le patient doit bénéficier d'un traitement anti-angiogénique par Bevacizumab (Avastin®) ou Sunitinib (Sutent®), il doit être informé du risque éventuel de survenue d'une OCN.

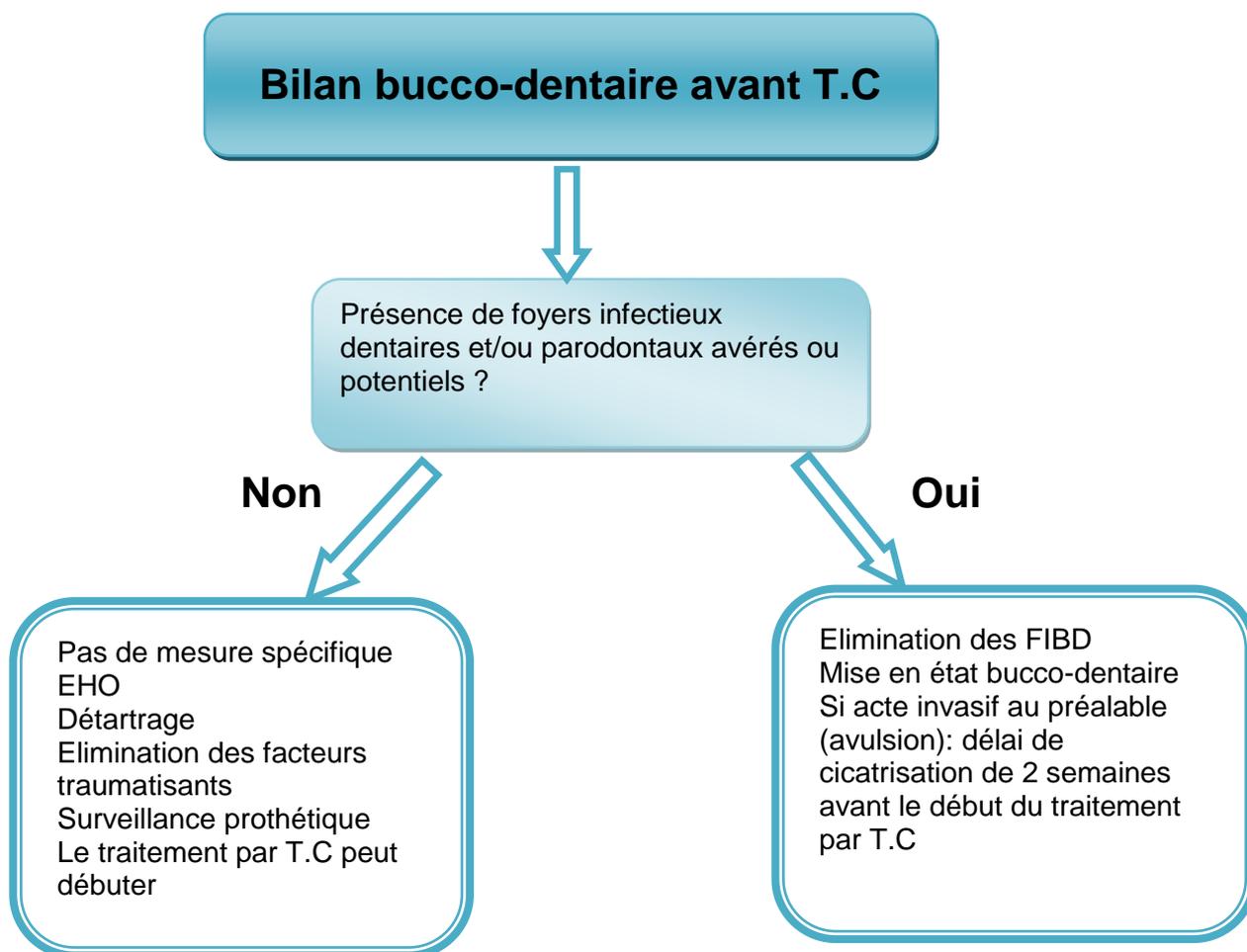


Fig 39: Bilan et mise en état bucco-dentaire avant la mise en place d'un traitement par thérapie ciblée

4.4.2. Prise en charge des patients traités par une thérapie ciblée :

Les patients sous thérapie ciblée peuvent être eux aussi assimilés à des patients immunodéprimés car ils sont sujets aux infections et aux hémorragies. L'indication d'une antibioprofylaxie se réfère aux recommandations de l'AFSSAPS (désormais ANSM) de 2011, en attendant d'avoir des données publiées de pharmacovigilance plus documentées et dédiées aux complications infectieuses de ces traitements.

4.4.2.1. Précautions lors de soins non chirurgicaux :

Pour ce type de soins, il n'existe aucune contre-indication et il n'est pas nécessaire de moduler le traitement par thérapie ciblée. Selon l'AFSSAPS, une antibioprofylaxie est recommandée lors d'actes invasifs ;

Actes invasifs non chirurgicaux : Prescription d'une antibioprofylaxie recommandée chez les patients immunodéprimés sous thérapie ciblée

- ✓ Soins endodontiques (dents à pulpe vivante, nécrosée ou reprise de traitement avec ou sans LIPOE) ;
- ✓ Soins parodontaux (détartrage, surfaçage, sondage) ;
- ✓ Soins prothétiques/orthodontiques à risque de saignement.

4.4.2.2. Précautions lors de soins chirurgicaux :

Si des soins chirurgicaux sont envisagés chez des patients sous thérapie ciblée, une attention particulière doit être portée sur la survenue potentielle d'hémorragies et d'infections post-opératoires, notamment d'OCN chez les patients sous antiangiogéniques tels que le Bevacizumab (Avastin®) ou le Sunitinib (Sutent®). Il faut donc en informer le patient et être vigilant dans la conduite à tenir.

Fenêtre thérapeutique

Un arrêt des antiangiogéniques est recommandé avant d'entreprendre tout geste chirurgical.

Les modalités de suspension du traitement sont différentes selon la molécule :

- anticorps monoclonaux : **arrêt 2 à 3 semaines avant l'intervention**
- ITK : **arrêt 5 à 7 jours avant l'intervention**

Le traitement reprend une fois la cicatrisation muqueuse obtenue et avec l'accord de l'oncologue.

❖ Protocole opératoire :

- **sous couverture antibiotique** : ils sont débutés 48h avant l'intervention et poursuivies jusqu'à cicatrisation (15 jours environ) ;
- **désinfection** minutieuse du champ opératoire, irrigation à la Chlorhexidine ;
- anesthésie locale ou locorégionale : **éviter les anesthésies intra-ligamentaires**
- **chirurgie atraumatique** ;
- régularisation des procès alvéolaires ;
- **moyens hémostatiques locaux** (matériau résorbable intra-alvéolaire) ;
- **sutures étanches** ;
- utilisation éventuelle d'une **colle biologique** ;
- conseils post-opératoires ;
- contrôle de cicatrisation.

4.4.2.3. Précautions vis-à-vis de l'implantologie :

En l'absence de données scientifiques, il est difficile de préciser le risque d'OCN associé à la pose d'implants chez un patient sous thérapie ciblée. Toutefois, au regard des données plus générales concernant l'OCN, la pose d'implants chez ce type de patient paraît peu judicieuse.

Le risque hémorragique et le retard de cicatrisation liés aux antiangiogéniques font l'objet de recommandations en chirurgie générale, mais aucun consensus n'existe actuellement en chirurgie buccale.

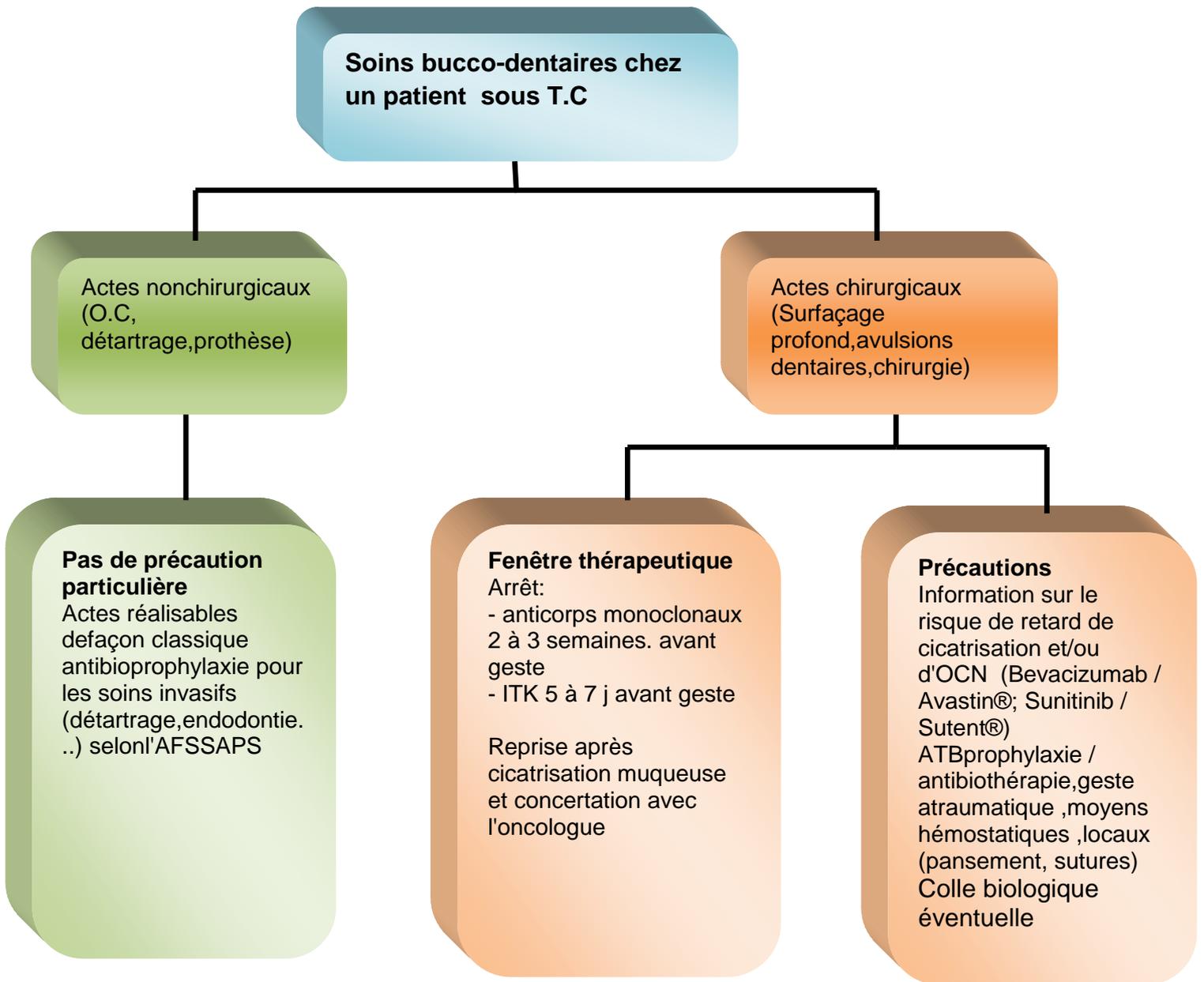


Fig 40 : Précautions à prendre lors de soins bucco-dentaires chez les patients sous thérapie ciblée

Cas cliniques

Cas clinique n°1

Madame H.FZ., âgée de 47 ans, fût orientée par son médecin traitant pour un retard de cicatrisation suite à une extraction de la 36 depuis 8 mois.

Sur le plan général, la patiente a présenté un cancer du sein qui remonte à 7 ans pour lequel, elle a bénéficié d'une radiothérapie et une chimiothérapie.

L'oncologue a envisagé le recours aux bisphosphonates (Zométa) depuis deux (02) ans, à raison d'une injection tous les 21 jours, suite à des métastases osseuses intéressant la quasi- totalité du squelette.

L'examen exobuccal a révélé la présence des perlèches bilatérales.

L'examen endobuccal a révélé une hygiène insuffisante qui se traduit par une inflammation de la muqueuse gingivale modérée et des ulcérations multiples au niveau de la muqueuse jugale.

L'examen de la denture a mis en évidence des polycaries.

L'examen de la région causale a révélé une exposition osseuse intéressant le versant lingual de la crête mandibulaire dans le site de la 36, l'os dénudé est de couleur blanc nacré, non mobile, de 01 cm de diamètre entouré d'une muqueuse inflammatoire.



Fig 1 : l'aspect de l'exposition osseuse

L'examen radiologique panoramique a montré une image d'ostéolyse mal définies, plus ou moins pommelées allant de la 37 jusqu'à la 34 qui dépasse le trajet du canal dentaire inférieur en profondeur, contenant une masse plus ou moins radio-opaque au sein de l'image d'ostéolyse probablement c'est un séquestre osseux.

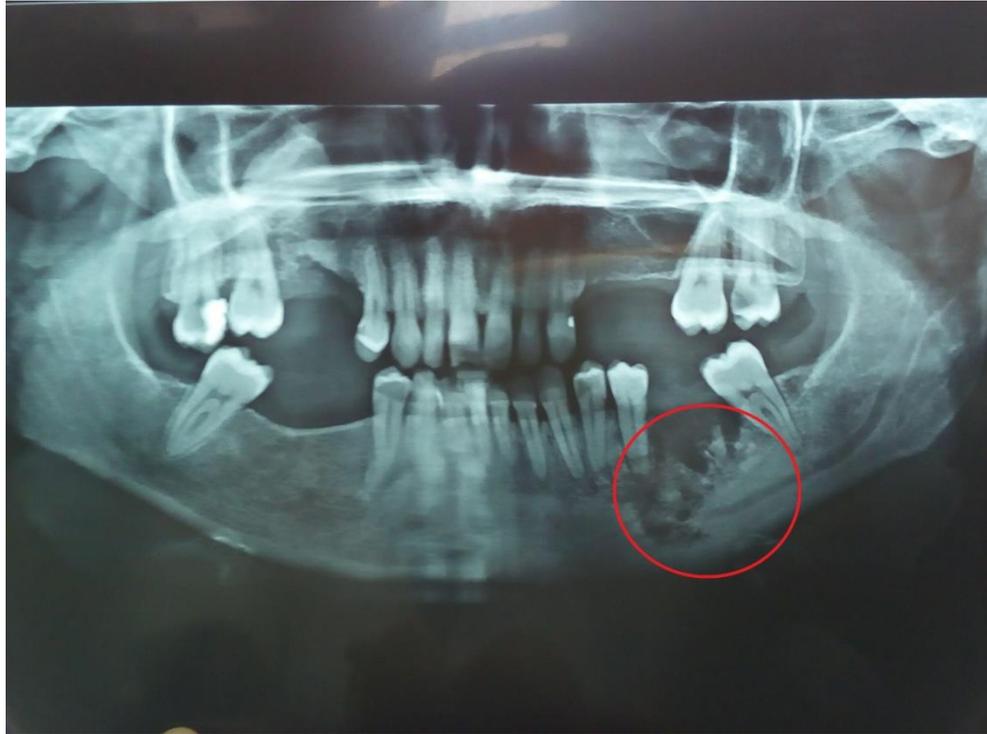


Fig 2 : radiographie panoramique

Le diagnostic le plus probable était, une ostéonécrose de la mâchoire induite par les bisphosphonates, et dont le facteur déclenchant était une extraction de la 36, mais une métastase osseuse ne peut être formellement exclue.

Conduite à tenir :

Séance n°1 :

- Motivation à l'hygiène buccodentaire ;
- Lavage aux solutions antiseptiques par alternance entre l'eau oxygénée et sérum bétadiné ;
- Prescription médicamenteuse :
 - Amoxicilline 1g (cp) 1 cp 2 fois / jour
 - Paracétamol 1g (cp).....1 cp chaque 08 h
 - Un bain de bouche à base de Chlorhexidine 0.12 %
Trois applications par jour pendant une semaine.
 - Fungizone (SB)1càc 4 fois / jour (QSP 04 jours)

Séance n°2 :

- Lavage au sérum physiologique alterné par de l'eau oxygénée.
- Prescription médicamenteuse :

- la poursuite de l'antibiothérapie.
- Paracétamol 1g (cp) 1 cp chaque 06 heures.

- **Le suivi est en cours.**

- **Remarque :**

- Toute tentative d'intervention chirurgicale est contre-indiquée, il faut attendre l'expulsion spontanée du séquestre.

Cas clinique N° 2 :

Monsieur K.CH âgé de 75 ans, s'est présenté à notre consultation pour un retard de cicatrisation et des douleurs au niveau de la région prémolaire mandibulaire droite.

Le patient était muni d'une fiche de renseignements, remplie par son médecin traitant dans laquelle il nous a informé que le patient présente un carcinome de cavum avec localisation secondaire pulmonaire, osseuse et ganglionnaire profonde, et il est sous bisphosphonates (acide Zolédronique) à raison d'une injection par mois.

L'extraction des 44 et 45 a été réalisée par un confrère sans précaution, depuis 3 mois, durant le traitement par Bps.

L'examen exobuccal est sans particularités.

L'examen de l'ATM révèle un léger craquement.

L'examen endobuccal a révélé une hygiène insuffisante, une mauvaise haleine.

L'examen de la région prémolo-molaire mandibulaire droite a révélé la présence d'une exposition osseuse de 1cm de diamètre, de couleur blond jaunâtre entourée d'une muqueuse d'aspect inflammatoire favorisée par le traumatisme de la denture antagoniste, elle est non douloureuse à la palpation.



Fig1 :l'aspect clinique de l'exposition osseuse. **Fig 02** : traitements médicamenteux Par BPs.

L'examen radiologique panoramique a montré un retard de cicatrisation de 2mm de profondeur au niveau de la région prémolo-molaire mandibulaire droite.



Fig 03 : Radiographie panoramique

Une exploration biologique (FNS) était indispensable pour connaître les valeurs hématologiques du patient.

Fig 04 : fiche de renseignement

Paramètre	Valeur	Unité	Normal ranges
ID	5KELALIB CHABAN		
SEXO	249		HOMME DT
DATE	26/01/2017		
TIME	09:44:29		
GR	4.27	10 ¹² /l	3.50 : 5.50
VGM	87.8	f1	75.0 : 100.0
DR%	11.9	%	11.0 : 16.0
DRa	56.1	f1	30.0 : 150.0
HCT	37.5	%	35.0 : 55.0
PLT	182	10 ⁹ /l	100 : 400
VPM	6.9	f1	8.0 : 11.0
TDP	9.6	f1	0.1 : 99.9
PTC	0.12	%	0.01 : 9.99
LFGR	10.6	%	0.1 : 99.9
GB	8.0	10 ⁹ /l	3.5 : 10.0
HGB	12.9HL	g/dl	11.5 : 16.5
TCHH	30.1	pg	25.0 : 35.0
CCMH	34.3	g/dl	31.0 : 38.0
LYM	2.4	10 ⁹ /l	0.5 : 5.0
GRAN	5.0	10 ⁹ /l	1.2 : 8.0
MID	0.6	10 ⁹ /l	0.1 : 1.5
LYM%	30.8	%	15.0 : 50.0
GRa%	63.4	%	35.0 : 80.0
MID%	5.8	%	2.0 : 15.0

Fig 05 : la formule sanguine (FNS)

L'hypothèse diagnostique formulée était celle d'une ostéonécrose d'origine médicamenteuse liée au traitement par BPs (Zolédronate®) ; et dont le facteur déclenchant était une extraction de la 44, 45, depuis 3 mois (Les extractions ont été réalisées durant la période du traitement par BPs) sans précautions.

➤ **La démarche thérapeutique était la suivante :**

Le traitement préconisé est essentiellement symptomatique et conservateur. Il consiste à réaliser des lavages au sérum physiologique alterné par l'eau oxygénée. Un meulage des dents antagonistes est instauré afin de minimiser leur traumatisme. Des séances de lavage ont été espacées d'une semaine.

➤ **Le suivi est en cours.**

Cas clinique N° 3 :

Madame H.F âgée de 46 ans, elle s'est présentée à notre consultation pour un motif prothétique.

Sur le plan général, la patiente présente un cancer du sein gauche ayant nécessité un traitement chirurgical radical complété par une chimiothérapie adjuvante depuis 3 mois.

Un traitement d'hormonothérapie (Nolvadex 20 mg) à raison d'un comprimé par jour a été par la suite introduit.

La patiente était menue d'une formule de numération sanguine (FNS) et d'une fiche de renseignements remplie par son médecin traitant dans laquelle il nous a informés qu'elle ne présente aucun risque et ne nécessite aucune précaution lors de l'avulsion dentaire.

L'examen exobuccal est sans particularités.

L'examen endobuccal a révélé une hygiène insuffisante, une mauvaise haleine.

L'examen de la denture mis en évidence la nécrose (43).

Une radiographie panoramique a été demandée.

Conduite à tenir :

- Une motivation à l'hygiène buccodentaire.
- Comme la patiente ne présente aucun risque (infectieux ; hémorragique ; syncopal et allergique), l'extraction la moins traumatisante de la 43 a été réalisée sans aucune précaution.

Fig 1 : fiche de renseignement

HEMATOLOGIE		NORMES
FORMULE DE NUMERATION SANGUINE	RESULTATS	
GLOBULES BLANCS	5400.00 ets/mm cube	4000.00 - 10000.00
NEUTROPHILES	3200.00 ets/mm cube	2000.00 - 7500.00
EOSINOPHILES	0.00 ets/mm cube	< 800.00
BASOPHILES	0.00 ets/mm cube	< 100.00
LYMPHOCYTES	800.00 ets/mm cube	1500.00 - 4000.00
MONOCYTES	400.00 ets/mm cube	200.00 - 1000.00
GLOBULES ROUGES	4.68 M/mm cube	3.80 - 5.80
HEMOGLOBINE	13.40 g/dl	11.50 - 16.00
HEMATOCRITE	39.80 %	37.00 - 47.00
VOLUME GLOBULAIRE MOYEN	85.00 micro cube	80.00 - 100.00
TGMH	28.60 pg	27.00 - 33.00
CMH	33.70 g/dl	30.50 - 35.00
PLAQUETTES	179000.0 ets/mm cube	120000.0 - 500000.0

Fig 2 : FNS



Fig 3 : radiographie panoramique.



Fig 4 : vue préopératoire



Fig 6 : extraction de la 43.



Fig.7 : Une bonne cicatrisation (après 15 jours).

Cas clinique N° 4:

Madame B.M, âgée de 39 ans, fût orientée par son médecin traitant pour un motif fonctionnel objectivé par la douleur.

La patiente présente une leucémie myéloïde chronique, elle est sous un inhibiteur de tyrosine kinase Imatinib 400 mg en raison d'un comprimé par jour.

L'examen exobuccal est sans particularités.

L'examen endobuccal a révélé une hygiène insuffisante, une mauvaise haleine et une parodontite chronique généralisée.

L'examen de la denture mis en évidence la nécrose de la 24 et la 23 en état de racine.

Conduite à tenir :

Séance n°1 :

- Préparation psychologique de la patiente ;
- Motivation à l'hygiène buccodentaire ;
- Fiche de renseignement à remplir par le médecin traitant
- Prescription médicamenteuse :
 - Clamoxyl 1g (cp) 1 cp 2 fois / jour
 - Paracétamol 1g (cp).....1 cp 3 fois / jour
- Une exploration biologique (FNS) est indispensable pour connaître les valeurs hématologiques de la patiente.
- orientation vers un service de parodontologie.

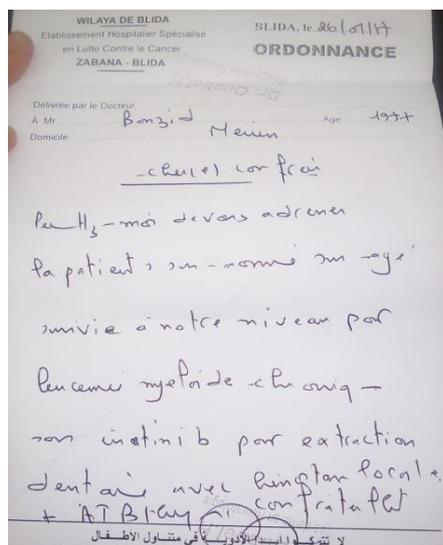


Fig 1 : la lettre d'orientation.

Séance n°2 :

L'hématologue nous a informées par le biais de la fiche de renseignement que la patiente présente un risque infectieux et hémorragique. L'indication de l'extraction a été posée après avoir assuré de la normalité des valeurs hématologique (Taux des leucocytes : $6,8 \times 10^3 / \mu\text{l}$, taux des lymphocytes : $10 \times 10^3 / \text{mm}^3$, taux des érythrocytes : $3.65 \times 10^6 / \text{mm}^3$, taux de plaquettes : $277 \times 10^3 / \mu\text{l}$).

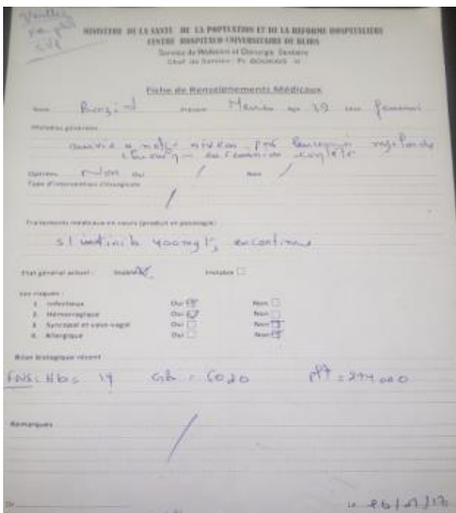


Fig 2 : fiche de renseignement.

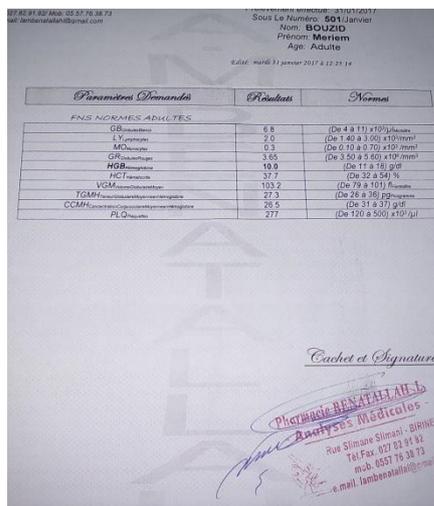


Fig 3 : FNS

L'extraction la moins traumatisante de la 24 et la racine résiduelle de la 23 ont été réalisées sous couverture d'antibiotique et sous anesthésie locale avec vasoconstricteur.

Après régularisation du septum inter dentaire, une bonne compression et des sutures hermétiques ont été réalisées pour juguler le risque d'hémorragie locale.

L'antibiothérapie a été poursuivi jusqu'à cicatrisation afin de prévenir le risque infectieux.



Fig 3 : vue préopératoire



Fig 4 : Extraction de la 24 et racine de la 23.



Fig 5 : sutures.

Séance n°3 :

Ablation de fil et contrôle de cicatrisation.

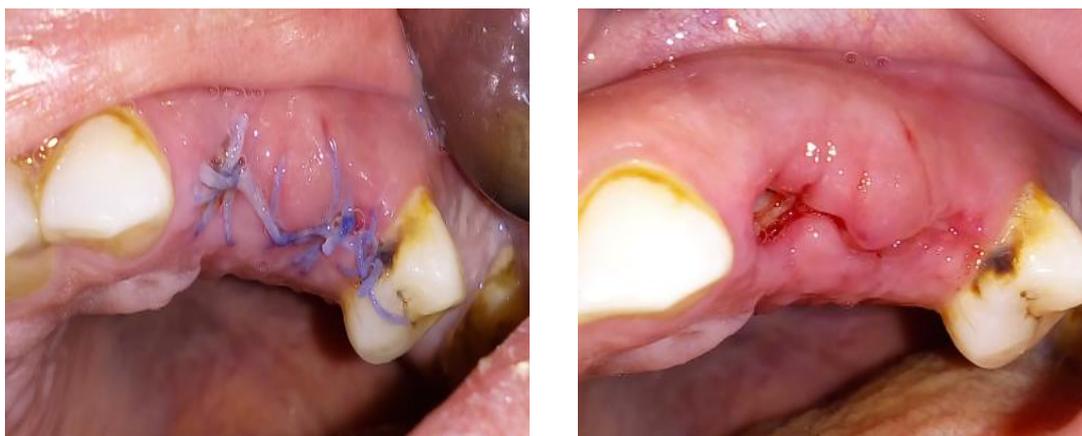


Fig 6 : Ablation du fil et contrôle de cicatrisation après 8 jours.

Conclusion

Conclusion :

A l'heure actuelle, dans la lutte contre le cancer, les traitements médicaux font appel à un arsenal thérapeutique de plus en plus diversifié. Malgré une meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques en cancérologie et donc le développement de traitements anti-cancéreux plus ciblés et performants, certains de leurs effets secondaires, notamment au niveau de la cavité buccale, restent inévitables.

Le médecin-dentiste a un rôle primordial dans la prévention et/ou le traitement des séquelles bucco-dentaires secondaires aux thérapeutiques anti-néoplasiques, d'où l'importance que revêt une prise en charge du patient par son dentiste avant, pendant et après son traitement carcinologique. L'objectif principal étant d'éviter l'apparition des complications liées à ces traitements et ainsi d'améliorer la qualité de vie des patients.

Illustrations

Liste des figures :

Numéro	Titre	Page
1	Phase dormante.	5
2	Switch angiogénique	5
3	Phase vasculaire	5
4	rupture de l'équilibre antiangiogénique	6
5	les différentes étapes de la cancérogénèse : A : stades précancéreux. B : stades cancéreux	7
6	Analogie structurelle entre le pyrophosphate inorganique et le bisphosphonate.	18
7	Effets des BPs sur les ostéoclastes.	20
8	Schématisation de la structure d'un récepteur HER et ses différentes familles.	28
9	Ciblage thérapeutique de l'EGFR : inhibition par Ac (domaine extracellulaire du récepteur) ou par inhibiteur tyrosine kinase (domaine intracellulaire du récepteur).	29
10	La famille du VEGF, les récepteurs membranaires et corécepteurs NP1 et NP2.	31
11	Test moléculaire et mécanismes d'action de traitement ciblé.	35
12	La réponse immunitaire anticancéreuse.	37
13	Les interactions entre cellules se font par l'intermédiaire de couples moléculaires. Certains couples activent le système immunitaire (+), d'autres le bloquent et l'inhibent (-).	38
14	Physiopathologie de la mucite, les cinq étapes du processus (d'après Sonis 2004)	44
15	Mucite buccale légère ou modérée = Grades 1 et 2 (OMS).	45
16	Mucite buccale sévère = Grades 3 et 4 (OMS).	46
17	Low-level laser therapy [LLLLT] ou laser de bases énergie par voie directe, endo-buccale.	51
18	aspect clinique de la zone d'exposition osseuse observée lors d'une ostéonécrose de la mandibule avec le zolendronate.	61
19	Ostéonécrose mandibulaire gauche apparue suite à une avulsion dentaire chez une patiente traitée par bevacizumab depuis 17 mois pour des métastases osseuses de cancer du sein.	61
20	ostéonécrose de la mandibule avec le zolendronate.	62
21	Scanner mandibulaire d'un patient traité par bevacizumab depuis 23 mois, ayant présenté un séquestre osseux au niveau du versant lingual de la mandibule en regard de 37-38. Noter également	63

	l'épaississement cortical. La sequestrectomie et la fenêtre thérapeutique ont permis la résolution de l'ONMTM pour ce patient.	
22	Scanner mandibulaire d'une patiente traitée par denosumab pour une tumeur à cellules géantes depuis 35 mois. Noter l'image en double contour au niveau vestibulaire de 38, l'inhomogénéité osseuse avec perte des trabéculations au niveau de 36-37. Cliniquement, pas d'exposition osseuse mais douleurs diffuses de l'hémi-mandibule gauche	63
23	Evolution des valeurs hématologiques au cours d'une chimiothérapie lors d'un Protocole d'hématologie	68
24	Prise en charge bucco-dentaire avant la chimiothérapie	79
25	Conduite à tenir en fonction des valeurs hématologiques des patients sous chimiothérapie.	81
26	extraction de la 17.	83
27	mise en place de surgicel.	83
28	rapprochement des berges.	83
29	gouttière en optosil.	83
30	contrôle à 8j, ablation points de suture.	83
31	Vue préopératoire.	83
32	Extractions, mise en place de Surgicel et rapprochement des berges.	83
33	Renforcement de la gouttière par du Xantopren et insertion en bouche.	84
34	Contrôle à 8j.	84
35	Prise en charge buccodentaire pendant la chimiothérapie : Traitements des urgences dentaires.	87
36	prise en charge des patients candidats à un traitement par bisphosphonates.	90
37	Conduite à tenir sur la prise en charge des patients traités ou ayant été traités par BPs	93
38	prise en charge odontologique des patients traités par hormonothérapie et immunothérapie.	94
39	Bilan et mise en état bucco-dentaire avant la mise en place d'un traitement par thérapie ciblée.	96
40	Précautions à prendre lors de soins bucco-dentaires chez les patients sous thérapie ciblée	99

Liste des tableaux :

Numéro	Titre	page
1	Les différentes molécules de chimiothérapie.	16
2	Voie d'administration et indication des bisphosphonates commercialisés	22
3	Les différents médicaments de l'hormonothérapie.	24
4	Les molécules de thérapies ciblées inhibitrices de KIT et leurs indications.	32
5	Les molécules de thérapies ciblées de type Ac et leurs indications.	33
6	Classification et quelques exemples d'antigènes tumoraux chez l'homme.	40
7	Classification des mucites selon l'OMS.	45
8	Classification des mucites selon le NCI-CTC	47
9	Les conséquences de la xérostomie.	54
10	Classification d'ONM proposée par l'AAOMS en 2014.	64
11	Grades de neutropénie selon l'OMS	69
12	grades de lymphopénie selon l'OMS	70
13	grades de la thrombopénie selon l'OMS	71
14	Grades de l'anémie selon l'OMS	71
15	Indications d'avulsion ou de conservation dentaire pour l'assainissement de la cavité buccale avant chimiothérapie.	77
16	Schémas d'administration préconisés pour l'antibiothérapie prophylactique.	82
17	Principaux agents hémostatiques utilisés en chirurgie orale.	84

Références bibliographiques

- (1) La collection <<guides d'information CANCER INFO>> éditée par l'institut national du cancer, agence nationale sanitaire et scientifique chargée de coordonner la politique de lutte contre le cancer en France, Réédition actualisée 2008.
- (2) W. Jacot ; Traitements médicaux en cancérologie, Item 141 CRLC Val d'Aurelle.
- (3) Le traitement médicamenteux des cancers (chimiothérapie, thérapie anti hormonale, thérapie ciblée) LSC / 1.2015 / 2000 F / 2101, Une information de la Ligue contre le cancer destinée aux personnes concernées et à leurs proches.
- (4) L'avenir, c'est maintenant, Les complications buccodentaires du traitement du cancer, Les faits d'une série fournissant les renseignements les plus récents aux patients, aux aidants et aux professionnels de la santé, N0 29-F.
- (5) J. Rouësse, F. Turpin ; Oncologie, Paris Elsevier Masson 1994, p 14.
- (6) P. Hordé ; Anaplasie – Définition, Santé-Médecine (sante-medecine.commentcamarche.net), mars 2015.
- (7) Ligue contre le cancer, antiangiogénique : une révolution.
- (8) N. Ziener ; Gestion des principaux effets indésirables des thérapies ciblées par voie orale, thèse soutenue publiquement à la faculté de pharmacie de Grenoble, université Joseph Fourier le 15 Mars 2012.
- (9) V. Costes et C. Marty, Histoire naturelle de la métastase, Faculté de médecine Montpellier-Nîmes, septembre 2004.
- (10) H. Tarragano, B. Illouz et Coll. ; Cancers de la cavité buccale du diagnostic aux applications thérapeutiques. Collection JPIO, Paris (Rueil-Malmaison) : édition CDP, 2008.
- (11) La ligue contre le cancer ; Les traitements des cancers, Juin 2011.
- (12) La ligue contre le cancer ; Les traitements des cancers, Mars 2009.
- (13) La ligue contre le cancer ; Comprendre la radiothérapie, Octobre 2009.
- (14) N. Morel ; Généralités sur le cancer, Formation Continue AS en Cancérologie, le 17-10-2008.
- (15) W. Jacot ; CRLC Val d'Aurelle, Traitements médicaux en cancérologie/Item141.www.medi univ-mont p1.Fr.
- (16) La collection <<guides d'information CANCER INFO>> éditée par l'institut national du cancer, agence nationale sanitaire et scientifique chargée de coordonner la politique de lutte contre le cancer en France, Réédition actualisée 2008.
- (17) D. Maranninchi, G. Houvenaeghel, P. Viens, D. Cowen ; Traitement des cancers : chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie, hormonothérapie. La décision thérapeutique multidisciplinaire et l'information du malade [en ligne]. 2005 [consulté le 15 juil 2014]. Disponible:<http://medidacte.timone.univ-mrs.fr/webcours/Comiteetudes/ItemsENC/sitelocal/disciplines/niveaudiscipline/niveaumodule/Item141/leconimprim.pdf>.
- (18) P. Lechat ; Médicaments utilisés en chimiothérapie anticancéreuse [en ligne]. 2006 [consulté le 1 mai 2014]. Disponible sur le site : <http://www.chups.jussieu.fr/polys/pharmaco/poly/POLY.Chp.20.2.3.html>
- (19) Société canadienne du cancer ; Types de chimiothérapie [en ligne]. 2015 [consulté le 1 mai 2014]. Disponible sur le site : <http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/diagnosis-andtreatment/>, chemotherapy-and-other-drug-therapies, chemotherapy, types-of-chemotherapy.
- (20) Institut national du cancer ; chimiothérapie : déroulement, www.e-cancer.fr, accélérons les progrès face aux cancers.

- (21) Fleisch ; Bisphosphonates, mechanisms of action/Revue d'endocrinologie ; 1998 ; 19,pp80-100.
- (22) S. AbiNajm, L. Tommaso et al. ; Ostéonécrose des maxillaires due aux bisphosphonates : mise au point. Médecine buccale, chirurgie buccale 2008, 14(1), pp. 5-18.
- (23) G. Veyrac, A. Lebreton, P. Jolliet ; Ostéonécroses de la mandibule et/ou du maxillaire associées à la prise de bisphosphonates, La Lettre du Pharmacologue vol. 23 - n° 2 - avril-mai-juin 2009.
- (24) Société Française de Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale ; Implantologie et bisphosphonates: recommandations de bonne pratique [en ligne]. 2012 [consulté le 24 mars 2015]. Disponible sur le site : http://issuu.com/livret/docs/recommandations_2012_bisphosphonate.
- (25) A. Thyss et X. Pivot ; Traitements médicaux des cancers/Masson, Paris, 1998.
- (26) UE BTC ; Médicaments anti cancéreux. Power point présenté en 2012, Institut Claudius Regaud.
- (27) Les traitements des cancers du sein, collection Guides Patients Cancer info, INCa, octobre 2013.
- (28) R. Odermatt, A. Wolfer et K. Zaman ; Hormonothérapie dans le cancer du sein : efficacité et effets adverses, Revue Médicale Suisse 2013 ; 9 : 1090-4.
- (29) Guide Comprendre la chimiothérapie 2008 ; La Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer (FNCLCC), Ligue nationale contre le cancer, Institut National du Cancer.
- (30) Les thérapies ciblées dans le traitement du cancer, état des lieux 2015, L'Institut national du cancer (inca), Juillet 2016.
- (31) C. Rebischung ; Thérapeutiques ciblées en cancérologie: du criblage à la prescription, oncologie médicale.
- (32) K. Sanhadji ; Oncologie et thérapie ciblée : les nouvelles armes contre le cancer, le soir d'Algérie, le lundi 07mars 2016.
- (33) Les nouvelles thérapies ciblées, E.R. : Luc Van Haute -Fondation contre le Cancer/www.cancer.be.
- (34) Traitement des cancers : traitement ciblé ; Le journal des femmes santé médecine, <http://sante-medecine.journaldesfemmes.com>.
- (35) T. Valentin, D. Bonnet, R. Guimbaud ; Thérapeutiques ciblées « pour les nuls » : modes d'action des anti-EGFR et des anti-VEGF ; hépato-gastro & oncologie digestive, volume18, supplément 1, revue : John Libbey Eurotext, mai- juin2011.
- (36) S. Perrin ; Thérapie ciblées : Mécanismes enjeu et classes thérapeutiques, UPCO-pôle pharmaceutique, Formation Oncologie, 01/04/2014.
- (37) Outil thérapeutique ciblée, Cancer info, Institut national du cancer, www.e-cancers.fr.
- (38) S. Chouaib, F. El Hage, H. Benlalam, F.M. Chouaib ; Immunothérapie du cancer : espoirs et réalités ; Médecine/Sciences août, septembre 2006 ; vol 22 : 755-9.
- (39) B. Larbaoui ; L'immunothérapie: nouvelle approche thérapeutique des cancers, selon un mécanisme d'action original et avec une efficacité prouvée, Santé MAG, Actualité n°54 - Septembre 2016.
- (40) A. Marabelle ; une révolution Gustave Roussy (GRIP) / Inserm U1015thérapeutique ; immunothérapie : collection « les explorateurs », Gustave Roussy (GRIP) / Inserm U1015.
- (41) A. Marabelle, L. Zitvogel ; Décryptage immunothérapie 2015, Gustave Roussy, premier centre de lutte contre le cancer en Europe.

- (42) E. Maunoir ; Pour guérir / Immunothérapie ; Immunothérapie: tirer ; revue vivre décembre 2010 ; p 52.
- (43) F. Moreau-Gachelin, D. Dume Nil, D. Le Nabias, C. Boyer et C. Desgranges ; L'immunothérapie des tumeurs: une nouvelle arme contre le cancer, ScienSAs', inserm.
- (44) M. Pracht, F. Herrera, T. Tawadros, D. Berthold ; Immunothérapie : une nouvelle arme contre le cancer de la prostate ; Revue Médicale Suisse 2013;1070-1075 p.
- (45) A. Durrer et A. Glaus ; Les traitements médicamenteux des cancers, Ligue suisse contre le cancer, LSC / 1.2015 / 2000 F / 210.
- (46) F. Quintin-Colonna ; Immunothérapie des cancers ; communication présentée le 15 octobre 2009- Tome 162 n°4/5.
- (47) P. Mattout ; Le traitement anti-cancéreux et ses incidences buccales : prévention et difficultés de traitement Brice Houvenaeghel, Parodontologie et implantologie Marseille – GEPI Mattout.
- (48) R.J. Bensadoun, D. Collangettes, J.C. Fricain ; Prise en charge de la toxicité des thérapies ciblées sur les muqueuses buccales et gastro-intestinales dans le traitement du cancer du sein, | La Lettre du Cancérologue Vol. XXIII n°3 ; mars 2014.
- (49) R.J. Bensadoun ; Mucites bucco-pharyngées et traitements anti cancéreux : Aidez-les à garder le sourire, AFSOS, novartis 2015.
- (50) R.J. Bensadoun, E. Caillot ; Mucites radio et chimio-induites : actualités sur la prise en charge ; Bulletin Infirmier du Cancer ; Vol.13-n°4-octobre-novembre-décembre 2013.
- (51) S.T. Sonis ; The pathobiology of mucositis. Nat Rev Cancer 2004;4:277-84.
- (52) R.J. Bensadoun et al. ; Mucite radio-induite des voies aérodigestives : prévention et prise en charge Recommandations du groupe Mucites MASCC/ISOO. Bull Cancer 2006;93:201-11.
- (53) Photos du Dr Borovski IGR Villejuif, La mucite buccale... prévention et traitement, (OMS/WHO 1979).
- (54) P. Rocher, M. Goldberg, A. Féki, S. Abi Najm, V. Descroix, D. Gauzeran, et al. ; Le chirurgien-dentiste face au cancer : du diagnostic précoce du cancer buccal à la prise en charge du patient cancéreux. Paris : Association dentaire Française ; 2008 ; p 181.
- (55) V. Sibaud, F. Boralevi, E. Vigarios, J.C. Fricain ; Toxicité endobuccale des thérapies ciblées anticancéreuses. Ann dermatol vénéréol. 2014;141(5):354–63.
- (56) El Bousaadani, L. Eljahd, R. Abada, S. Rouadi, M. Roubal, M. Mahtar ; Actualités de la prévention et du traitement des mucites orales chez les enfants cancéreux : recommandations pratiques ; Em consulte ; 31 mars 2016.
- (57) Oncora ; Fiche pratique sur la mucite buccale Version 1 ; 2007 ; p 6 ; Disponible sur : http://oncoranet.lyon.fnclcc.fr/bonnes_pratiques/pdf/mucite.pdf Consulté le 01 novembre 2010.
- (58) P. Berger, E. Jadaud, B. Tequi ; procédure prévention et traitements des mucites buccales chimio et/ou radio-induites, version N3 date:12/10/2011, association francophone des soins oncologiques de support, groupe pour prévention des infections en cancérologie.
- (59) MF. Aguerri, C. Berger, M. Charbal ; Pratique des soins ambulatoires en cancérologie, Paris : John Libbey Eurotext, 2000 ; p 208.
- (60) Oncora ; Fiche pratique sur l'alopecie Version 1, 2007, -p5 Disponible sur : http://oncoranet.lyon.fnclcc.fr/bonnes_pratiques/pdf/alopecie.pdf Consulté le 01 novembre 2010.
- (61) E. Boccard, F. Hirzowski ; Évaluation de la douleur du cancer chez l'adulte La douleur des recommandations à la pratique ; 2006 ; 1 ; p 1-8.

- (62) N. Dugré, traitements des problèmes buccaux, produits en vente libre, Québec, Pharmacie vol 58 n°2 ; Avril/Mai 2011.
- (63) M. Folwaczny et R. Hickel ; Aspect de la prise en charge médico-dentaire des patients immunosupprimés, 1ère partie, Schweiz Monatsschr Zahnmed ; 2001 ; 111(10):1215-1224.
- (64) D. Spaeth ; Anémie en cancérologie ; Paris : John Libbey Eurotext ; 2001, p 160.
- (65) B. Hoerni ; Cancérologie et hématologie ; Paris : Elsevier Masson ; 2001 ; p 291.
- (66) J. Gligorov ; Goût & Cancer : Retrouver le plaisir du goût ; Dossier de presse 06 octobre 2008.
- (67) Gustave Roussy ; Dénutrition et trouble du gout, cancer campus grand paris, infos patients.
- (68) Société Française de Stomatologie, Chirurgie Maxillo-Faciale et Chirurgie Orale ; Ostéonécrose des mâchoires en chirurgie oro-maxillo-faciale et traitements médicamenteux à risque (antirésorbeurs osseux, antiangiogéniques) ; Recommandations de Bonne Pratique ; Juillet 2013.
- (69) S. Abi Najm et coll ; Ostéonécrose des maxillaires dues aux bisphosphonates : mise au point; médecine buccale chirurgie Buccale ; Vol. 14, n° 1 2008.
- (70) Ph. Lesclous, S. Abinajm, J. Samson ; Bisphosphonates et pratique bucco-dentaire. Revue Odonto-Stomatologie 2011;40:173-191
- (71) G. Veyrac, A. Lebreton, P. Jolliet ; Ostéonécroses de la mandibule et/ou du maxillaire associées à la prise de bisphosphonates, La Lettre du Pharmacologue vol. 23 - n° 2 ; avril-mai-juin 2009.
- (72) V. Sibauda, F. Boralevi, E. Vigarios, J.C. Fricain ; Toxicité endobuccale des thérapies ciblées anticancéreuses ; Annales de dermatologie et de vénéréologie (2014) 141, 354—363 ; Elsevier Masson France.
- (73) P. Lesclous, A.G. Bodard, F. Campana ; Ostéonécroses d'origine médicamenteuse : actualités et bonne pratique, Dental Tribune Édition Française | Novembre 2016.
- (74) C. Mannel ; Une nouvelle entité clinique: l'ostéonécrose maxillaire induite par les biphosphonates ; Le chirurgien-dentiste de France n° 1283-1284 du 14-21 ; décembre 2006.
- (75) G. Dupic et al. ; Ostéonécrose des maxillaires liée aux bisphosphonates et denosumab : épidémiologie, diagnostic et traitement ; Bulletin du Cancer (2015).
- (76) R. Hubert LaBelle, DDS, LL.M., FAIDS, FADQ, Astrid Lauterbach, HD ; Bisphosphonates et ostéonécrose des maxillaires : énoncé de documentation, article scientifique, Journal de l'ordre des dentistes du Québec, volume 48 n°6, Décembre 2011 / Janvier 2012.
- (77) M. Gunepin, F. Derache, O. Cathelinaud, J.P. De Jaureguibery, J.S. Bladé, O. Gisserot, J.J. Risso, J.E. Blatteau, M. Hugon, B. Bédrune, D. Rivière ; Intérêt de l'oxygénothérapie hyperbare dans la prévention et le traitement des ostéonécroses des maxillaires dues aux bisphosphonates ; Avril 2013.
- (78) J. Choukroun ; 10 ans après : des questions et des certitudes ; Juin 2010.
- (79) L. Monassier, Strasbourg ; Pharmacologie DCEM3 «Les anticancéreux » ; 2012.
- (80) I. Madelaine, P. Faure, B. George ; Prévention et traitement des principaux effets indésirables liés au cancer et à son traitement anticancéreux : utilisation pratique ; 6ème Edition ; Dossier du CNHIM ; 2008 ; p 129–61.
- (81) J.L. Cazin, P. Faure, C. Hennequin, J.F. Latour, I. Madelaine, J. Robert ; Médicaments utilisés en cancérologie (4ème édition), Évaluation thérapeutique, Dossier du CNHIM 2001, p 46-49 XXII, 1-2.
- (82) J. Lobbedez F, Thécitox ; Prise en charge des effets secondaires des thérapies ciblées. Ferney-Voltaire, France : Potentiel d'action ; éd. : 2011 ; p 65.

- (83) C. Even, N. Pecuchet ; Oncologie générale et éléments de soins de support ; Margaux Orange. Paris, France ; 2011.
- (84) N. Daly-Schveitzer ; Suivi et accompagnement des patients traités pour cancer ; Issy Les Moulineaux, France: Elsevier Masson; 2008. 302 10
- (85) J.M. Halimi, M. Azizi, G. Bobrie et al. ; Effets vasculaires et rénaux des médicaments antiangiogéniques : recommandations françaises pour la pratique (SN, SFHTA, APNET, FFCD) ; Néphrologie & Thérapeutique ; 2008, 4 (7) : 602-15.
- (86) L'Institut National du Cancer ; Les traitements des cancers des voies aérodigestives supérieures ; collection Guides de référence Cancer info, INCa, décembre 2012.
- (87) B. Lung et Y. Roche ; L'essentiel de la Journée Patients à risque, Les rendez-vous de la formation continue odontologique, Formations JSOP / n° 7 / septembre 2010.
- (88) N. Otmani, M. Nacheff et F. Msefer Alaoui ; Prise en charge bucco-dentaire de l'enfant atteint de leucémie aiguë, Revue d'Odonto-Stomatologie, février 2004.
- (89) M. Folwaczny, R. Hickel ; Aspects de la prise en charge médico-dentaire des patients immunosupprimés-1ère partie, Schweiz MonSchrZahnmed. 2001;111(10):1215–24.
- (90) Société Française de Chirurgie Orale (SFCO) ; Prise en charge des foyers infectieux bucco-dentaires. [en ligne]. 2012 [consulté le 24 mars 2015].
Disponible:http://www.societechirorale.com/documents/Recommandations/recommandations_foys_infectieux_1.pdf
- (91) J. Bonnot, F. Pillon ; Chimiothérapie anticancéreuse et prise en charge bucco-dentaire, Revue Actualités pharmaceutiques 50, n° 522, janvier 2013.
- (92) Référentiels inter régionaux en Soins Oncologiques de Support ; Chimiothérapie et soins bucco dentaires, Oncologie (2011) 13: 373–377 373 © AFSOS - Springer-Verlag France 2011 DOI 10.1007/s10269-011-2038-4
- (93) H. Tarragano, B. Illouz, F. Moyal, P. Missika, L. Ben Slama ; Cancers de la cavité buccale : du diagnostic aux applications thérapeutiques ; Rueil Malmaison : Ed. CdP ; 2008.138 p.
- (94) Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) ; Prescription des antibiotiques en pratique bucco-dentaire [en ligne]. 2011 [consulté le 24 mars 2015].
Disponible:<http://ansm.sante.fr/content/download/35746/466635/version/2/file/RBPbucco-dentaireargu.pdf>.
- (95) F. Laurent, A. Alantar, M. Baranes, F. Bouaziz, N. Davido, P. Doucet ; Risques médicaux : guide de prise en charge par le chirurgien-dentiste. Paris: Association dentaire française ; 2013.
- (96) Pr H. Boukais, W. Zerrouki, F. Daïmellah, A. Nebab, I. Mohand-Said ; Techniques d'hémostase locale en chirurgie buccale pour les patients sous anticoagulants : étude prospective sur 800 actes ; Revue Médecine Buccale Chirurgie Buccale 2010;16:131-142.
- (97) Y. Nizamaldin et J. Samson ; Hémostase locale en Chirurgie orale. 2ème partie : efficacité de la colle de fibrine, Division de Stomatologie et Chirurgie orale, Genève, Suisse, Médecine Buccale Chirurgie Buccale 2012;18:193-210
- (98) Société Francophone de Médecine Buccale et Chirurgie Buccale ; Recommandations pour la prise en charge des patients sous traitement anti-vitamines K en chirurgie bucco-dentaire ; Vol. 12, n°4 ; 2006.
- (99) B. Borowski ; Les soins bucco-dentaires du malade cancéreux ; Paris : Elsevier Masson ; 1986 ; p 151.
- (100) Société française de stomatologie et de chirurgie maxillo-faciale et chirurgie orale ; Recommandations ostéonécrose des mâchoires en chirurgie oro-maxillo-

faciale et traitements médicamenteux à risque (antirésorbeurs osseux, antiangiogéniques) ; Juillet 2013.

- (101)** Recommandations sur la prise en charge bucco-dentaire des patients traités par bisphosphonates ; Pharmacovigilance, Lettres aux professionnels de santé, Afssaps18 Décembre 2007.
- (102)** L. Radoi, M. Folliguet ; Santé buccodentaire et patients sous bisphosphonates ; Revue Elsevier Masson NPG Neurologie – Psychiatrie – Gériatrie 2010.
- (103)** J. Demoersman, A. Soueidan, P. Corre, J.O. Pers ; Prise en charge des patients sous anticorps thérapeutiques en odontostomatologie ; Revue de Stomatologie, de Chirurgie Maxillo-faciale et de Chirurgie Orale. 2014;115(3):152–63.
- (104)** V. Gounant, B. Milleron, J. Assouad, J. Gligorov, A. Lavole, M. Wislez et al. ; Bevacizumab et actes invasifs : recommandations pratiques ; Revue des Maladies Respiratoires. 2009;26(2):221–6.

Bouhamidi Radjaa, Boukendakhji Faiza, Chaa Meriem, Chihki Ihcene.

Prise en charge des patients sous chimiothérapie en odontostomatologie

Managing patients with chemotherapy in odontostomatology

Mémoire de médecine dentaire 2017

Résumé :

Le nombre de nouveaux cas de cancers étant en augmentation, les médecins-dentistes sont donc amenés à prendre en charge de plus en plus de patients sous traitements médicamenteux anticancéreux (chimiothérapie, bisphosphonates, hormonothérapie, immunothérapie et/ou thérapies ciblées).

Ces thérapies induisent divers effets secondaires au niveau de la cavité buccale notamment les mucites, la xérostomie, la dysgueusie et l'ostéochimionécrose ; dont la gravité est variable.

L'odontologiste joue un rôle primordial dans la prise en charge de ces patients et doit assurer en aval une démarche préventive afin de minimiser le risque de complications. Un suivi régulier doit également être instauré tant durant les traitements qu'une fois ces derniers terminés.

Le médecin-dentiste fait donc partie intégrante de l'équipe soignante et se doit de connaître parfaitement la conduite à tenir, ainsi que les précautions particulières à prendre lors de la réalisation de soins bucco-dentaires chez ces patients.

Mots clés :

Cancer, traitements médicamenteux anticancéreux, effets secondaires, prise en charge, chimiothérapie.

Abstract:

The number of new cases is increasing; the dentists are led to manage patients with anticancer drugs (chemotherapy, bisphosphonates, hormone therapy, target therapy and immunotherapy).

These therapies induce various oral side effects especially mucositis, xerostomia, dysgeusia and osteonecrosis of the jaws (ONJ) whose severity is variable.

The odontologist plays a primordial role in the managing of these patients and has to insure preventive approach in order to reduce the risk of complications. A regular follow-up had to be established during the treatment and after finishing.

The dentist is an integral part of the healthcare team and he has to know perfectly the management, and the special precautions to take with these patients during the dental care.

Keywords :

Cancer, anticancer drugs, side effects, managing, chemotherapy.