

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITÉ SAAD DAHLAB - BLIDA 1 -

N°

Faculté de Médecine



Département de Médecine Dentaire

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

Thème :

Métastases osseuses et santé bucco-dentaire

Présenté et soutenu publiquement le :

04-07-2022

Par :

- Aissaoui Boukhari Abderraouf
- Adli Ismail
- Allal Souhil
- Boukhari Adem
- Bachi Hichem
- Rai Khemissi

Promoteur (trice) : Dr. Melzi/Dr. Ammar boudjellal

Devant le jury composé de :

- Président (e) : Dr. Boulmerka
- Examineur : Dr. Ayoune

Année Universitaire : 2021-2022

Remerciements

On aimerait tout d'abord remercier ALLAH le tout puissant qui nous a donné l'envie et la force pour mener à terme ce travail. Ce travail qui a été effectué conjointement au niveau du centre anti-cancéreux CAC et la clinique dentaire ZABANA du centre hospitalo-universitaire (CHU) Frantz Fanon de Blida.

Nos vifs remerciements vont au docteur BOULMERKA pour l'honneur qu'elle nous fait de présider ce jury. Nous remercions également chaleureusement docteur AYOUNE d'avoir accepté d'examiner ce travail.

Nous exprimons nos profonds remerciements à notre promoteur, docteur MELZI pour l'aide compétente qu'il nous a apportée, son encouragement, et son œil critique qui nous a été très précieux pour structurer ce travail et pour améliorer la qualité des différentes sections de notre mémoire, nous le remercions vivement, ainsi qu'à notre Co-promotrice docteur AMMAR BOUDJELAL, pour nous avoir guidé et encadré pour la réalisation de ce travail

Également nous tenons à remercier toute l'équipe du service d'oncologie médicale, pour l'aide précieuse et surtout de nous avoir donné la possibilité de travailler au sein du CAC.

Nos très sincères remerciement à tous les patients qu'on a consulté, et qui nous ont accueilli avec un cœur ouvert malgré leurs souffrances quotidiennes. Vous êtes des vrais combattants, on vous tire chapeau. Que DIEU vous guide dans le chemin de guérison.

Dédicaces

On dédie ce travail

A nos très chers parents

Pour nous avoir toujours soutenu et encouragé, pour leur présence dans tous les instants, et pour nous avoir toujours entouré de leur amour, qu'ils trouvent à travers ce

travail le fruit et la récompense de leurs efforts.

Qu'Allah les protège.

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

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

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

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

TABLE DES MATIERES

Liste des figures	
Liste des tableaux	
LISTE DES ABREVIATIONS:	
Introduction	1
1. Généralités sur la cavité buccale	3
1.1. Anatomie de la cavité buccale	4
1.1.1. Les lèvres	4
1.1.2. Les joues	5
1.1.3. Le palais dur	6
1.1.4. Le voile du palais (palais mou).....	6
1.1.5. Le plancher buccal.....	7
1.1.6. Les vestibules	8
1.1.7. Les arcades dentaires.....	8
1.1.8. Gencive.....	9
1.1.9. Le ligament dento-alvéolaire (desmodonte).....	9
1.1.10. Les dents.....	10
1.1.11. L'os alvéolaire.....	11
1.1.12. La langue.....	11
1.1.13. Les glandes salivaires	13
1.2. Histologie de la cavité buccale	14
1.2.1. L'épithélium.....	14
1.2.1.1. <i>Dans les zones kératinisées</i>	15
1.2.1.2. <i>Dans les zones non kératinisées</i>	15
1.2.2. La membrane basale	15
1.2.3. Le chorion	16
1.2.4. Les formes topographiques de la muqueuse	16
1.2.4.1. <i>La muqueuse masticatrice</i>	16
1.2.4.2. <i>La muqueuse bordante</i>	17
1.2.4.3. <i>La muqueuse de la face dorsale de la langue</i>	17
1.2.5. Histologie dentaire	18
1.2.6. Les glandes salivaires.....	19
1.3. PHYSIOLOGIE DE LA CAVITE BUCCALE	20
2. Les maladies néoplasiques :.....	21
2.1. Définition :	21
2.2. Epidémiologie :.....	21

2.3.	La cancérogenèse et la dissémination métastatiques :	22
2.3.1.	Caractéristiques de la cellule cancéreuse :	22
2.3.2.	Etiopathogénie et facteurs prédisposant du cancer :	23
2.3.3.	Cancérogenèse :	23
2.4.	La prise en charge des cancers :	25
2.4.1.	La chirurgie :	25
2.4.2.	La radiothérapie :	26
2.4.3.	Les traitements médicamenteux (systémiques) :	28
2.4.3.1.	La chimiothérapie :	28
2.4.3.2.	L'hormonothérapie :	30
2.4.3.3.	L'immunothérapie :	32
2.4.3.4.	Les thérapies ciblées :	33
	- Problèmes de peau ;	35
	- Hausse de la pression artérielle ;	35
	- Mauvaise cicatrisation de la plaie.	35
3.	Les Metastases osseuses	36
3.1.	Introduction	36
3.2.	Définition :	36
3.3.	Epidémiologie :	36
3.3.1.	Métastases osseuses et cancer du sein :	38
3.3.2.	Métastases osseuses et cancer de la prostate :	40
3.3.3.	Métastases osseuses et cancer broncho-pulmonaire :	41
3.4.	Physiopathologie :	41
3.5.	Les métastases ostéolytiques :	42
3.6.	Les métastases ostéocondensantes :	43
3.7.	Les métastases mixtes :	43
3.8.	Les manifestations cliniques des métastases osseuses :	43
3.8.1.	La compression neurologique :	44
3.8.2.	Fractures pathologiques :	44
3.8.3.	L'hypercalcémie :	44
3.8.4.	Les douleurs osseuses :	45
3.9.	Le diagnostic des métastases osseuses :	45
3.9.1.	Le bilan clinique :	45
3.9.2.	L'imagerie :	46
3.9.2.1.	La scintigraphie osseuse :	46
3.9.2.2.	La radiographie :	48

3.9.2.3.	La tomodensitométrie :	48
3.9.2.4.	L'imagerie par résonance magnétique :	50
3.9.3.	Le diagnostic biologique :	51
3.9.3.1.	Marqueurs biologiques du remodelage osseux :	51
3.9.4.	Diagnostic différentiel :	54
3.9.5	Prise en charge thérapeutique :	55
3.9.5.1	Symptômes	56
3.9.5.2.	Traitements	57
3.9.5.3	Traitements médicamenteux	57
3.9.5.3.1.	Bisphosphonates	57
3.9.5.3.2.	Dénosumab (Xgeva)	60
3.9.5.3.3.	Nouvelles perspectives	60
3.9.5.3.4.	Médicaments antidouleur	63
3.9.5.3.5	Traitement ciblé	63
3.9.5.4	Traitements non médicamenteux :	64
3.9.5.4.1.	Radiothérapie	64
3.9.5.4.1.	Chimiothérapie	69
3.9.5.4.4.	Chirurgie	71
4.	Les répercussions des traitements des métastases osseuses sur la cavité buccale :	74
4.1.	OSTEONECROSE DES MAXILLAIRES	74
4.1.1.	Définition	74
4.1.2.	Epidémiologie	75
4.1.3.	Physiopathologie	76
4.1.4.	Facteurs déclenchants	76
4.1.5.	Facteurs de risque	77
4.1.6.	Aspect clinique	79
4.1.7.	Aspect radiologique	81
4.1.8.	Diagnostic différentiel	83
4.2.	LES MUCITES BUCCALES	84
4.2.1.	Définition et épidémiologie	84
4.2.2.	Signes cliniques	85
4.2.3.	Evaluation de la sévérité de la mucite buccale	85
4.2.4.	Facteurs de risque	86
4.2.5.	Conséquences de la mucite	88
4.3.	HYPOSIALIE – ASIALIE ET XEROSTOMIE	88

4.3.1. Définitions	88
4.3.2. Facteurs de risques	89
4.3.3. Conséquences.....	90
4.4. DYSGEUSIE	91
4.4.1. Définition.....	91
4.4.2. Etiopathogénies.....	92
4.5. LA LIMITATION D'OUVERTURE BUCCALE OU TRISMUS	93
4.5.1. Définition.....	93
4.5.2. Etiopathogénies.....	93
4.5.3. Signes cliniques et facteurs de risque.....	93
4.6. LES CARIES POST-RADIQUES	94
Formes cliniques des caries radio-induites.....	96
5. Prise en charge des conséquences bucco-dentaires des traitements de métastases osseuses.....	99
5.1. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DES PATIENTS ATTEINTS D'UNE ONM AVEREE	99
5.1.1. Traitements conservateurs	100
5.1.2. Chirurgie	100
5.1.2.2. Chirurgie radicale	102
5.1.3. Traitements adjuvants.....	102
5.2. PRISE EN CHARGE DES MUCITES BUCCALES.....	104
5.2.1. Traitements préventifs	104
5.2.2. Traitements curatifs	106
5.2.3. Prise en charge de la douleur	107
5.2.4. Prise en charge nutritionnelle	108
5.3. PRISE EN CHARGE DE L'HYPOSIALIE – ASIALIE ET XEROSTOMIE ..	108
5.4. PRISE EN CHARGE DES DYSGUEUSIES	109
5.5. PRISE EN CHARGE DU TRISMUS.....	109
5.5.1. Prévention.....	109
5.5.2. Traitement.....	110
5.6. LES CARIES POST-RADIQUES	111
<i>PARTIE PRATIQUE :</i>	112
1. Introduction :	112
2. Objectifs de l'étude :.....	112
2.1. Objectif principal :	112
2.2. Objectifs secondaires :	112

3. Matériels et méthodes :	112
3.1. Cadre de l'étude :	112
3.2. Type de l'étude :	112
3.3. Durée de l'étude :	112
3.4. Lieu de l'étude :	113
3.5. Population de l'étude :	113
3.5.1. Les critères d'inclusion :	113
3.5.2. Les critères d'exclusion :	113
4. Déroulement.....	113
4.1. Eligibilité des sujets :	113
4.2. Matériels utilisés :	113
5. Recueil et analyse d'informations :	114
6. Résultats :	115
6.1 Caractéristiques générales de la population d'étude :	115
6.2 Caractéristiques des cancers et des métastases osseuses :	119
6.3 Caractéristiques bucco-dentaires de patients :	124
6.4 Résultats de la qualité de vie :	133
7. Discussion :	139
8. Conclusion	142
Annexes	144
Bibliographie	151

LISTE DES FIGURES

<i>Figure 1: les différents éléments de la cavité buccale</i>	3
<i>Figure 2: région labiale</i>	5
<i>Figure 3: vue occlusale des parties de palais</i>	7
<i>Figure 4: structure des arcades dentaires</i>	8
<i>Figure 5: structure de la gencive</i>	9
<i>Figure 6: structure ligamentaire</i>	10
<i>Figure 7: rapport alvéolo-ligamo-dentaire</i>	11
<i>Figure 8: anatomie de la langue</i>	12
<i>Figure 9: différents types des glandes salivaires</i>	14
<i>Figure 10: coupe histologique de la voute palatine (épithélium kératinisé avec un chorion riche en fibres de collagène)</i>	16
<i>Figure 11: structure dentaire</i>	18
<i>Figure 12. Courbes de projections annuelles de l'incidence de cancer en Algérie 2015-2025</i> ¹¹	22
<i>Figure 13. Les étapes de processus de cancérogenèse.</i> ¹⁴	25
<i>Figure 14. Effet de l'hormonothérapie.</i> ²³	31
<i>Figure 15: Distribution des métastases osseuses</i>	37
<i>Figure 16: Incidence cumulée des métastases osseuses</i>	38
<i>Figure 17: Organigramme de l'étude de cohorte sur le cancer du sein</i>	40
<i>Figure 18 scintigraphie osseuse au 99mTC-MDP montrant des lésions avec accumulation dans les côtes gauches</i>	47
<i>Figure 19 Radiographie d'une lésion lytique dans le fémur proximal chez un patient atteint d'un carcinome des poumons</i>	49
<i>Figure 20 Image TDM du fémur droit proximal présentant une lésion lytique</i>	49
<i>Figure 21: (A) IRM coronale pondérée en T1. Lésion du fémur droit avec une intensité de signal faible reflétant le remplacement de la moelle osseuse normale par la tumeur. (B) Image coronale pondérée en T2 dont l'intensité de signal élevée montrant une forte teneur eau</i>	51
<i>Figure 22: Mécanisme d'action de 15D11</i>	61
<i>Figure 23: Présentation schématique de la voie de signalisation canonique Wnt et de l'effet de la sclérostine sur les cellules osseuses</i>	62
<i>Figure 24: Vertébroplastie</i> ⁶⁹	68
<i>Figure 25: Image 1 = ORN palatine ; Image 2 = OCN (BPs) ; Image 3 = OCN (Xgeva)</i> ⁸⁸	80
<i>Figure 26: Images scanner d'une ORN étendue à l'angle mandibulaire gauche</i>	82
<i>Figure 27: aspects cliniques des radiomucites</i>	85
<i>Figure 28 : Trismus à deux doigts</i> ⁸⁸	94
<i>Figure 29: Aspects caractéristiques des caries post-radiques photo 1 = caries cervicales « dents étranglées » ; photo 2 = « dents d'ébène » ; photo 3 = lésions carieuses érosives</i>	97
<i>Figure 30: Caries post-radiques cervicales avancées et généralisées photo 1 : bitewing ; photo 2 : radiographie rétro-alvéolaire</i> ⁸⁸	98
<i>Figure 31: Prise en charge d'un patient atteint d'une ONM avérée</i> ¹¹⁹	103
<i>Figure 32: Exercices de mobilité mandibulaire</i> ¹¹⁷	110
<i>Figure 33: Gants en latex</i>	114

<i>Figure 34: Abaisse-langue en bois</i>	114
<i>Figure 35 : Représentation graphique de la distribution des patients selon la tranche d'âge</i>	116
<i>Figure 36: Représentation graphique de la répartition des patients selon la situation familiale</i>	117
<i>Figure 37: Représentation graphique du status de performance ECOG</i>	118
<i>Figure 38: représentation graphique de la répartition des patients selon la localisation primaire du cancer</i>	120
<i>Figure 39: représentation graphique de la répartition des patients selon les localisations secondaires du cancer</i>	121
<i>Figure 40: représentation graphique de la répartition des patients selon la localisation des métastases osseuses</i>	122
<i>Figure 41: représentation graphique de la répartition des patients selon la remise de l'état buccal</i>	127
<i>Figure 42 Représentation graphique des patients selon l'hygiène buccodentaire</i>	128
<i>Figure 43: représentation graphique de la répartition des patients selon la classification D'ARPA</i>	129
<i>Figure 44: représentation graphique de la répartition des patients selon la l'indice de plaque</i>	130
<i>Figure 45: représentation graphique de la répartition des patients selon l'aspect des muqueuses</i>	131
<i>Figure 46: représentation graphique de la répartition des patients selon la gencive</i>	131
<i>Figure 47: représentation graphique de la répartition des patients selon l'aspect de la langue</i>	132
<i>Figure 48: représentation graphique de la répartition des patients selon les scores du questionnaire QLQ-C30</i>	134
<i>Figure 49: représentation graphique de la répartition des patients selon les score du questionnaire BM22</i>	136
<i>Figure 50: représentation graphique de la : répartition des patients selon les scores du questionnaire OH15</i>	138

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Posologies des biphosphonates	59
Tableau II : Score de Mirels	71
Tableau III: Classification des mucites selon l'OMS ^{96,97}	86
Tableau IV : Répartition des patients selon le sexe	115
Tableau V : Caractéristiques de l'âge des patients	115
Tableau VI : <i>Répartition des patients selon les tranches d'âge</i>	116
Tableau VII : répartition selon la situation familiale	117
Tableau VIII : Répartition des patients selon l'échelle de statuts de performance ECOG.....	118
Tableau IX : <i>répartition des patients selon la consommation de tabac</i>	119
Tableau X : <i>répartition des patients selon la localisation primaire du cancer</i>	119
Tableau XI: répartition des patients selon la localisation secondaire du tumeur	120
Tableau XII: répartition des patients selon la localisation des métastases osseuses	121
Tableau XIII: répartition des patients selon le traitement anti-resorptifs	122
Tableau XIV : <i>répartition des patients selon le nombre de cycles d'antirésorbptifs</i> ..	123
Tableau XV : <i>répartition des patients selon le traitement par radiothérapie</i>	123
Tableau XVI : <i>répartition des patients selon l'examen exobuccal</i>	124
Tableau XVII : <i>répartition des patients selon les habitudes de brossage</i>	125
Tableau XVIII : <i>répartition des patients selon la remise de l'état buccal</i>	126
Tableau XIX : <i>répartition des patients selon l'indice CAO</i>	127
Tableau XX : <i>répartition des patients selon l'hygiène buccodentaire</i>	128
Tableau XXI : <i>répartition des patients selon la classification de mobilité dentaire d'ARPA</i>	128
Tableau XXII : <i>répartition des patients selon l'indice de plaque</i>	129
Tableau XXIII : <i>répartition des patients selon la muqueuse</i>	130
Tableau XXIV : <i>répartition des patients selon la gencive</i>	131
Tableau XXV : <i>répartition des patients l'aspect de la langue</i>	132
Tableau XXVI : <i>répartition des patients selon les score du questionnaire QLQ-C30</i>	133
Tableau XXVII : <i>répartition des patients selon les score du questionnaire BM22</i> ..	136
Tableau XXVIII : <i>répartition des patients selon les score du questionnaire OH15</i> .	137

LISTE DES ABREVIATIONS:

AAOMS: American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons

ADN : acide désoxyribonucléique.

ANSM : Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé

ATM : Articulation Temporo Mandibulaire

BCG : Bacille Calmette et Guérin.

BPs: Bisphosphonates

Cellules CAR-T: Chimeric Antigenic Receptor – T.

DPD: desoxypyridinoline

ECOG: eastern cooperative oncology group

EGF: epidermal growth factor.

GPRD: General Practice Research Database

IMC : Indice de Masse Corporelle

IRM : imagerie par résonance magnétique

LOB : Limitation Ouverture Buccale

OCN : OstéoChimioNécrose

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OMS : organisation mondiale de santé.

ONM : OstéoNécrose des Maxillaires

OPG : Ostéoprotégrine

ORN : OstéoRadioNécrose

PAS : periodic acide schiff.

Per Os : par la bouche.

PiCP : Propeptide du collagène C-terminal

PiNP : Propeptide du collagène N-terminal

PYD: piridinoline

RANK: receptor activator of nuclear factor kappa B

RANKL: Receptor activation of nuclear factor kappa b ligand

R-EGF : récepteur du facteur de croissance épidermique.

RTOG: RadioTherapy **O**ncology **G**roup

SEER: surveillance, epidemiology and end results program

SPECT-TDM: single-photon emission computed tomography-computerized tomography

SRE: skeletal related events

TDM: tomodensitométrie

TRAcP5b: Tartra-resistant acid phosphatase 5b

UV: ultra violé.

VEGF: vasculo-endothelialgrowth factor.

INTRODUCTION

Le cancer est une maladie qui existe depuis l'Antiquité. C'est le médecin grec Hippocrate qui a comparé les tumeurs aux crabes et leur a d'abord donné les noms grecs "karkinos" et "karkinoma". La comparaison était justifiée par l'apparition de certaines tumeurs, avec des extensions rappelant des pattes d'animaux.

Biologiquement, le cancer est causé par le dysfonctionnement de certaines cellules du corps. Ils commencent à se multiplier et à proliférer de façon anarchique, d'abord localement, puis dans les tissus environnants, puis en formant des métastases à distance. En terme médicaux le mot cancer désigne en fait un groupe de maladies très différentes les unes des autres. C'est pourquoi il ne faut pas parler de cancer mais du pluriel de cancer.

Les cellules cancéreuses peuvent se détacher d'une tumeur, migrer vers une autre partie du corps (par le sang ou la lymphe) et s'installer à un autre endroit, voire un autre organe, créant une nouvelle tumeur. Les tumeurs qui surviennent à différents endroits sont appelées métastases

Lorsque le cancer prend naissance dans une partie du corps et se propage aux os, on parle de métastase osseuse. Il est parfois appelé cancer des os métastatiques et les tumeurs primitives le plus souvent en cause sont : sein, poumon-bronche, prostate, thyroïde.

Ces métastases entraînent une destruction de l'os et peuvent ainsi provoquer des douleurs, voire des fractures. Leur prise en charge nécessite une approche multidisciplinaire et fait appel à l'analgésie, la radiothérapie, la chirurgie, la chimiothérapie, l'hormonothérapie, aux anti-résorptifs (bisphosphonates et le denosumab) et aux radio-isotopes.

Les bisphosphonates et le denosumab aident à soulager les douleurs osseuses en prévenant ou ralentissant la destruction osseuse causée par les métastases et corriger un taux élevé de calcium dans le sang (hypercalcémie). Mais peuvent également générer des effets indésirables, comme l'ostéonécrose des maxillaires. Pour la prévenir, la réalisation d'un bilan buccodentaire et, si besoin, de soins dentaires est nécessaire avant le début du traitement.

Dans notre étude, nous allons évaluer l'état de la cavité buccale chez les patients avec métastase osseuse.¹

1. GENERALITES SUR LA CAVITE BUCCALE

La cavité buccale peut être considérée comme un cube. Elle s'ouvre par sa face antérieure constituée des lèvres, deux faces latérales constituées par les joues, une face supérieure correspondant au palais, le plancher de bouche formant sa face inférieure. Sa dernière face postérieurement est représentée par l'oropharynx. Au milieu du cube, on trouve la langue. La base osseuse est constituée de la mandibule et du maxillaire. (Figure 1)

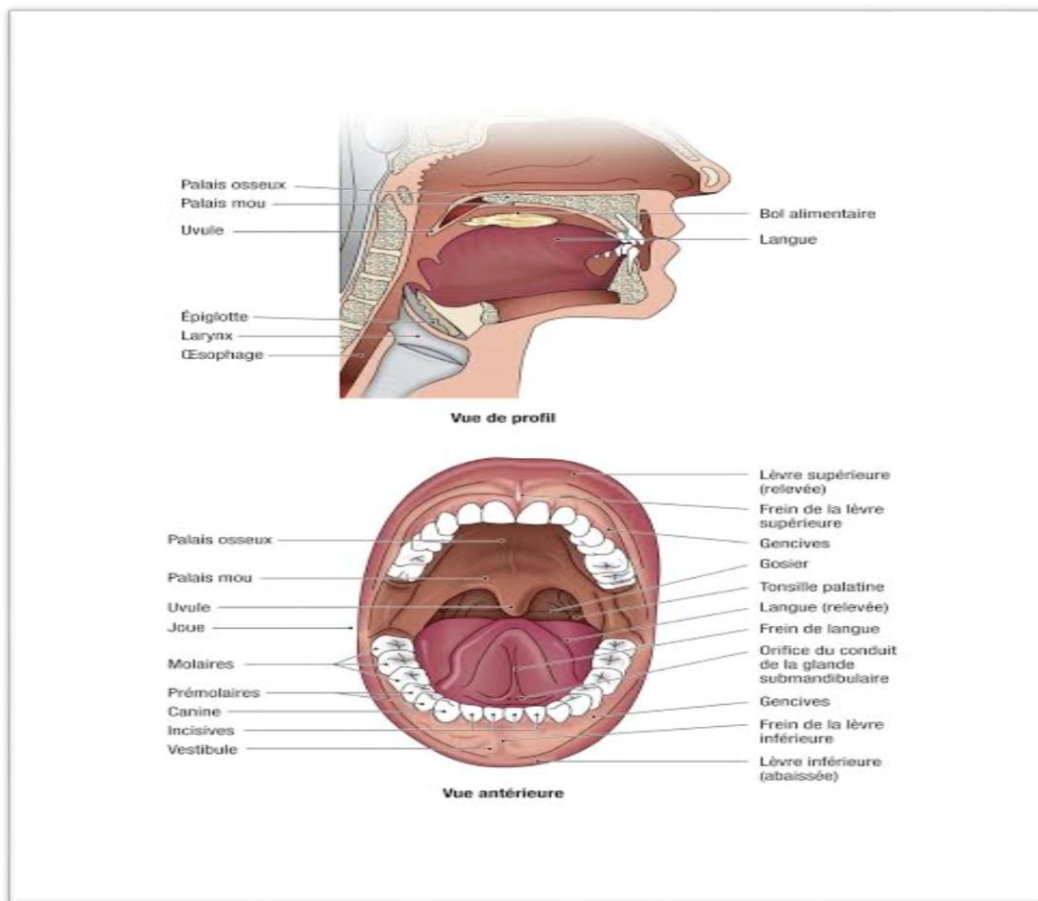


Figure 1: les différents éléments de la cavité buccale

1.1. ANATOMIE DE LA CAVITE BUCCALE ²⁻⁴

1.1.1. Les lèvres

Les lèvres sont les parties charnues de la face qui constituent la face antérieure musculo-membraneuse de la cavité buccale.

Anatomiquement, on en distingue une supérieure et une inférieure qui se rejoignent par une commissure de chaque côté. Cliniquement, on distingue 3 zones :

- La lèvre blanche qui est le versant cutané pur. La lèvre supérieure a un sillon central appelé philtrum.
- Le vermillon, qui est la partie externe de la lèvre rouge (également appelé lèvre sèche) entre la lèvre blanche et la zone de contact entre les lèvres.
- La partie muqueuse de la lèvre rouge se situe derrière de la zone de contact interlabiale et le vestibule.

La vascularisation est essentiellement assurée par les artérioles coronaires, branches des vaisseaux faciaux, proches du bord libre du versant muqueux de la lèvre rouge. L'innervation sensitive est assurée par les branches du trijumeau : le nerf mentonnier (partie terminale du V3) pour la lèvre inférieure et le nerf infra-orbitaire (branche terminale du V2) pour la lèvre supérieure. Alors que l'innervation motrice est principalement assurée par les branches du nerf facial (VII).

Une coupe sagittale de la lèvre retrouve, d'avant en arrière :

La peau, épaisse, avec des follicules pileux et des glandes sébacées, et aucun tissu cellulaire sous cutané n'est présent dans les zones médianes et commissurales.

Le plan musculaire constitué en superficie par l'orbiculaire externe, en continuité avec les autres muscles cutanés de la face, et en profondeur, par l'orbiculaire interne et le buccinateur.

Une couche de glandes salivaires accessoires attachées à la dernière couche muqueuse peut lui donner un aspect mamelonné.

La partie muqueuse de la lèvre est constituée d'un épithélium pavimenteux stratifié, alors que le vermillon est une zone de transition entre une véritable muqueuse et un épithélium corné. (Figure 2)

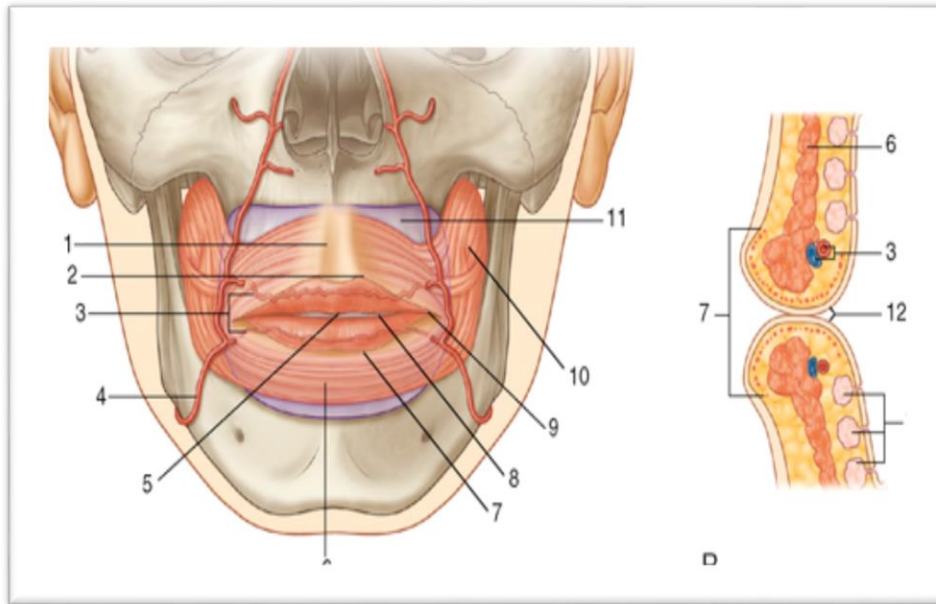


Figure 2: région labiale

A. Vue antérieure

B : coupe sagittale

1.Philtrum (lèvre blanche). 2. Arc de cupidon (jonction cutanéomuqueuse). 3. Artères labiales supérieure et inférieure. 4. Artère faciale. 5. Tubercule labial. 6. Muscle orbiculaire de la bouche. 7. Lèvre rouge, ou vermillon. 8. Fente orale. 9. Commissure labiale. 10. Muscle buccinateur. 11. Vestibule. 12. Limite lèvre sèche-lèvre humide. 13. Glandes labiales.

1.1.2. Les joues

Elles forment les parois latérales musculo -membraneuses de la cavité buccale, délimitées par les vestibules supérieurs et inférieurs en haut et en bas, par la commissure labiale en avant et par le trigone rétro-molaire en arrière. On distingue la zone rétro commissurale située en arrière de la commissure labiale et l'orifice du canal de Sténon (canal de drainage de la glande parotide) en regard du collet de la première ou de la deuxième molaire maxillaire. Elle est confinée en arrière par la

commissure intermaxillaire. Elle peut être traversée par une ligne horizontale blanchâtre légèrement en relief appelée Linéa alba (ligne blanche ou ligne occlusale). De la superficie à la profondeur, on trouve le plan cutané, sous cutané, musculaire (buccinateur), glandulaire (principalement autour du canal de Sténon) et muqueux.

1.1.3. Le palais dur

Il forme la paroi supérieure de la bouche, qui est concave sagittalement et vers le bas. Il présente une ligne médiane sagittale également connue sous le nom de raphé médian qui commence, en rétro incisif par une petite élévation : le tubercule palatin (correspondant à l'orifice inférieur du canal palatin). De part et d'autre, on distingue des reliefs encore appelés crêtes palatines. Et enfin, dans ses régions postéro latérales, le palais dur présente une saillie plus ou moins volumineuse appelée tubérosité maxillaire. Sa fibro-muqueuse adhère à la paroi osseuse de manière intime par un tissu conjonctif dense. On y retrouve de multiples glandes salivaires accessoires.

1.1.4. Le voile du palais (palais mou)

Il forme la moitié supérieure du bord postérieur de la cavité buccale. C'est une paroi musculo-membraneuse mobile ayant un bord libre inférieur et étant attachée au palais dur en haut.

Son bord libre présente un prolongement médian : la luette et un prolongement bilatéral, chacun divisé en un pilier antérieur et postérieur délimitant la fosse tonsillaire contenant la tonsille palatine. (Figure 3)

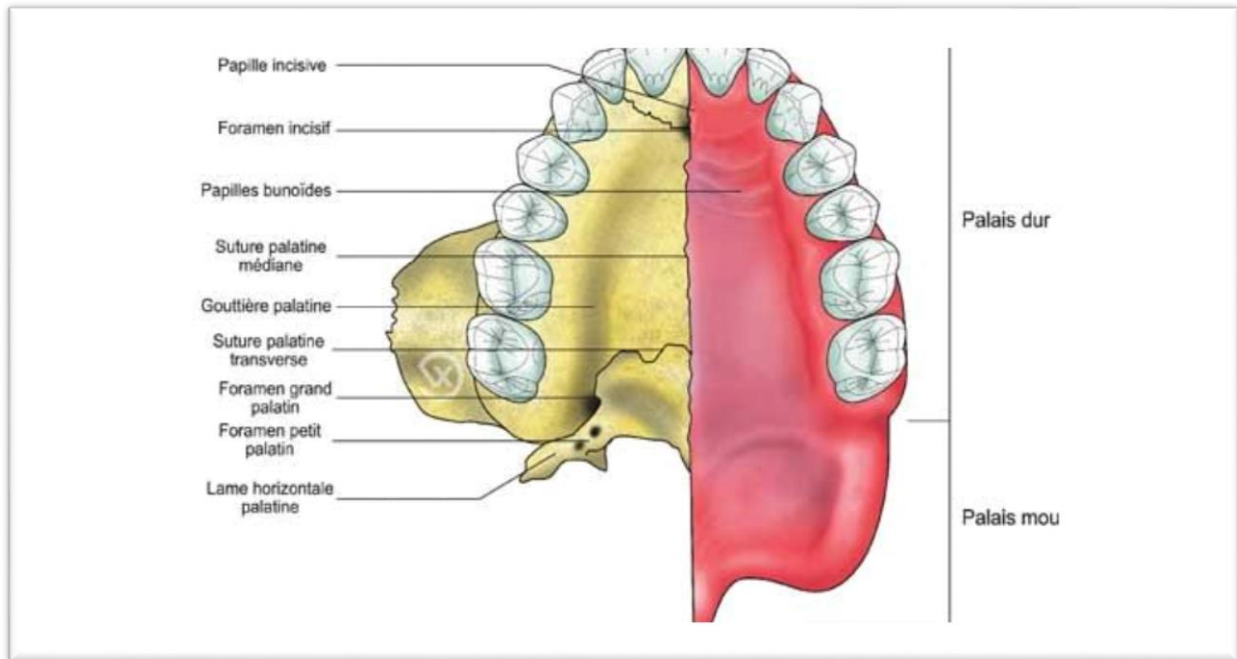


Figure 3: vue occlusale des parties de palais

1.1.5. Le plancher buccal

Il forme la limite inférieure de la cavité buccale. Il est souvent assimilé à une pyramide quadrangulaire à base postérieure. Il est divisé en 2 parties par un plan horizontal formé par le muscle mylohyoïdien. Ce muscle est tendu de la corticale postérieure symphysaire et de la ligne oblique interne mandibulaire, à los hyoïde. Ce plan est renforcé en avant par le ventre antérieur du digastrique, sous-mylohyoïdien, et par le muscle geniohyoïdien, sus-mylohyoïdien.

En ce qui concerne sa face endobuccale, il y a 3 zones : la zone devant le frein de langue. Aussi connu sous le nom de plancher buccal antérieur, et les 2 replis situées entre la gencive linguale mandibulaire et le bord latéral de langue appelés sillons pelvilinguaux, à droite et à gauche.

La muqueuse du plancher buccal, est fine et recouvre les glandes sublinguales. Dans sa partie antérieure, on distingue 2 saillies de part et d'autre du frein de la langue appelées caroncules sublinguales. A leurs sommets, on peut voir l'orifice du canal de Wharton (drainage des glandes sous-mandibulaires).

1.1.6. Les vestibules

Ils correspondent à la zone de jonction entre les parois musculo-muqueuses antéro-latérales (Joues et lèvres) et les arcades dentaires. On en distingue un supérieur et un inférieur. Chacun a une forme de gouttière séparée en deux par le frein de lèvre. Lorsque la bouche est ouverte, les vestibules supérieurs et inférieurs sont reliés par un pli muqueux vertical, tendu entre la face postérieure de la tubérosité maxillaire et la partie postérieure du vestibule inférieur appelé commissure intermaxillaire. En avant, elle délimite une zone retromolaire délimitée par la tubérosité maxillaire en haut et le trigone retromolaire en bas.

1.1.7. Les arcades dentaires

Elles sont constituées des dents et de leur tissu de soutien appelé tissu parodontal. Ce dernier comprend la gencive, l'os alvéolaire et le desmodonte (ou ligament dento alvéolaire) et le cément. (Figure 4)

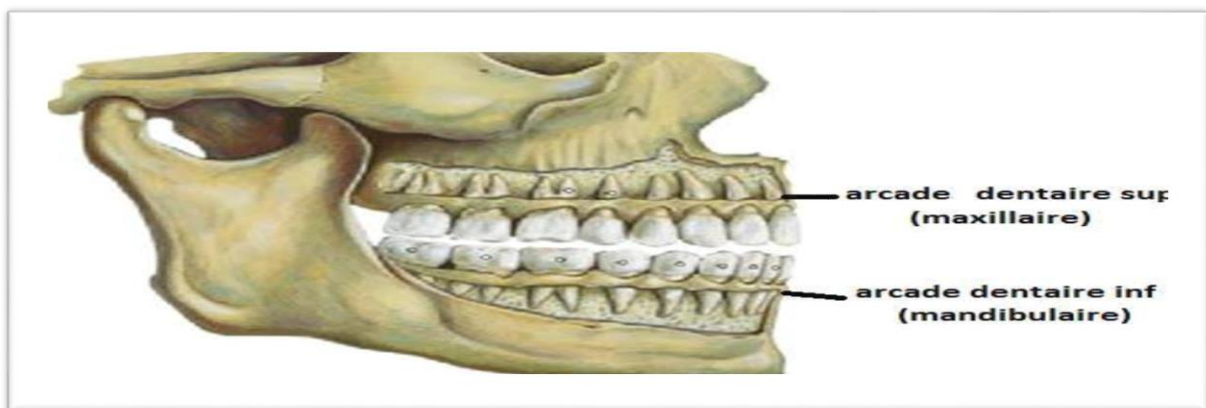


Figure 4: structure des arcades dentaires

1.1.8. Gencive

Elle est la partie de la muqueuse buccale recouvrant l'os alvéolaire et qui sert les collets des dents. On distingue une muqueuse vestibulaire (à l'extérieur des arcades dentaires) et une linguale (au niveau mandibulaire) ou palatine (au niveau du maxillaire). Elle présente un bord libre (gencive marginale ou libre), rose pâle, qui se termine au collet des dents par une attache épithéliale et qui présente des renflements entre chaque dent appelé Papille inter-dentaire ; la gencive attachée est légèrement plus foncée, et adhérente au périoste.

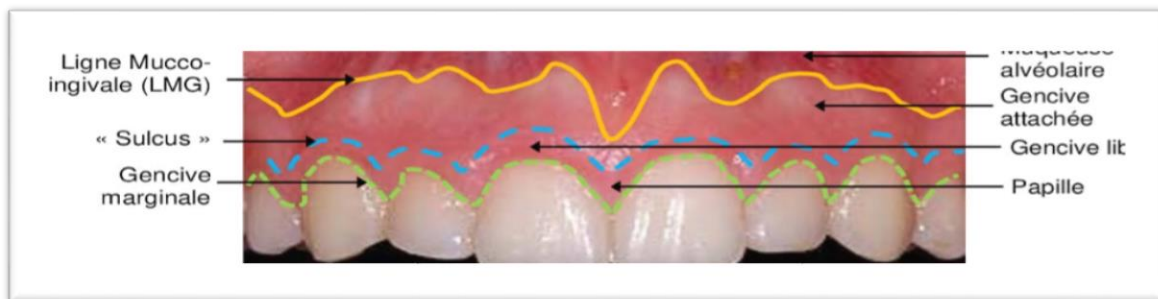


Figure 5: structure de la gencive

1.1.9. Le ligament dento-alvéolaire (desmodonte)

Il se compose de faisceaux fibro-élastiques, formé le tissu d'attache du cément à l'os alvéolaire (Figure 6)

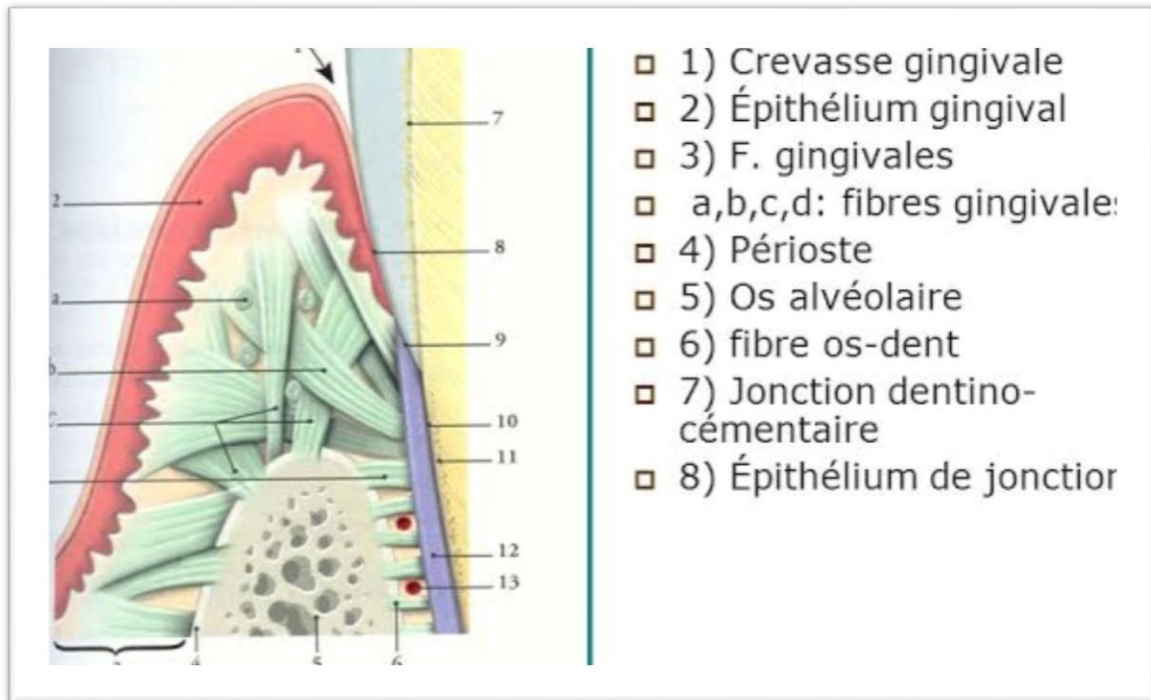


Figure 6: structure ligamentaire

1.1.10. Les dents

Chaque dent est présentée par une couronne, visible dans la cavité buccale, et d'une racine à l'intérieur de l'alvéole. La limite entre ces 2 parties est appelé collet dentaire et correspond à la zone d'attache avec la dent précédente (ou la ligne médiane pour les incisives centrales), une face distale en contact avec la dent suivante, et une face occlusale en rapport avec les dents du maxillaire opposé et constituant l'articule dentaire. La partie superficielle de la couronne est constituée d'émail, partie acellulaire et fortement minéralisée, puis de dentine composée de cellules quiescentes (les odontoblastes), et enfin de la cavité pulpaire avec son contingent vasculaire et nerveux. (Figure 7)

1.1.11. L'os alvéolaire

Cet os d'origine membraneuse, bien vascularisé, sert au soutien des dents ; apparaît et disparaît avec les dents. Il est séparé des dents par les ligaments desmodontales et leur apporte vascularisation et innervation.

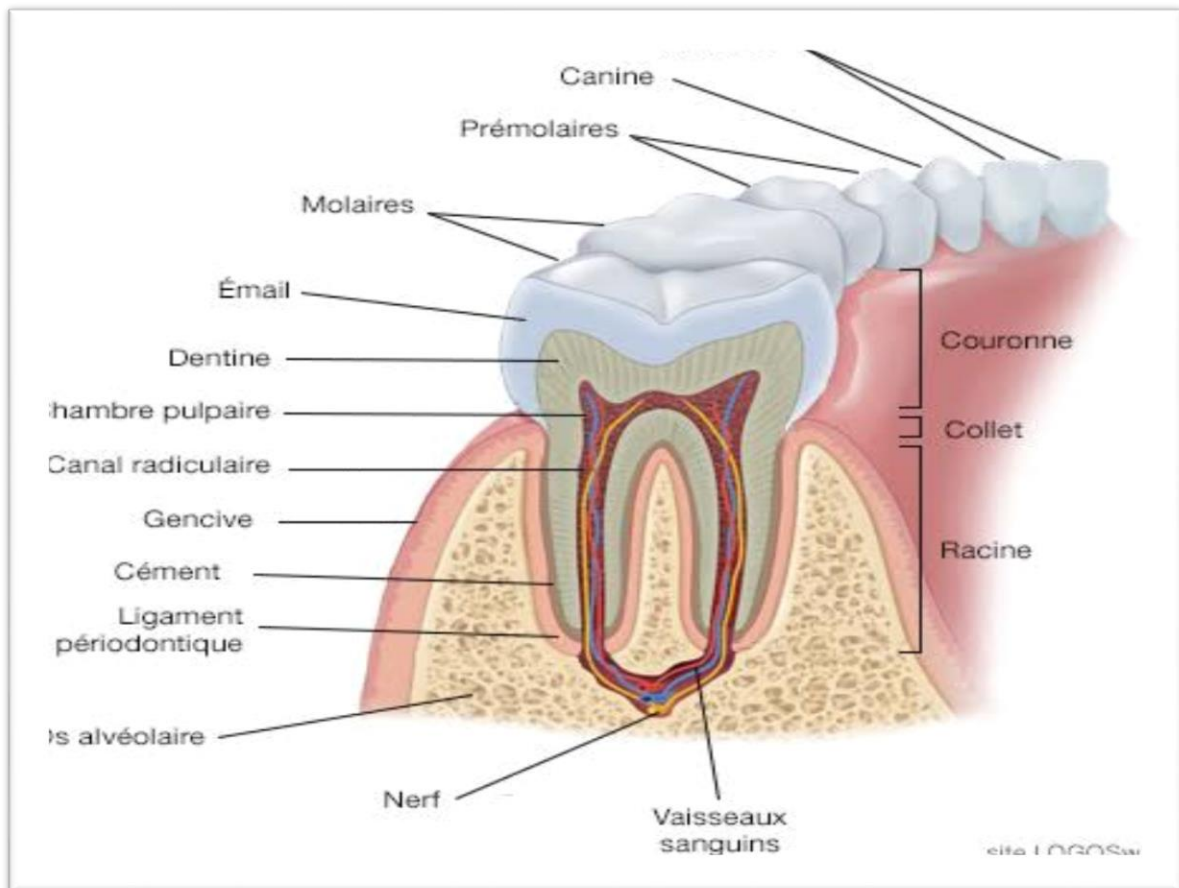


Figure 7: rapport alvéolo-ligamo-dentaire

1.1.12. La langue³

Elle constitue l'élément central de la cavité buccale. Elle a deux faces : une ventrale (inférieure) et une dorsale (supérieure), une pointe (en avant), deux bords latéraux et une base (en arrière). Cette dernière correspond à l'implantation de la langue et permet la réunion de l'ensemble des muscles qui la composent. Elle est arbitrairement séparée de la face dorsale par le V lingual qui est constitué de 9

papilles gustatives circumvallées (les papilles caliciformes les plus grosses) à la jonction 1/3 postérieur de base de langue, 2/3antérieur de la face dorsale et séparant anatomiquement la cavité buccale de l'oropharynx. Il existe de très nombreuses petites papilles filiformes et de papilles fongiformes sur la muqueuse de la face dorsale, qui sont plus volumineuses et légèrement plus rouge, prédominant sur les bords. Les papilles foliées sont présentes au niveau de la base de langue, derrière du V lingual, dans le prolongement des bords latéraux. La muqueuse de la face ventrale est lisse, divisée en deux par un repli vertical jusqu'au plancher de bouche appelé frein linguale. De part et d'autre de celui-ci, on peut apercevoir les veines ranines à travers la muqueuse. (Figure 8)

L'innervation motrice est assurée par le grand hypoglosse (XII). L'innervation sensitive est assurée par 3 nerfs : le trijumeau par l'intermédiaire des 2 nerfs linguaux (V3) pour la langue située en avant du V lingual, le glossopharyngien (IX) pour la partie située postérieurement ; seule une petite zone médiane est innervée par le pneumogastrique (X) par l'intermédiaire du nerf laryngé supérieur.

L'innervation sensorielle (goût) est assurée par la corde du tympan (branche du nerf facial VII pour ses 2/3 antérieurs et par le glossopharyngien (IX) pour son 1/3 postérieur.

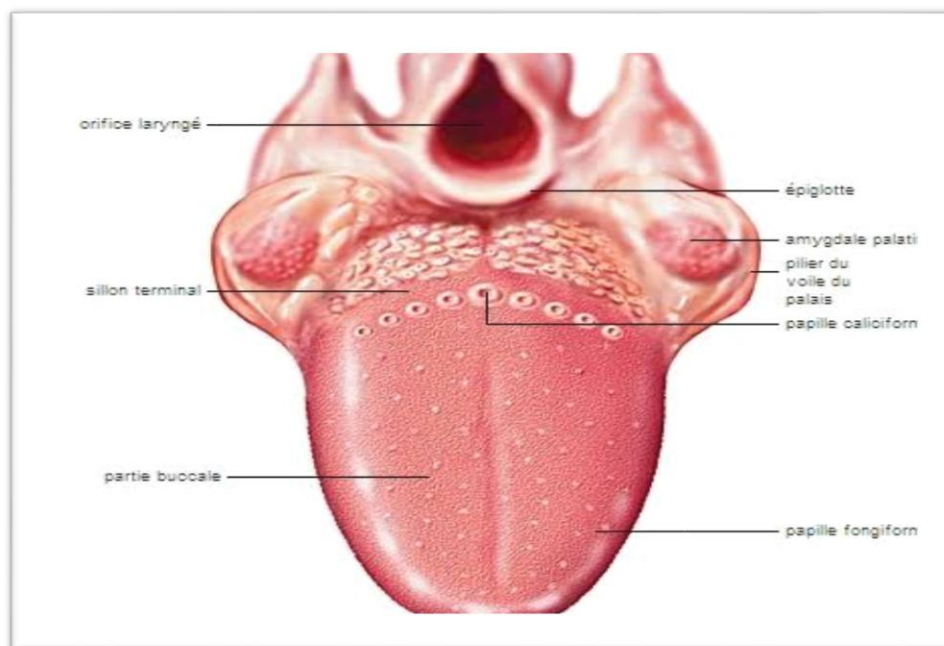


Figure 8: anatomie de la langue

1.1.13. Les glandes salivaires

Il existe 3 glandes principales (les glandes parotides, sous-mandibulaires et sublinguales) et de plusieurs glandes accessoires réparties dans toute la bouche. (Figure 8)

La glande parotide est la plus grande des glandes principales. Elle est située dans la loge parotidienne, et secrète sa salive dans la cavité buccale par le canal de Sténon en regard de la première ou la deuxième molaire supérieure.

La glande sous-mandibulaire située dans la loge homonyme, elle sécrète la salive par le canal de Wharton qui traverse le plancher de bouche d'arrière en avant et de dehors en dedans pour s'aboucher par la caroncule, de part et d'autre du frein de langue.

La glande sublinguale est présente au niveau du sillon pelvi lingual, dans le prolongement antérieur de la glande sous maxillaire, le long du canal de Wharton. Les canaux se jettent directement en surface à travers la muqueuse par un court trajet (canaux de Walther) ou par un seul canal longeant celui de Wharton : canal de Rivinius.

Les glandes salivaires accessoires sont réparties dans toute la cavité buccale, mais elles sont principalement au niveau labio jugal, palatin et lingual.

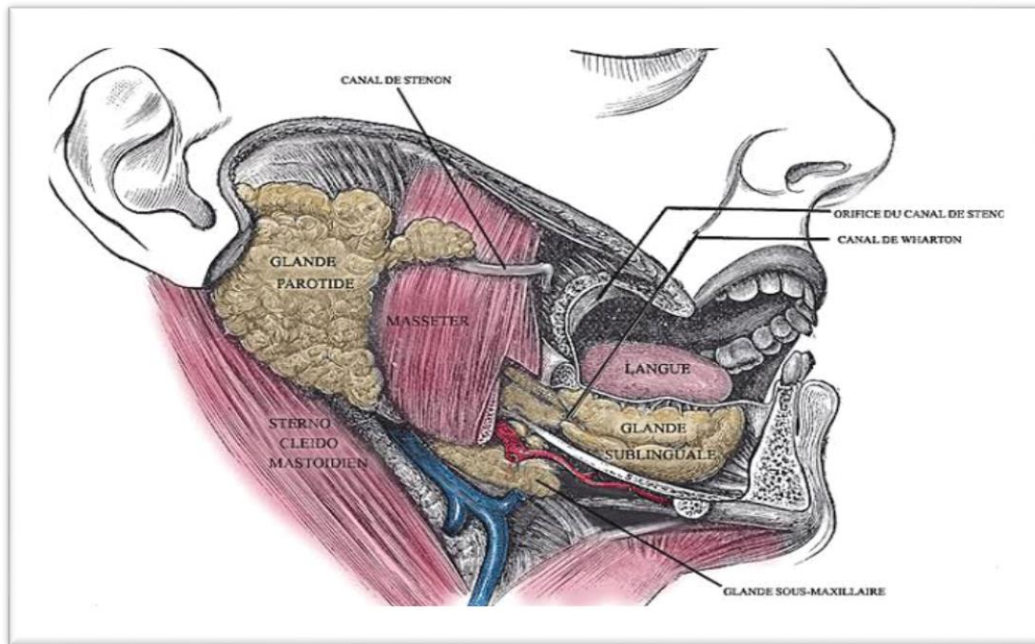


Figure 9: différents types des glandes salivaires

1.2. HISTOLOGIE DE LA CAVITE BUCCALE⁵⁻⁷

La cavité buccale est entièrement recouverte de muqueuse. Cette muqueuse est constituée d'un épithélium de revêtement en surface séparée d'un tissu conjonctif (également appelé chorion), par une membrane basale. La base de l'épithélium réalise des reliefs plus ou moins importants formant des crêtes épithéliales entourant des papilles conjonctives.

1.2.1. L'épithélium

Il est pavimenteux et pluristratifié. Le renouvellement de cellules par les divisions mitotiques se fait à partir de l'assise germinative profonde, puis de la migration de ces cellules vers la surface jusqu'à sa desquamation.

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

1.2.1.1. Dans les zones kératinisées

On observe, de la profondeur à la superficie :

-L'assise germinative (stratum germinatum) au contact de la membrane basale, est composée d'une ou de deux couches de cellules cubiques avec noyau. C'est généralement le seul endroit de l'épithélium où l'on trouve des mitoses. Des mélanocytes et des cellules dendritiques de Langerhans y sont également retrouvées.

-Le corps muqueux de Malpighi (stratum spinosum) est formé de 15 à 20 assises de cellules polyédriques qui s'aplatissent et qui perdent leur basophilie au fur et à mesure de leur migration vers la surface.

-La couche granuleuse (stratum granulosum) (correspond à la maturation des kératinocytes) et la couche kératinisée (stratum cornéum) (composée de fines squames de kératine, acidophiles) ne sont véritablement présentes qu'au sein d'un épithélium ortho kératosique.

On peut observer dans cette couche la persistance de noyaux résiduels pycnotiques ou d'espaces clairs représentant la localisation des noyaux dégénérés (aspect caractéristique de la parakératose, physiologique dans ce cas).

1.2.1.2. Dans les zones non kératinisées

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

1.2.2. La membrane basale

Elle forme la frontière entre l'épithélium de recouvrement et le chorion sous forme de fine lamelle, très fortement colorée au PAS et respectant les ondulations des crêtes épithéliales.

Au microscope électronique, on distingue la lamina densa, la lamina lucida et les fibres d'ancrages. Elle joue un rôle important dans l'échange et l'attache des kératinocytes. Sa rupture caractérise le caractère invasif d'un cancer.

1.2.3. Le chorion

Il se compose d'un tissu conjonctif fibroélastique lâche avec fibroblastes, lymphocytes et plasmocytes. Il est richement vascularisé dans sa partie superficielle.

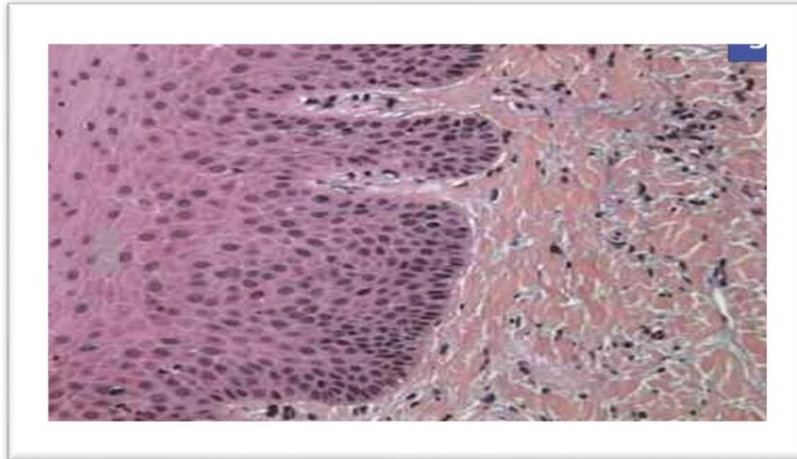


Figure 10: coupe histologique de la voûte palatine (épithélium kératinisé avec un chorion riche en fibres de collagène)

Les glandes salivaires accessoires sont nombreuses dans sa couche profonde.

1.2.4. Les formes topographiques de la muqueuse

On en distingue 3 principaux types :

1.2.4.1. *La muqueuse masticatrice*

Répartie sur les gencives et le palais dur, et participe à la compression mécanique des aliments. Au niveau du palais, l'épithélium kératinisé présente des crêtes s'insérant profondément dans le tissu conjonctif. L'ensemble est ancré au périoste palatin par un réseau de fibres collagènes lamellaires. L'épithélium gingival est également kératinisé, mais ses crêtes sont grêles et effilées dans le chorion au sein duquel on retrouve de nombreux histiocytes, lymphocytes et plasmocytes.

1.2.4.2. La muqueuse bordante

Elle recouvre la majeure partie de la cavité buccale (lèvre, joue, palais mou, face ventrale de langue, plancher). Elle est non kératinisée et ses crêtes épithéliales sont de faible amplitude. Le chorion, richement vascularisé, repose sur une sous-muqueuse lâche avec un plan musculaire sous-jacent.

1.2.4.3. La muqueuse de la face dorsale de la langue

Il s'agit d'une muqueuse kératinisée dont la particularité est la fonction gustative assurée par différents types de papilles :

-Papilles filiformes sont les plus nombreuses, de couleur blanchâtre. Elles sont constituées d'un axe conjonctif mince recouvert d'un épithélium kératinisé desquamant régulièrement.

-Papilles fongiformes sont plus grosses et moins nombreuses. Elles sont situées devant du V lingual et de couleur rouge vif en raison d'un riche réseau capillaire dans le chorion. Leur épithélium est non kératinisé et peut contenir des bourgeons du goût.

-Papilles caliciformes ou papilles gustatives circumvallées sont les plus volumineuses². Généralement au nombre 9, elles siègent au niveau du V lingual qu'elles contribuent à former. Plus larges à leur extrémité inférieure qu'à leur base, elles y délimitent un sillon profond appelé « vallum ». L'épithélium comprend de nombreux bourgeons du goût. En arrière du sommet du V lingual se trouve une invagination, le foramen caecum correspondant à l'origine de l'ébauche médiane de la glande thyroïde.

-Les papilles foliées (ou corolliformes) : elles sont situées sur le bord latéral postérieur de la langue : 5 ou 6 de chaque côté, enfouies dans de dépressions verticales ; on y trouve des bourgeons du goût pour les saveurs acides.

1.2.5. Histologie dentaire⁶

On distingue la couronne et la racine qui sont réunies par le collet. La racine se trouve au sein de l'alvéole dentaire, reliée à ce dernier par le périoste réalisant le ligament alvéolo-dentaire et le cément. Le centre de la dent est creusé par la cavité pulpaire ouverte au niveau de l'apex à partir de laquelle les vaisseaux et les nerfs entrent pour former la pulpe.

La dentine forme la masse de la dent qui entoure la cavité pulpaire. Elle est produite par les odontoblastes. Elle est constituée par un réseau de canalicules occupés par les prolongements des odontoblastes.

L'émail recouvre la dentine de la couronne. C'est la substance calcifiée la plus dure au niveau du corps, acellulaire. Elle est produite par les adamantoblastes qui disparaissent lors de l'éruption dentaire.

Le cément recouvre la dentine de la racine. Sa structure est similaire à celle de l'os, mais en diffère par une structure non lamellaire qui sert un rôle d'attache entre le ligament alvéolo-dentaire et la dent.

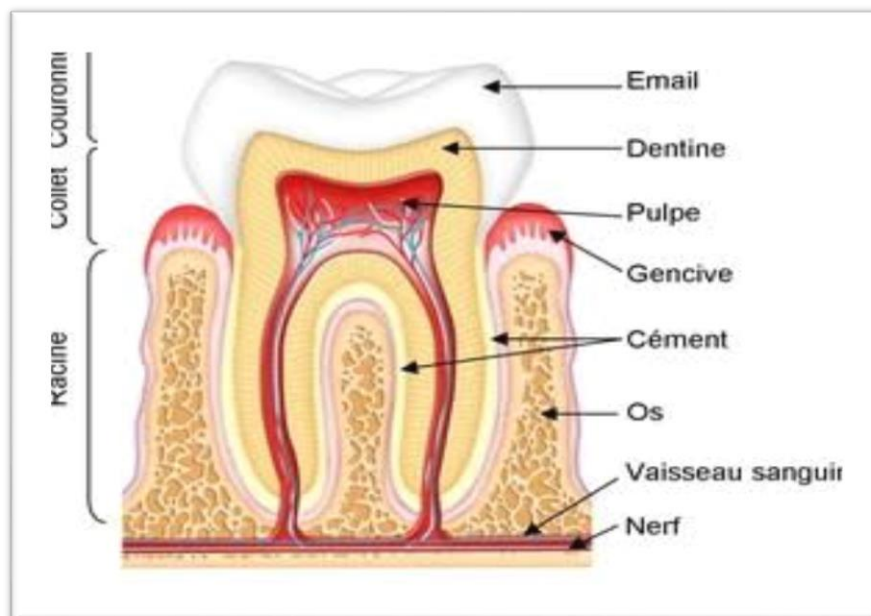


Figure 11: structure dentaire

1.2.6. Les glandes salivaires

Ce sont des glandes exocrines qui produisent la salive et la rejettent dans la cavité buccale. Ce sont des glandes acineuses ou tubulo-acineuses entourées d'une capsule fibro-conjonctive de laquelle partent des travées pour former des lobes et des lobules. On distingue les unités sécrétoires (acini) et excrétoire (canaux).

Chaque acinus est composé de cellules cylindriques et de cellules myoépithéliales. Les cellules cylindriques sont soit séreuses (de petite taille à noyau rond et en position basale) soit muqueuse (cytoplasme large riche en mucus) qui détermine le type d'acinus (séreux ou muqueux) selon la substance secrétée. On distingue aussi des acinis mixtes séromuqueux composés de cellules mucosécrétantes dans la portion proche du canal excréteur et des cellules séreuses dans la portion distale. Les cellules myoépithéliales entourent les acini et les canaux excréteurs pour assurer la sécrétion de salive. Ces cellules fonctionnent également comme un échange entre le stroma et les cellules épithéliales.

Les canaux excréteurs sont constitués de voies intralobulaires qui se jettent dans les voies interlobulaires, puis dans les canaux collecteurs qui se jettent dans la cavité buccale. En intralobulaire, la paroi des canaux est d'abord bordée par des cellules cubiques, puis, avec l'augmentation de diamètre, par une assise de cellules cylindriques caractérisé par une intense activité métabolique enzymatique. Ensuite, en interlobulaire, l'épithélium devient cylindrique stratifié, puis de type malpighien avec un chorion avec fibres musculaires lisses dans sa partie terminale.

1.3. PHYSIOLOGIE DE LA CAVITE BUCCALE ^{7,8}

La cavité buccale est le siège de nombreuses fonctions physiologiques telle que la mastication, la succion, la digestion, la phonation, la salivation, etc.

Dans les conditions physiologiques normales, l'environnement buccal est très propice à la croissance de micro-organismes. L'humidité est élevée. La température, le pH (6,7) et la pression partielle en dioxyde de carbone (CO₂) sont optimaux. La pression partielle en oxygène (O₂) varie selon les différents sites considérés et permet aussi bien la croissance des organismes aérobies que celle des anaérobies stricts.

La physiologie de la cavité buccale est largement déterminée par des éléments constituant la salive.

En effet cette dernière, apporte non seulement les nutriments à la flore bactérienne, mais elle neutralise également contre les produits de fermentation acides de la flore et élimine les déchets inhibiteurs.

Dans le cas d'un cancer avancé le patient éprouve avec des difficultés à la déglutition, mastication, élocution, des brûlures linguale ou parfois une mucite parfois avec la radiothérapie ⁸.

2.LES MALADIES NEOPLASIQUES :

2.1. DEFINITION :

« *Maladie néoplasique* » est le terme scientifique médical utilisé pour désigner une tumeur maligne ou un cancer.

Selon l’OMS, « *Le mot cancer est un terme générique désignant un grand groupe de maladies pouvant toucher n’importe quelle partie de l’organisme. On parle aussi de tumeurs malignes ou de néoplasmes. L’un des traits caractéristiques du cancer est la multiplication rapide de cellules anormales à la croissance inhabituelle, qui peuvent ensuite envahir des parties voisines de l’organisme, puis migrer vers d’autres organes. Le cancer naît de la transformation de cellules normales en cellules tumorales, un processus en plusieurs étapes qui a généralement pour point de départ une lésion précancéreuse, laquelle devient ensuite une tumeur maligne* ». ⁹

2.2. EPIDEMIOLOGIE :

Le cancer est la deuxième cause de décès dans le monde, tuant environ 10 millions de personnes chaque année. Près d'un décès sur six dans le monde est dû au cancer. ¹⁰

En Algérie, il constitue aussi la 2^{ème} cause de mortalité après les maladies cardio-vasculaires avec un pourcentage de 21%.

Selon des estimations du registre national du cancer, il est attendu que l’Algérie commence à dénombrer à partir de 2025 entre 60 000 et 61 000 nouveaux cas de cancer. ¹¹

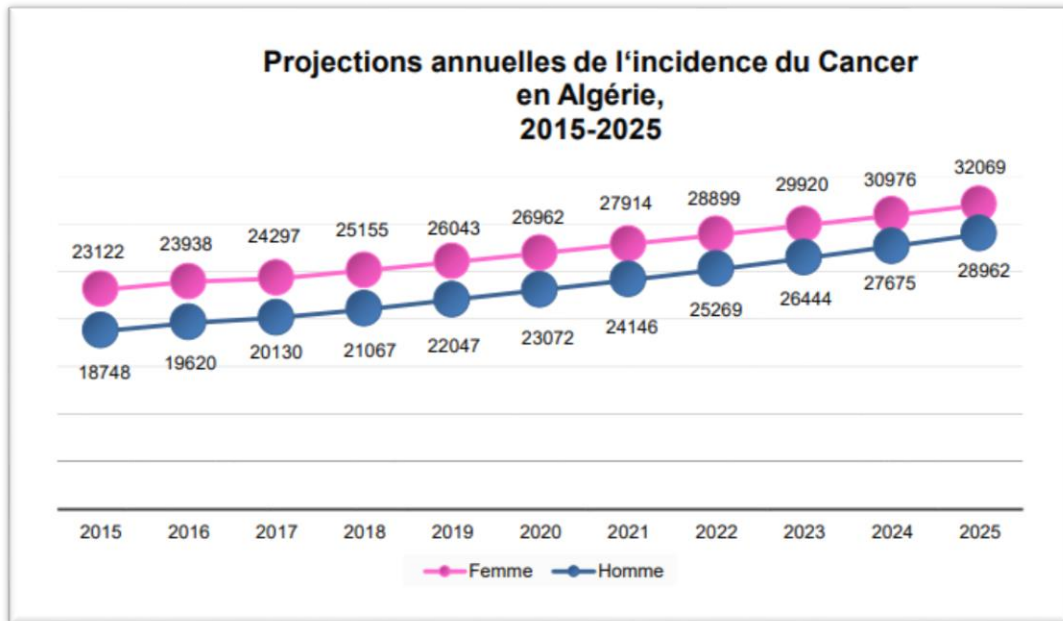


Figure 12. Courbes de projections annuelles de l'incidence de cancer en Algérie 2015-2025 ¹²

2.3. LA CANCEROGENESE ET LA DISSEMINATION METASTATIQUES :

2.3.1. Caractéristiques de la cellule cancéreuse :

Elle est marquée principalement par une profonde désorganisation de l'activité génétique. La croissance est à sens unique, c'est à dire que sa mise en marche est normale, mais qu'elle n'est pas limitée. L'inhibition de contact est perdue au niveau cellulaire et donc une multiplication anarchique et incontrôlée. Cette multiplication se traduit microscopiquement par des modifications cytologiques et macroscopiquement par une tumeur. La cellule cancéreuse est hyperactive, on observe un gros noyau avec chromatine fine et un gros nucléole, le reste des composants cellulaires, appareil de GOLGI, cytoplasme, mitochondries sont généralement normaux.¹³

2.3.2. Etiopathogénie et facteurs prédisposant du cancer :

La majorité des cancers surviennent sans cause connue. D'où leur caractère redouté. Le cancer est considéré actuellement comme une maladie multifactorielle.¹³

Plusieurs facteurs peuvent être cités :

- Facteurs génétiques : - Répartition familiale (rare).
 - Aberrations chromosomiques.
 - Maladies génétiques et héréditaires.
- Facteurs d'environnement : -Niveau socio-économique.
 - Facteurs alimentaires.
 - Le tabac et l'alcoolisme.
 - Agents physiques (brûlures, traumatismes répétés, les rayons UV du soleil, radiations ionisantes...).
 - Produits chimiques (Les alkylants utilisés en chimiothérapie, les hydrocarbures aromatiques polycycliques, l'aflatoxine B1, les composés nitroso-N, l'amiante, l'arsenic).
 - Les virus oncogènes...¹⁴

2.3.3. Cancérogenèse :

La cancérogenèse est un processus cellulaire pathologique conduisant à la transformation d'un tissu normal en un tissu cancéreux anormal.

Le cycle cellulaire et l'homéostasie sont régulés par l'expression de plusieurs gènes spécifiques :

- Les proto-oncogènes, régulateurs positifs de la multiplication cellulaire, peuvent subir des mutations dans les cancers,
- Les anti-oncogènes (gènes suppresseurs de tumeurs) inhibent la prolifération et la multiplication cellulaire. La moitié des cancers présentent des anti-oncogènes mutés,

- Les gènes de réparation de l'ADN sont rendus inactifs dans les cellules cancéreuses.

Ainsi, la cellule mutée transmet son information génétique aux cellules filles donnant naissance à un premier clone cellulaire anormal et immortel. Pour ce clone, l'apparition inévitable d'autres mutations intéressantes d'autres gènes ne pourra plus être enrayerée, ce qui augmente le risque d'apparition d'un cancer par accumulation successives d'altérations des gènes, chacune d'entre elles favorisant la suivante. La cancérogenèse est schématiquement décomposée en trois étapes :

Initiation due à des facteurs cancérogènes :

- Exogènes : -chimiques (tabac, alcool, bimétallisme...)
 - viraux (Human Papilloma Virus, Epstein Barr Virus...)
 - physiques (rayons X, UV, restaurations dentaires irritantes ...)
- Endogènes : - immunité.
 - prédispositions génétiques.
 - désordre hormonal...

Promotion :

Elle correspond à la sélection d'un clone cellulaire, dont la prolifération est amplifiée par des promoteurs (Hormones, facteurs de croissance ou de l'inflammation) produisant une tumeur. Au sens strict, l'initiation et la promotion définissent la cancérogenèse.

Progression :

La tumeur se progresse du tissu épithélial (carcinome in situ) vers le chorion sous-jacent par le franchissement de la lame basale et l'invasion tumorale médiée par une dissémination de cellules malignes pouvant avoir lieu par voie sanguine et lymphatique, qui donne naissance aux métastases.^{13.15}

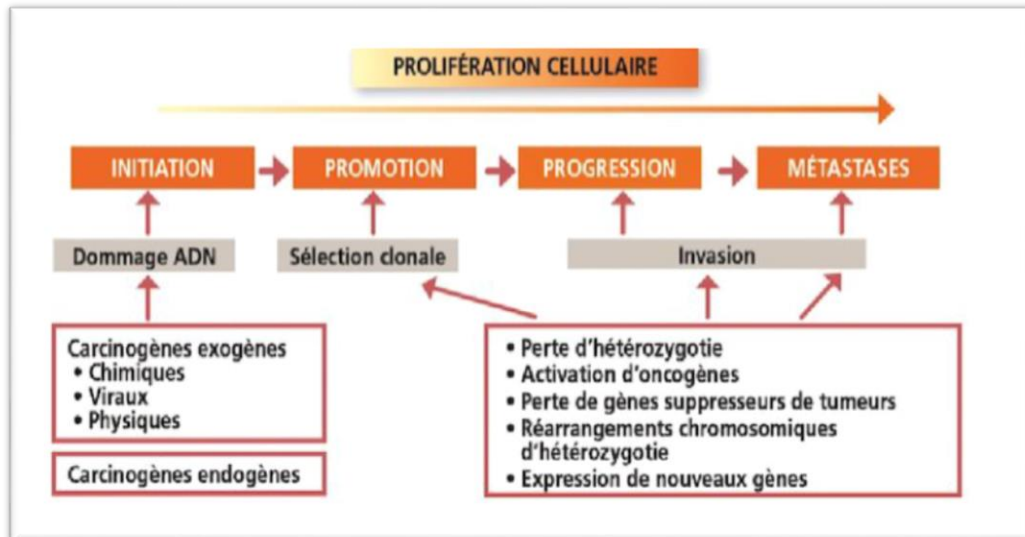


Figure 13. Les étapes de processus de cancérogenèse. ¹⁵

2.4. LA PRISE EN CHARGE DES CANCERS :

Le traitement des cancers est l'un des aspects les plus complexes des prises en charge médicale. Il nécessite une équipe médicale pluridisciplinaire. Cette prise en charge comprend plusieurs modalités de traitement (chirurgie, radiothérapie et traitements médicaux), le choix du protocole thérapeutique dépend de plusieurs paramètres (évolution et caractéristiques de la tumeur, préférences du patient, étude de rapport bénéfice/risque...).¹⁶

2.4.1. La chirurgie :

La chirurgie reste au centre du traitement de la majorité des cancers. Elle peut être procéder seule ou en association avec d'autres protocoles thérapeutiques (radiothérapie, thérapie systémique...).^{16,17}

. Les différentes modalités de chirurgie des cancers :

-*La chirurgie diagnostique* : elle consiste à prélever tout ou une partie de la tumeur pour en effectuer le diagnostic précis au moyen d'un examen au microscope ainsi, pour évaluer son potentiel évolutif (chirurgie de biopsie).

-La chirurgie à visée curative : elle consiste à enlever la tumeur seule ou l'ensemble de l'organe qui la contient. Elle permet de vérifier l'absence d'extension tumorale en bordure de la tumeur (marges de sécurité).

-La chirurgie d'exérèse ganglionnaire : c'est l'ablation des ganglions lymphatiques (curage ganglionnaire) qui drainent le territoire de la tumeur et dont l'examen histologique permet de confirmer l'extension régionale éventuelle de la tumeur.

-La chirurgie de réduction tumorale : elle est pratiquée lorsque l'ablation totale de la tumeur n'étant pas possible, elle permet de réaliser une réduction du volume tumoral pour avoir une meilleure action secondaire de la chimiothérapie ou de la radiothérapie.

-La chirurgie des métastases : dans quelques situations, l'exérèse des métastases secondaires (pulmonaires ou hépatiques) peut permettre d'arrêter la progression de la maladie. Des nouvelles techniques y contribuent comme la radiofréquence et qui provoque une hyperthermie.

-La chirurgie prophylactique : elle consiste à intervenir précocement sur des lésions bénignes, alors qu'on connaît leur potentiel évolutif certain vers la malignité.

-La chirurgie réparatrice ou reconstructrice : Elle n'est pas seulement bénéfique par la restauration des formes et des fonctions qui améliore la qualité de vie, mais elle permet aussi des exérèses plus larges et plus facilement acceptées du fait de la certitude d'une réparation de bonne qualité. Elle prend de plus en plus d'importance en cancérologie.¹⁸

2.4.2. La radiothérapie :

C'est un protocole couramment utilisé dans la prise en charge des cancers. Cette thérapeutique permet la guérison de plusieurs types de cancers, en particulier, les cancers localisés ou ceux que l'on peut traiter dans les champs d'irradiation. La radiothérapie combinée à la chirurgie ou à la chimiothérapie et la chirurgie améliore le taux de guérison et permet une exérèse plus limitée. Elle utilise les propriétés des rayonnements ionisants (rayons X, rayons gamma, faisceaux de particules) pour détruire les cellules cancéreuses.^{16,19}

La radiothérapie détruit les cellules cancéreuses, endommage leur ADN et les empêche de se proliférer et de se diviser. Elle peut réduire le volume d'une tumeur ou la détruire complètement. Les cellules cancéreuses ont tendance à se diviser plus rapidement que la plupart des autres cellules ; ce qui les rend plus radiosensibles que les cellules normales ; bien que les cellules cancéreuses et les cellules normales réagissent différemment à la radiation, il est très difficile de détruire les cellules cancéreuses sans endommager certaines cellules normales.^{19.20}

C'est pour cela que la radiothérapie est suivie de nombreux effets secondaires indésirables qui peuvent être :

- Aigues : °Léthargie

- °Fatigue

- °Mucite

- °Manifestations cutanées (notamment érythème, prurit et parfois vésicules)

- °Œsophagite

- °Pneumonie

- °Hépatite

- °Signes digestifs (nausées, vomissements, diarrhée, ténésme)

- °Signes génito-urinaires (pollakiurie, rétention, dysurie)

- °Aplasie médullaire

- Tardifs : qui dépendent du champ d'irradiation.¹⁶

Objectifs du traitement :

- Curatif ; où la radiothérapie recherche à obtenir la guérison, dans certains cas, elle est employée seule, à la place d'une chirurgie (tumeurs du larynx, de la peau ou de la prostate...), dans d'autres cas, elle est appliquée en complément à l'intervention chirurgicale ou en combinaison avec un traitement médicamenteux.

- Palliatif ; par exemple, pour ralentir l'évolution de la maladie en détruisant un maximum de cellules cancéreuses, réduire la taille d'une tumeur inopérable, diminuer les métastases osseuses et à prévenir les fractures...

Principes thérapeutiques :

- Une radiothérapie est dite adjuvante quand elle est appliquée après une chirurgie pour éliminer d'éventuelles cellules cancéreuses résiduelles et diminuer ainsi le risque de récurrence ;
- Une radiothérapie néo-adjuvante ou préopératoire précède l'intervention chirurgicale pour réduire le volume de la tumeur afin de pouvoir préserver au maximum les tissus sains et les organes lors de l'opération.¹⁹

Les types de radiothérapie :

- Radiothérapie externe : la plus utilisée, elle consiste à administrer des rayons à travers la peau et les tissus sous-jacents pour délivrer la dose dans la région touchée par la tumeur.
- Radiothérapie interne (curiethérapie) : elle consiste à introduire la substance radioactive dans le corps soit en contact avec la tumeur, soit à l'intérieur de celle-ci. Elle est utilisée seule ou en association avec une radiothérapie externe. Elle ne peut être réalisée que dans des centres spécialement équipés.^{19,20}

2.4.3. Les traitements médicamenteux (systémiques) :
Les thérapies systémiques du cancer comprennent :

2.4.3.1. La chimiothérapie :

• *Définition :*

Une chimiothérapie est un traitement général d'un cancer par des substances chimiques qui vise à détruire les cellules cancéreuses ou à les empêcher de se multiplier dans l'ensemble du corps. Il existe de nombreux médicaments de chimiothérapie, souvent associés entre eux pour augmenter l'efficacité du traitement. Ils peuvent être administrés par perfusion, injection ou sous forme de comprimés (per os). Les molécules de chimiothérapie touchent les cellules cancéreuses, mais aussi les cellules saines ayant la propriété de se diviser rapidement, ce qui peut provoquer des effets secondaires indésirables : nausées, vomissements, perte des

cheveux, fatigue... Ces effets varient selon les médicaments et la réaction de la personne, ils sont temporaires mais souvent difficiles à supporter.²¹

• *Les principaux médicaments utilisés :*

°*Les agents intercalant* : (anthracyclines et anthracénosides) obtenus à partir de souches de micro-organismes de type streptomyces. Ils nécessitent une surveillance de la fonction cardiaque en raison du risque de toxicité, si les doses cumulées ne correspondent pas à celles prescrites. Ils agissent en s'intercalant entre les bases de la chaîne d'ADN des noyaux des cellules tumorales en provoquant des coupures irréparables de cet ADN.

°*Les poisons du fuseau* : (vinca-alcaloïdes et taxanes issues de l'If) inhibent la division cellulaire en agissant sur le cytosquelette du noyau.

°*Les alkylants* : (moutardes azotées, organoplatines, nitrosourées.) entraînent l'avortement de la division cellulaire.

°*Les antimétabolites* : (5-Fluorouracile, antagonistes puriques ou foliques) bloquent la synthèse des bases nécessaires à l'ADN.

Plusieurs molécules sont associées le plus souvent pour augmenter l'efficacité du traitement et selon des protocoles de prescription rigoureux et validés.¹⁸

• *Les effets secondaires de la chimiothérapie :*

Les médicaments de la chimiothérapie altèrent les cellules qui se divisent rapidement comme les cellules cancéreuses. Les cellules saines de l'organisme présentent dans le sang, la bouche, le nez, les ongles, le vagin et les racines capillaires possèdent malheureusement cette même propriété de renouvellement rapide, ce qui en fait des cibles de la chimiothérapie. Les effets secondaires de la chimiothérapie découlent ainsi directement des dégâts causés à ces cellules :

- Fatigue
- Perte de cheveux
- Anémie, saignement et ecchymoses
- Infections
- Constipation et/ou diarrhée, nausées et vomissements
- Perte d'appétit

- Problèmes buccaux (lésions ou douleur à la déglutition)
- Problèmes nerveux et musculaires (picotements, douleurs, perte de sensibilité)
- Altération cutanée (peau sèche) et des ongles
- Troubles au niveau du foie et de la vessie
- Variation de poids
- Confusion et troubles de la mémoire
- Humeur variable
- Trouble de la libido
- Infertilité
- Altération de l'acuité visuelle et de l'ouïe.

Les effets indésirables et leur intensité dépendent de la réaction de la personne et du produit utilisé.²²

2.4.3.2. L'hormonothérapie :

L'hormonothérapie est un traitement qui ajoute, bloque ou enlève des hormones afin de ralentir ou de stopper la croissance des cellules cancéreuses qui ont besoin d'hormones pour se développer. Cette thérapeutique est également appelée suppression hormonale, manipulation hormonale ou traitement endocrinien.

Elle peut être administrée seule comme traitement principal ou associée à d'autres traitements (chimiothérapie, radiothérapie et chirurgie), par exemple L'envahissement ganglionnaire est un facteur de pronostic défavorable après prostatectomie totale qui conduit à mettre le malade sous hormonothérapie.^{20.23}

L'hormonothérapie vise à bloquer la stimulation de la tumeur par les hormones. Pour y parvenir, deux stratégies existent : bloquer la production des hormones ou empêcher leur action au niveau de la tumeur.

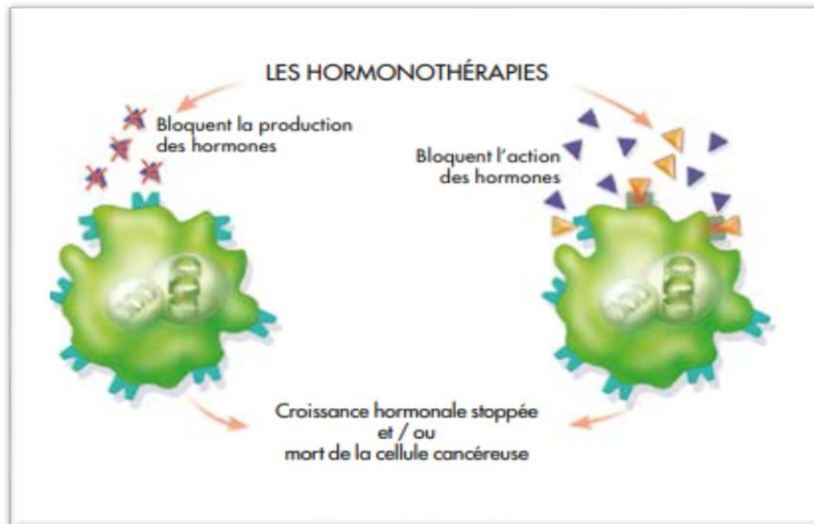


Figure 14. Effet de l'hormonothérapie. ²⁴

-Pour bloquer la production des hormones, plusieurs techniques sont possibles :

- La chirurgie (orchidectomie, ovariectomie ou pulpectomie).
- La radiothérapie : la radiation est dirigée vers les glandes ou les organes qui produisent des hormones afin de détruire les cellules sécrétrices des hormones. Par exemple, la radiation peut être dirigée vers les ovaires pour faire cesser leur production d'œstrogènes (habituellement radiothérapie externe) et on parle alors de ménopause artificielle radio-induite.
- Des médicaments qui agissent au niveau du cerveau, le centre de commande de la production des hormones.
- Les médicaments anti-aromatases, qui empêchent la synthèse des œstrogènes à partir d'autres hormones. Ils sont employés pour traiter le cancer du sein et le cancer de l'ovaire chez les patientes ménopausées ; par exemple : L'anastrozole (Arimidex), l'exémestane (Aromasin) et le létrozole (Femara).
- Les anti-œstrogènes comprennent les inhibiteurs œstrogéniques et les modulateurs sélectifs des récepteurs œstrogéniques (MSRE). On les emploie pour traiter le cancer du sein, le cancer de l'utérus et le cancer de l'ovaire. Par exemple : le fulvestrant (Faslodex) et le tamoxifène (Nolvadex, Tamofen) sont des types de médicaments anti-œstrogéniques.

- Les médicaments anti-androgènes, chez les hommes, bloquent la production de la testostérone pour traiter le cancer de la prostate. Par exemple : le bicalutamide (Casodex), le flutamide (Euflex) et le nilutamide (Anandron).

-Pour bloquer l'action des hormones directement au niveau de la tumeur. Chez les femmes ménopausées on utilise principalement le tamoxifène, molécule capable de se fixer sur les récepteurs des œstrogènes des cellules cancéreuses. En prenant la place des hormones, ce médicament bloque leur action pro-tumorale.^{20.24}

2.4.3.3. L'immunothérapie :

Le système immunitaire réagit lorsqu'une bactérie, un virus ou un autre agent pathogène pénètrent dans l'organisme. Il est aussi en mesure de reconnaître et de détruire les cellules devenues cancéreuses. Malheureusement, dans certains cas, celles-ci sont capables d'échapper à cette réaction immunitaire. Ainsi, l'un des grands enjeux de l'immunothérapie est de restaurer l'action anti-tumorale de notre système immunitaire.

L'immunothérapie est appelée aussi thérapie biologique ou encore immunoncologie, qui est l'étude des façons dont le système immunitaire interagit avec les cellules cancéreuses dans le but de trouver comment prévenir ou traiter le cancer. On peut administrer les médicaments immunothérapeutiques par voie orale, par voie intraveineuse ou par voie topique.^{20.25}

- *Les stratégies d'immunothérapie :*

-L'IMMUNOTHÉRAPIE NON SPÉCIFIQUE : Les médicaments d'immunothérapie non spécifique stimulent, par les cytokines, l'activité globale du système immunitaire, sans cibler spécifiquement la tumeur ; l'interleukine 2 recombinante possède une autorisation de mise sur le marché pour le cancer du rein avancé, l'interféron alpha 2b pour certaines formes de leucémies et de myélomes ainsi que pour les mélanomes. Contre les cancers de la vessie, l'administration locale du BCG, le vaccin contre la tuberculose, permet de lutter contre la tumeur en stimulant les défenses. Les facteurs de stimulation des colonies de granulocytes et de macrophages renforcent aussi le système immunitaire.

-LES VACCINS THÉRAPEUTIQUES : par injection des composants dérivés des cellules cancéreuses. Ces composés ont la capacité d'être immunogènes (capables de déclencher une réaction immunitaire efficace contre le cancer).

-LA VIROTHÉRAPIE : des virus modifiés sont utilisés pour attaquer de façon ciblée les cellules tumorales. Le virus se multiplie jusqu'à détruire la cellule qu'il infecte. C'est également l'ensemble du système immunitaire qui se mobilise contre ces cellules infectées (Un virus modifié de l'herpès est déjà autorisé aux États-Unis pour traiter le mélanome).

-LA THÉRAPIE CELLULAIRE : Il consiste à injecter au patient certaines de ses cellules (cellules CAR-T) immunitaires qui ont été préalablement prélevées et manipulées en laboratoire pour agir contre les cellules cancéreuses. Elle est surtout employée pour le traitement de certains types de leucémies et de lymphomes.

-LES IMMUNOMODULATEURS : ils réactivent et renforcent le système immunitaire en levant certains mécanismes d'inhibition et de détournement mis en place par les tumeurs (anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-CTLA-4). Les immuno-modulateurs comprennent les médicaments suivants : thalidomide (Thalomid), lénalidomide (Revlimid) et pomalidomide (Pomalyst). Ils sont utilisés pour traiter le myélome multiple et certains autres types de cancer.^{20.25}

2.4.3.4. Les thérapies ciblées :

Les thérapies ciblées désignent de nouvelles molécules récemment disponibles pour l'oncologue. En raison de leur efficacité, elles sont de plus en plus couramment utilisées en oncologie, surtout pour les tumeurs résistant à la chimiothérapie conventionnelle (cancer du rein, CHC). Elles représentent un formidable espoir pour les patients comme pour l'oncologue.²⁶

Ces médicaments ciblent une étape de la prolifération cellulaire et interfèrent avec la stimulation intracellulaire. Aujourd'hui, les cibles thérapeutiques les plus utilisées sont les voies de signalisation médiées par les tyrosines kinases (de l'*epidermal growth factor* (EGF) et du *vasculo-endothelialgrowth factor* (VEGF)), les meilleurs exemples sont les inhibiteurs de tyrosine kinase, dont l'imatinib,

le dasatinib et le nilotinib, qui sont très efficaces dans la leucémie myéloïde chronique.^{16.26}

Les patients qui vont bénéficier de ce traitement doivent d'abord passer des tests particuliers afin qu'on sache si leur tumeur présente la cible génique ou protéique que le médicament tente de bloquer, et c'est pour cela que cette thérapeutique ne guérisse pas le cancer par lui-même, mais elle peut être très utile quand on l'associe à d'autres types de traitement du cancer comme la chirurgie, la chimiothérapie et la radiothérapie.²⁰

- *Les types de traitement ciblé :*

La plupart des traitements ciblés sont des anticorps monoclonaux ou des médicaments à petites molécules ;

Anticorps monoclonaux : ils se lient à des protéines ou à des gènes présents à la surface des cellules cancéreuses ; Il est facile de les reconnaître puisque leur nom se termine toujours par « mab » :

- *Le trastuzumab (Herceptin)* cible les tumeurs qui contiennent beaucoup de protéine HER2, soit les tumeurs HER2 positives.

- *Le bévacizumab (Avastin)* se lie aux protéines du récepteur du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) présentes sur les cellules cancéreuses.

- *Le rituximab (Rituxan)* se lie à la protéine CD20 présente sur les lymphocytes B.

- *Le cetuximab (Erbix)* se lie aux protéines du récepteur du facteur de croissance épidermique (R-EGF) présentes sur les cellules cancéreuses.

Inhibiteurs de la tyrosine kinase : comme ;

- *L'imatinib (Gleevec)* cible la tyrosine kinase qui fait croître le cancer de façon incontrôlée. On a le plus souvent recours à l'imatinib pour traiter certains types de leucémies porteuses du chromosome Philadelphie.

- *Le gefitinib (Iressa)* agit sur les cellules cancéreuses porteuses de la protéine du récepteur du facteur de croissance épidermique (R-EGF).

Inducteurs d'apoptose : ils aident à rétablir ces signaux qui indiquent aux cellules cancéreuses qu'elles doivent commencer à s'autodétruire ; exemples : Le bortézomib (Velcade), Oblimersen (Genasense), L'olaparib (Lynparza)...

Inhibiteurs de l'angiogénèse : ils tentent de couper l'apport en sang de la tumeur en la bloquant de former de nouveaux vaisseaux sanguins. Exemple : Le bévacizumab (Avastin), Le sunitinib (Sutent)...

Inhibiteurs de la mTOR : ils bloquent la cible de la rapamycine chez les mammifères (mTOR) ce qui peut interrompre la croissance de certains types de cancer (La mTOR est une protéine qui contrôle le développement et la division des cellules), exemples : Le temsirolimus (Torisel) et l'évérolimus (Afinitor).^{20.27}

• *Quelques effets secondaires :*

- Problèmes de peau ;
- Hausse de la pression artérielle ;
- Mauvaise cicatrisation de la plaie.²⁰

3. LES METASTASES OSSEUSES

3.1. INTRODUCTION

Les métastases osseuses représentent la cause la plus fréquente de douleur liée au cancer, diminuant la qualité de vie des patients et pouvant mettre en jeu le pronostic vital. Leur prise en charge doit être pluridisciplinaire, devant la multiplicité des options thérapeutiques et la diversité des localisations métastatiques.²⁸

3.2. DEFINITION :

Les métastases osseuses sont des complications qui peuvent apparaître à la suite de différents cancers tel que le cancer du sein, de la prostate ou du poumon. Ces cancers sont dits ostéophiles.

Ces métastases entraînent des lésions de trois types, ostéolytiques, ostéocondensantes ou encore mixtes, suite à la sécrétion de facteurs issus de cellules tumorales pouvant déréguler le fonctionnement de cellules responsables du remodelage osseux. Par conséquent, les métastases peuvent compromettre le mode de vie du patient mais aussi engager son pronostic vital.

D'où l'importance d'un diagnostic précoce, permettant une prise en charge rapide et une diminution des événements osseux indésirables.²⁹

Les métastases osseuses correspondent à des cellules tumorales qui proviennent d'une tumeur maligne primitive et qui se sont localisées à distance dans le tissu osseux. Elles reproduisent plus ou moins fidèlement les caractéristiques morphologiques et biologiques de la tumeur primitive.³⁰

3.3. EPIDEMIOLOGIE :

Les métastases osseuses sont les plus fréquentes des métastases. Elles apparaissent le plus souvent à la suite de cancer du sein ou de la prostate (cancers ostéophiles). On les retrouve également lors de cancer du poumon, de la thyroïde ou du rein.

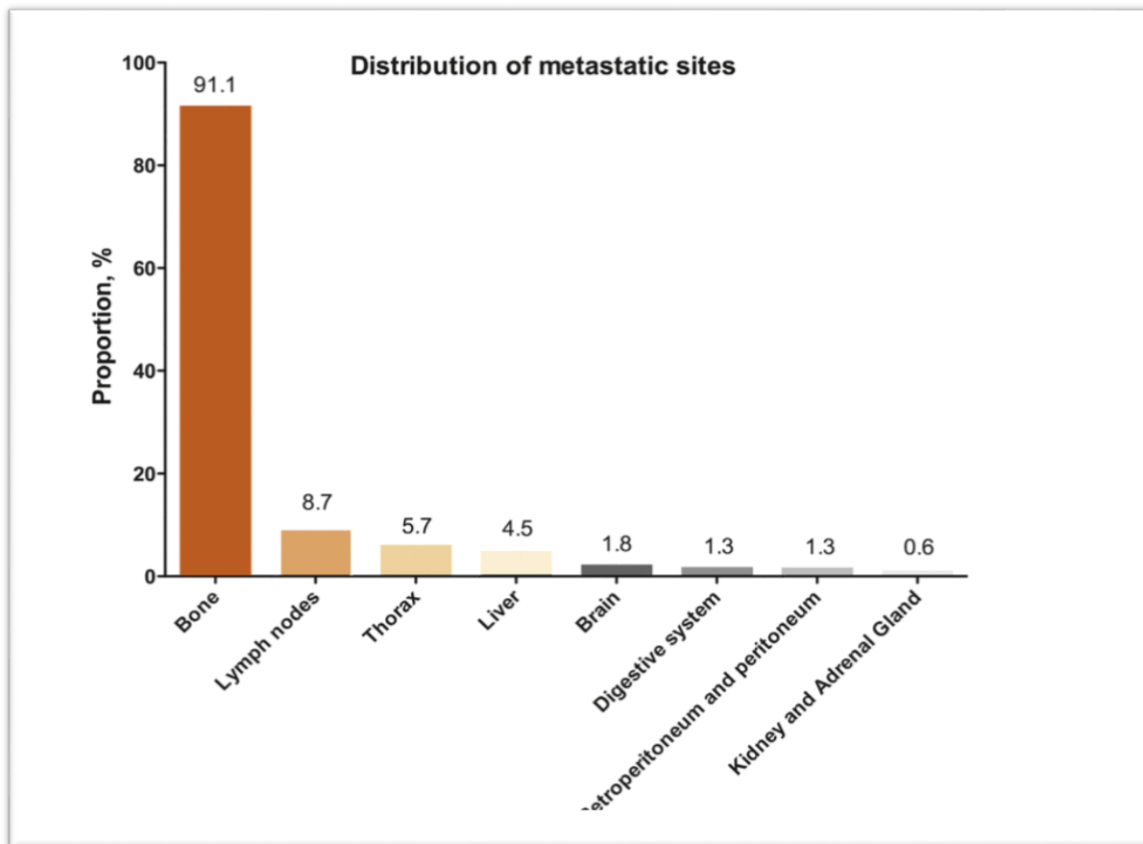


Figure 15: Distribution des métastases osseuses

Grâce aux avancées techniques de ces dernières années, il est possible d'évaluer la fréquence d'apparition de celles-ci.

Une étude réalisée de 2004 à 2013, menée par Rohini K. Hernandez et. Al a montré l'incidence cumulée des métastases osseuses chez des patients présentant des tumeurs solides. Des dossiers médicaux électroniques de la base OSCER (Oncology Services Comprehensive Electronic Records), située aux États-Unis, ont été utilisés pour identifier les patients. 569 000 patients de 52 centres de cancérologie américains ont été utilisés pour identifier les patients de plus de 18 ans ayant un diagnostic de tumeur solide

Cette étude a estimé l'incidence des métastases osseuses pour toutes les tumeurs solides. Par ailleurs les patients ont pu être suivis jusqu'à 10 ans après leur diagnostic initial de tumeur solide.

Il a été montré que l'incidence cumulée a augmenté de 2,9 % dans les 30 jours après le premier diagnostic de tumeur solide à 8,4 % au cours des 10 années qui ont suivi. La hausse de cette incidence fut plus importante au cours des deux premières années.

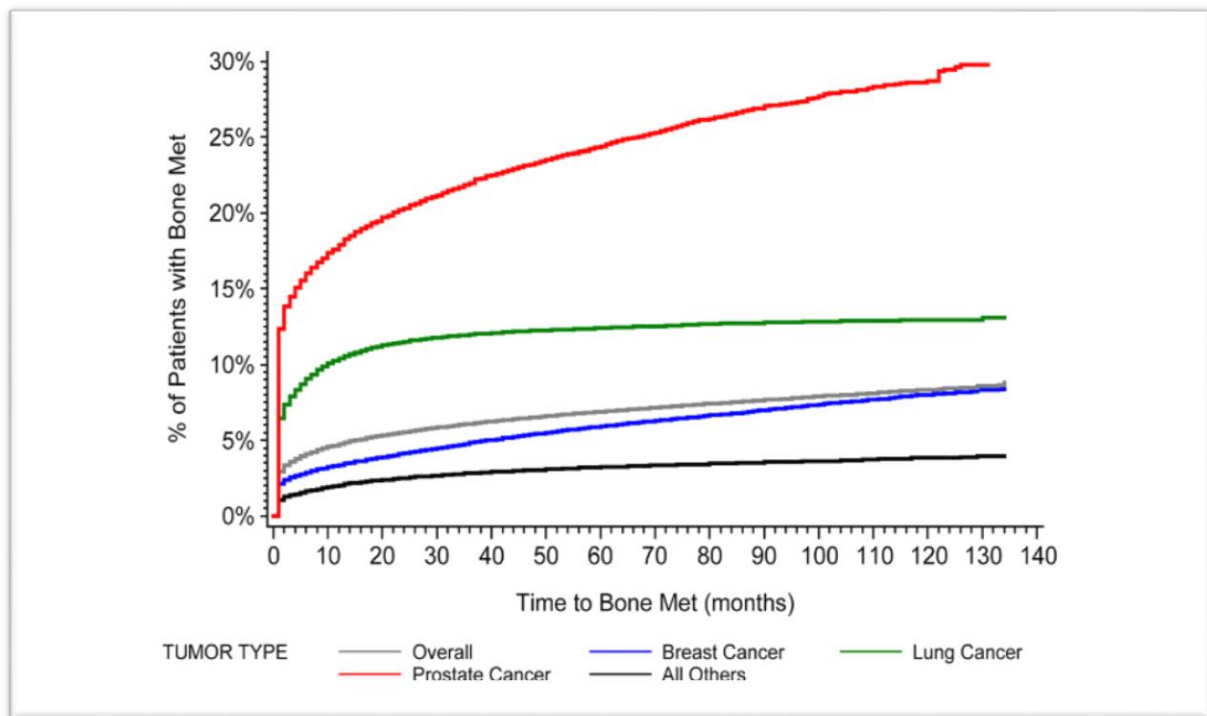


Figure 16: Incidence cumulée des métastases osseuses

On s'aperçoit que la population présentant une tumeur de la prostate a montré une incidence cumulée plus élevée de métastases. De plus il a été constaté que l'incidence des métastases osseuse était plus élevée chez les patients atteints d'un stade avancé lors du diagnostic. Cette tendance s'est poursuivie dans le temps.³¹

3.3.1. Métastases osseuses et cancer du sein :

Peu d'études existent sur l'incidence des métastases osseuses suite à un cancer du sein.

Néanmoins une étude de cohorte danoise réalisée entre 1999 et 2007 par Jensen et al a permis de révéler quelques données en ce qui concerne l'incidence des

métastases osseuses et les complications squelettiques (SRE). Le SRE comprend les complications spécifiques des métastases osseuses ; douleurs, fractures, compression médullaire et hypercalcémie.

En effet, parmi les 35 912 femmes suivies pour un cancer du sein, environ 178 patientes présentaient des métastases osseuses lors du diagnostic et 76 patientes ont été atteintes de SRE.³²

Parmi les 35 690 patientes présentant un cancer du sein sans métastases osseuses, 1 272 en ont développé par la suite et 590 ont présenté un SRE

Une autre étude faisant intervenir des médecins généralistes anglais, - les General Practice Research Database (GPRD) - a mis en évidence, parmi les 13 207 patientes diagnostiquées, 1 244 (2,6%) présentaient un cancer du sein dont 788 avec des métastases.³²

Quant à l'étude de Sathiakumar et al. Réalisée de 1999 à 2006 à partir de données d'assurances américaines, elle a permis de mettre en évidence l'entretien des métastases osseuses, et également les effets qui en découlent sur la mortalité. Cette étude a porté sur 98 260 patientes âgées d'au moins 65 ans et ayant présenté un cancer du sein diagnostiqué.

On retrouve chez ces patientes, 7 189 femmes présentant des métastases osseuses. Parmi ces femmes, 3 319 patientes ont développé des SREs.

En ce qui concerne la mortalité, on observe un taux de mortalité plus important chez les femmes présentant des métastases osseuses, avec ou sans SRE, par rapport aux femmes ne présentant pas de métastases osseuses.

On constate que la présence de métastases osseuses avec SRE ou non a un impact sur l'évolution de la maladie, et pour la survie des patientes.³³

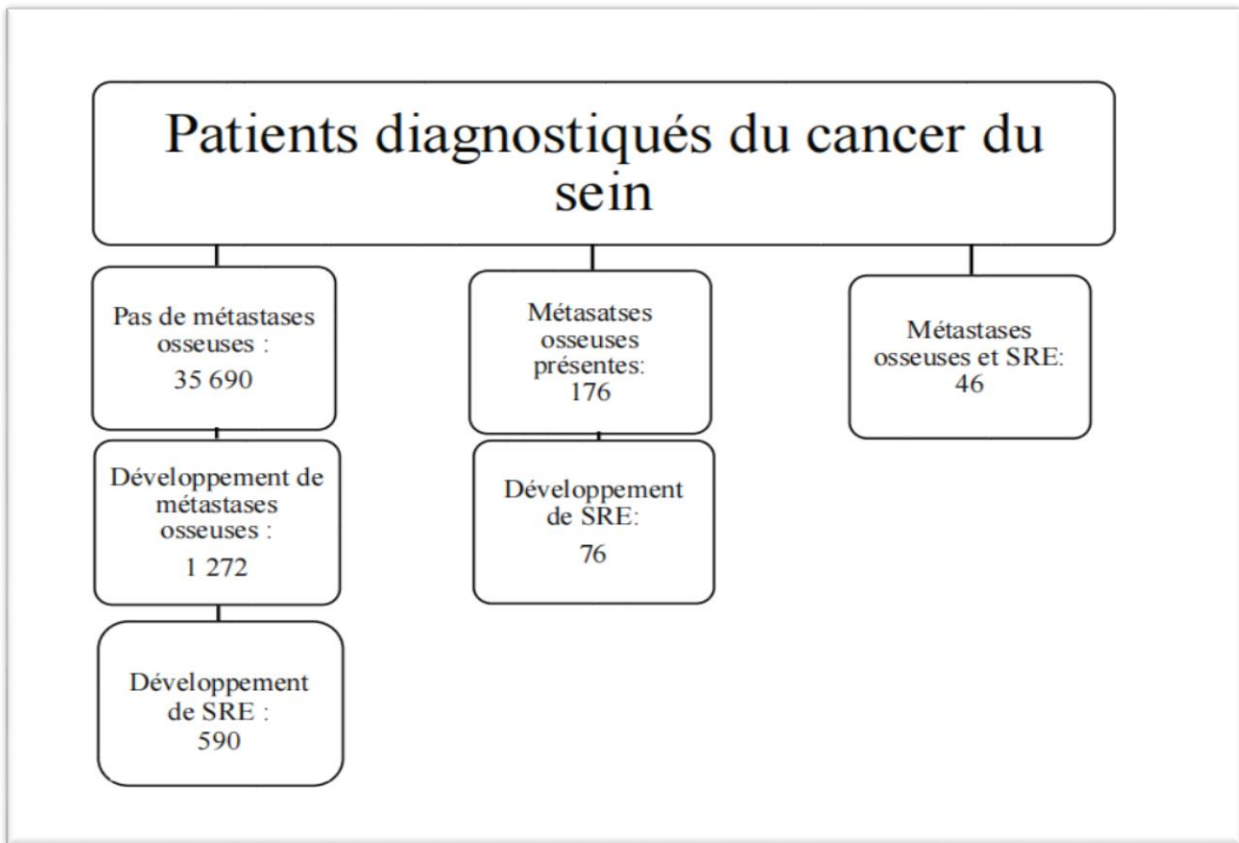


Figure 17: Organigramme de l'étude de cohorte sur le cancer du sein

3.3.2. Métastases osseuses et cancer de la prostate :

Chez l'homme, le cancer de la prostate conduit en majorité à des métastases osseuses.

Une étude canadienne a été menée entre 1991 et 2009 chez 3 857 patients présentant un cancer de la prostate dont la localisation principale des métastases étaient osseuses (80,2%). D'autres localisations existaient, à savoir les métastases ganglionnaires à 2,8%, les métastases viscérales à 6,1% et les métastases qui sont à la fois viscérales et osseuses à 10,9 %.

La localisation des métastases joue un rôle dans la survie du patient comme le montre cette étude. En effet, la survie suite à un cancer de la prostate présentant des métastases ganglionnaires était de 61 mois, 32 mois en cas de métastases osseuses, 26 mois en cas de métastases viscérales et enfin 19 mois en cas de métastases viscérales et osseuses.³⁴

3.3.3. Métastases osseuses et cancer broncho-pulmonaire :

Le cancer broncho-pulmonaire est le troisième cancer en France avec 37 000 cas par an. Le cancer broncho-pulmonaire est une tumeur très ostéophile. L'incidence des métastases osseuses est de l'ordre de 36%.³⁵ Dans une série autopsique de cancer broncho-pulmonaire, Nottebaert a retrouvé une prévalence de métastases osseuses de 52%.³⁶ Il est possible qu'avec les progrès de la prise en charge des cancers broncho-pulmonaires, nous observions une augmentation de l'incidence des métastases osseuses qui n'avaient pas un laps de temps suffisant pour se développer auparavant étant donné l'agressivité de la maladie. Des registres tels que celui du

SEER (*Surveillance, Epidemiology, and End Results* program) aux Etats-Unis, ont permis d'analyser 25646 patients avec des métastases osseuses de cancer du poumon toute histologie confondue. Les auteurs ont observé que les facteurs liés à une plus grande survenue de métastases osseuses étaient : le sexe masculin, une taille tumorale >2 cm, un nombre élevé de sites métastatiques et un envahissement ganglionnaire.³⁷

La médiane de survie des cancers broncho-pulmonaires métastatiques au niveau osseux était jusqu'à présent extrêmement réduite. Les révolutions actuelles liées à la médecine personnalisée en fonction du profil moléculaire (inhibiteur de tyrosine kinase anti-EGFR) et l'avènement de l'immunothérapie anti-tumorale ouvrent considérablement l'espérance de survie pour certains malades, rendant encore plus important pour ces patients la considération d'une bonne santé osseuse. Différents éléments comme l'histologie, l'extension métastatique ou le niveau de remodelage osseux peuvent impacter le pronostic global des patients. De plus la prise en compte de l'état global métabolique et musculaire (sarcopénie) sont des paramètres tout aussi importants de la survie des patients.³⁸

3.4. PHYSIOPATHOLOGIE :

La survenue des métastases osseuses n'est pas un événement aléatoire. Il existe un véritable tropisme osseux de certains types tumoraux. Lors de la dissémination à l'os, les cellules tumorales utilisent un mécanisme similaire au mécanisme

physiologique des cellules souches hématopoïétiques pour rejoindre la niche des cellules souches hématopoïétiques dans l'os en utilisant notamment un système de guidage chimique que l'on appelle chimiotactisme. Dans ce système, les cellules tumorales expriment un récepteur et remontent un gradient de concentration de chimiokines produites par l'os. Le premier couple chimiokine/récepteur mis en évidence est CXCL12/CXCR4 (1–3). Il existe des arguments suggérant que certains clones d'adénocarcinome pulmonaire exprimant RANK se guideraient sur le gradient RANKL produit par l'os. En l'état actuel des connaissances, ce n'est pas la cellule tumorale elle-même qui résorbe directement l'os mais elle détourne à son profit l'activité des ostéoblastes et des ostéoclastes normaux présents dans le tissu. Indépendamment de l'aspect ostéolytique ou ostéocondensant de la métastase, il se crée localement, entre la cellule tumorale et les cellules osseuses en place (ostéoblastes et ostéoclastes) une synergie que l'on appelle « cercle vicieux ». Le principe est que la cellule tumorale produit des facteurs qui stimulent la résorption osseuse et freinent la formation osseuse. L'augmentation de résorption libère des facteurs de croissance piégés dans la matrice osseuse qui stimulent à leur tour la croissance des cellules tumorales générant un cercle vicieux. Les métastases osseuses sont à l'origine de complications spécifiques. La prise en charge des patients métastatiques osseux implique à la fois un traitement global et une prise en charge spécifique osseuse locale et systémique.³⁹

3.5. LES METASTASES OSTEOLYTIQUES :

Les métastases ostéolytiques se développent lorsque les cellules cancéreuses détruisent une trop grande partie des os. Les os deviennent alors très faibles et des trous peuvent s'y former. Les métastases ostéolytiques surviennent souvent lorsque le cancer du sein se propage aux os.⁴⁰

Il se traduit par des aires radio transparentes homogènes où toute structure osseuse est remplacée par un tissu métastatique non perceptible aux rayons. Les métastases ostéolytiques sont surtout le fait des cancers rénaux, thyroïdiens, bronchiques et digestifs. Lors de lésion volumineuse, la nécrose tumorale est fréquente. Elles peuvent se compliquer de fractures spontanées qui sont parfois la première manifestation d'une métastase latente.⁴¹

3.6. LES METASTASES OSTEOCONDENSANTES :

Ou encore appelée métastase osteoblastique. Elles se développent lorsque les cellules cancéreuses envahissent les os et provoquent une trop grande formation de cellules osseuses.

Les os deviennent alors très denses (sclérosés). Les métastases osteoblastique surviennent souvent lorsque le cancer de la prostate se propage aux os.⁴²

La forme osteoblastique ou constructive est condensante par sclérose osseuse réactionnelle. C'est l'aspect d'os d'ébène. Plus rare, elle peut être le fait de n'importe quel cancer, mais provient surtout des cancers prostatiques et des cancers mammaires (3 % selon

BRUOT). Elle est en général plus diffuse que la métastase ostéolytique, de siège principalement vertébral et pelvien. Elle se complique rarement de fractures spontanées.⁴³

3.7. LES METASTASES MIXTES :

Lors de métastases osseuses mixtes, les cellules tumorales vont avoir tendance à sécréter des facteurs stimulant la résorption osseuse et favoriser la formation osseuse. Ce qui est le cas du cancer du sein. Ces mécanismes vont agir de manière concomitante entraînant ainsi une dérégulation du remodelage osseux.⁴²

3.8. LES MANIFESTATIONS CLINIQUES DES METASTASES OSSEUSES :

Les métastases osseuses peuvent être détectées suite à différents symptômes. Ou le contraire lorsqu'elles sont asymptomatiques. Dans ce dernier cas, seul un dosage de certains facteurs ou encore une Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) peut confirmer la présence de métastases osseuses.

Pour les formes symptomatiques, on retrouve la plupart du temps quatre types de symptômes regroupés sous le terme de SRE (skeletal related events), comprenant

les compressions neurologiques, les fractures, les douleurs osseuses, et l'hypercalcémie.⁴⁴

3.8.1. La compression neurologique :

La compression médullaire est le symptôme le plus compliqué, vu sa sévérité. En effet, elle peut mettre en jeu le pronostic vital du patient entraînant des séquelles neurologiques ainsi que la perte de certaines capacités (paralysie, parésie, déficit sensitif). De ce fait, elle impose une prise en charge d'urgence. Celle-ci sera diagnostiquée par IRM ou encore tomodensitométrie et pourra être traitée par corticothérapie, radiothérapie externe ou encore par chirurgie.⁴⁵

3.8.2. Fractures pathologiques :

La seconde conséquence des métastases osseuses est le risque de fracture. Ce qui est souvent dû au caractère ostéolytique de la métastase. Toutefois, malgré une détermination par radiographie scanner ou encore IRM, il est souvent compliqué de déterminer si ce sont des fractures métastatiques, du fait de leur similarité avec les fractures ostéoporotiques quand elles apparaissent de manière spontanée ou suite à une chute. Ce qui peut entraîner une difficulté dans le diagnostic.⁴⁵

3.8.3. L'hypercalcémie :

L'hypercalcémie reste un révélateur d'atteinte osseuse, du fait de son installation rapide. Elle est souvent due à une résorption osseuse importante, lié à des facteurs humoraux altérant ainsi la régulation du calcium. Parmi ces facteurs, on retrouve la protéine reliée à l'hormone parathyroïdienne. Cette protéine va augmenter le calcium à l'aide de récepteurs spécifiques provoquant une résorption osseuse ostéoclastique.⁴⁶

Suite à la découverte d'une hypercalcémie, un interrogatoire est entrepris ainsi que la recherche de douleurs osseuses pouvant évoquer la présence d'une métastase osseuse.⁴⁷

L'hypercalcémie peut prendre différentes formes, de silencieuse (asymptomatique) jusqu'à menaçante et mettre en jeu le pronostic vital. On parle alors de crise aiguë hypercalcémique (également appelée hypercalcémie maligne en référence à la gravité et non pas à l'origine tumorale) lorsque la calcémie corrigée est supérieure à 3,5 mmol/L. L'hypercalcémie peut survenir au décours de la maladie chez un patient métastatique osseux connu mais peut aussi être une forme d'entrée dans la maladie (hypercalcémie révélatrice). L'utilisation des antirésorptifs (bisphosphonate et dénosumab) beaucoup plus précocement dans l'évolution des métastases osseuses a considérablement réduit le risque de survenue des hypercalcémies.³⁰

3.8.4. Les douleurs osseuses :

La douleur est le symptôme ressenti le plus souvent par le patient atteint de métastases osseuses. Ces douleurs sont dues à l'innervation de l'os par un maillage de neurones sensoriels et aussi sympathiques. Ces douleurs vont être intensément ressenties par le patient, d'une force qui peut varier, de même que leur localisation. Elles peuvent être accentuées par la position mobile ou au cours d'un effort. Ces douleurs sont généralement ressenties au niveau du dos, au niveau des côtes ou encore au niveau des hanches, et de surcroît de douleurs pelviennes. Elles sont caractérisées par le fait d'être résistantes aux antalgiques. Ces douleurs vont être constantes au repos et augmentées lors de mouvements.⁴⁷

3.9. LE DIAGNOSTIC DES METASTASES OSSEUSES :

3.9.1. Le bilan clinique :

Le premier symptôme révélateur d'une métastase osseuse est la douleur. C'est une douleur qui apparaît de façon progressive et résistante aux antalgiques de premier stade. On a ainsi un aperçu de l'atteinte fonctionnelle et psychologique du patient. Pour cela, les professionnels de santé font appel à différentes échelles d'évaluation. L'indice de Karnofsky (annexe1) ou encore la performance de status (annexe 2) de l'ECOG permettent par exemple de donner une idée sur le retentissement fonctionnel.⁴⁸

3.9.2. L'imagerie :

L'imagerie va permettre de déterminer la localisation des métastases osseuses ainsi que d'identifier le risque de complications osseuses. Elle sera utilisée notamment lors de biopsie et permettra d'orienter le traitement.

3.9.2.1. La scintigraphie osseuse :

La scintigraphie osseuse est la méthode la plus largement utilisée pour diagnostiquer les métastases. Rapide d'utilisation, elle permet de visualiser le squelette dans son ensemble. Le traceur le plus couramment utilisé est le ^{99m}Tc -méthylène diphosphonate ou ^{99m}Tc -MDP, dont l'avantage est de s'accumuler au niveau des zones d'activités ostéoblastiques. De ce fait, il sera utilisé pour détecter les métastases osseuses dans les cancers du sein et de la prostate. Cette méthode sera peu utilisée pour diagnostiquer les tumeurs présentant peu ou pas de réactions ostéoblastiques. Pas d'avantage pour les lésions donnant des destructions osseuses rapides. A l'inverse, lors de lésions lytiques, il peut y avoir des hypofixations donnant lieu à de faux négatifs. La scintigraphie osseuse peut détecter des lésions osseuses malignes 2 à 18 mois plus tôt que la radiographie. Ce sera la méthode de prédilection avec une sensibilité à un taux compris entre 62 % et 100 % et une spécificité allant de 78% à 100%. Il se peut que le traceur s'accumule au niveau des zones de renouvellements osseux lors de traumatismes ou infections. Pour pallier ce manque de spécificité, il sera recommandé de corréler les résultats avec des IRM, scanners ou radiographies.⁴⁹

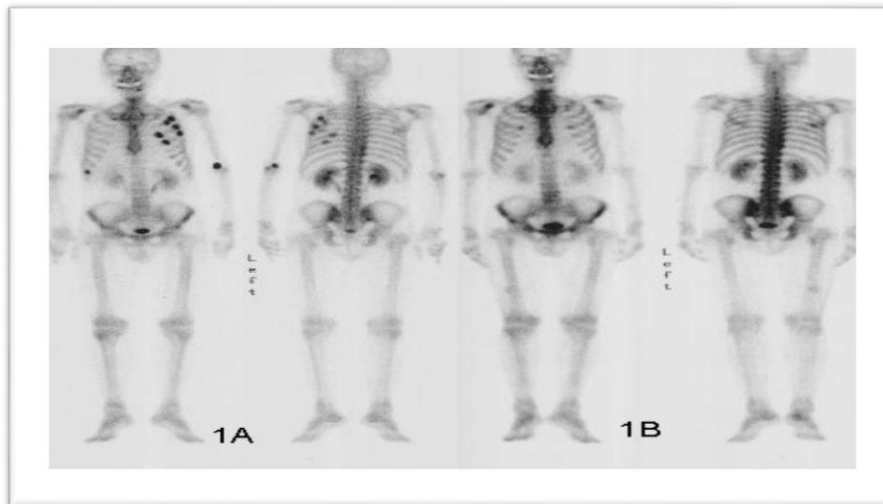


Figure 18 scintigraphie osseuse au ^{99m}Tc -MDP montrant des lésions avec accumulation dans les côtes gauches

Elle est largement disponible et induit une faible irradiation (4 mSv environ). Elle détecte les métastases osseuses plus précocement que les radiographies conventionnelles (2-18 mois avant). Dans la littérature, sa sensibilité et sa spécificité sont appréciées de façon variable selon les études (sensibilité 62-100% ; spécificité 61-100%).

Classiquement, on considère que sa sensibilité est bonne surtout pour les métastases ostéocondensantes, mais que sa spécificité est médiocre pour le diagnostic des métastases osseuses ostéolytiques. La bonne sensibilité est expliquée par le fait qu'une métastase impliquant seulement 5% de la pièce osseuse suffit pour être détectable. L'utilisation complémentaire de la SPECT-TDM (tomoscintigraphie couplée à un scanner low dose) améliore les performances de l'examen (sensibilité 98%, spécificité 81%) en permettant une excellente localisation. Cependant il faut noter qu'elle n'est réalisée que pour affiner l'analyse d'une lésion suspecte sur le balayage. Les faux négatifs de la scintigraphie osseuse (10-20% selon les séries) sont essentiellement liés à des lésions ostéolytiques très agressives sans réaction ostéoblastique associée, comme c'est le cas après une radiothérapie et pour des cancers broncho-pulmonaires, du rein ou de la thyroïde.⁵⁰

3.9.2.2. La radiographie :

La radiographie va nous permettre une évaluation des zones symptomatiques et confirmer les résultats donnés par d'autres techniques d'imageries. Du fait de sa faible sensibilité, 44% à 50% moins que la scintigraphie, elle ne sera pas utilisée comme technique de dépistage. Il faut avoir une forte destruction osseuse de 30 à 70 % pour pouvoir observer une métastase osseuse sur une radiographie. Par conséquent, c'est une méthode qui sera utilisée plutôt dans le risque fracturaire imminent. Mais ceci n'aura aucun intérêt pour évaluer l'étendue d'une atteinte corticale ou pour un risque de fracture des os trabéculaires. Les radiographies sont recommandées pour les patients présentant des symptômes de douleur ou de sensibilité pouvant être liés à un os en appui par exemple.⁵¹

3.9.2.3. La tomodensitométrie :

La tomodensitométrie (TDM) va présenter des détails osseux supérieurs aux autres modalités d'imagerie et des différences de densités permettant une détection des métastases osseuses dans la moelle osseuse avant sa destruction. La sensibilité de cette méthode est comprise entre 71% et 100%, soit supérieure à la radiographie et à la scintigraphie. L'inconvénient de cette technique est qu'elle ne peut visualiser qu'une partie localisée du corps et non un balayage complet du corps entier.

Néanmoins, le scanner peut aussi être utilisé dans l'évaluation d'une réponse tumorale osseuse au traitement, de même que pour la réalisation d'une biopsie guidée par image. Cette technique peut être également utilisée pour identifier une tumeur primitive chez les patients présentant des métastases osseuses.⁵²



Figure 19: Radiographie d'une lésion lytique dans le fémur proximal chez un patient atteint d'un carcinome des poumons

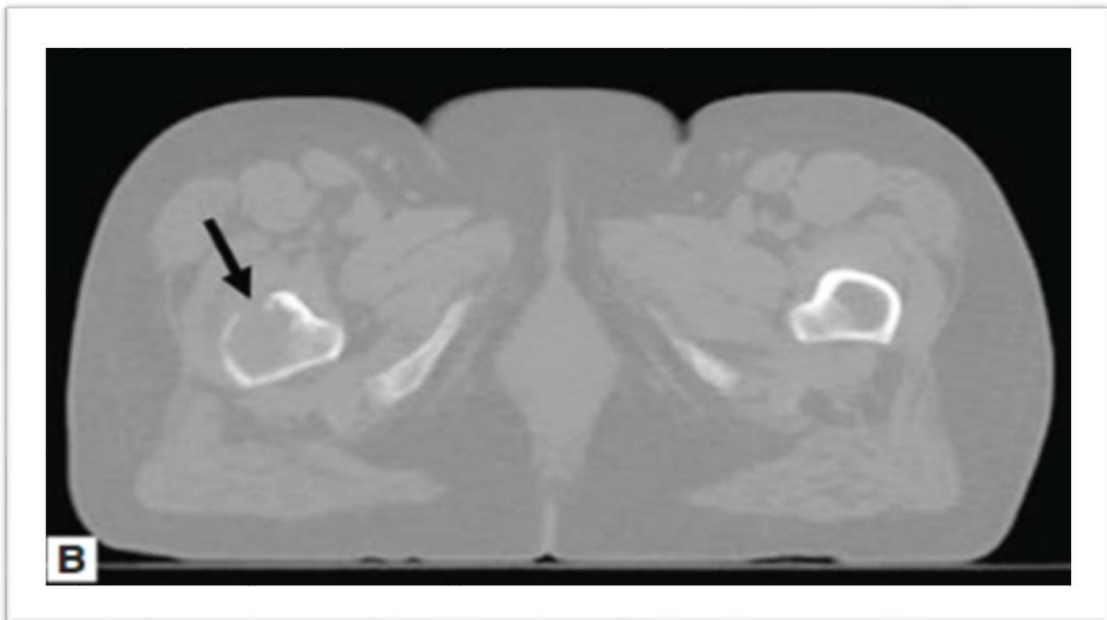


Figure 20: Image TDM du fémur droit proximal présentant une lésion lytique

3.9.2.4. L'imagerie par résonance magnétique :

L'imagerie par résonance ou IRM peut nous fournir des images détaillées de l'os ainsi que de la moelle osseuse.

Avec une sensibilité allant de 82% à 100%, cette technique nous permet de détecter les métastases osseuses autant que les anomalies, pouvant avoir lieu dans la moelle osseuse.

Dans une moelle osseuse saine, on a un taux de graisse élevé et de ce fait l'intensité du signal sur les séquences pondérées en T1 est élevée. En présence de métastases osseuses, les lésions apparaissent comme des zones de signal diminuées sur les séquences en T1 ; ceci est un reflet du remplacement des cellules adipeuses de la moelle osseuse par les cellules tumorales. En ce qui concerne les images pondérées en T2 les métastases vont apparaître avec un signal plus élevé que la moelle osseuse normale dû à la forte concentration en eau. Cette méthode d'imagerie est moins sensible que la tomodensitométrie pour ce qui est de la détection de la destruction des os corticaux, étant donné que cet os présente un signal sombre sur les séquences pondérées en T1 et T2. Cependant, elle présente une efficacité supérieure à la technique de tomodensitométrie pour mettre en évidence les compressions médullaires.⁵²



Figure 21: (A) IRM coronale pondérée en T1. Lésion du fémur droit avec une intensité de signal faible reflétant le remplacement de la moelle osseuse normale par la tumeur. (B) Image coronale pondérée en T2 dont l'intensité de signal élevée montrant une forte teneur eau.

3.9.3. Le diagnostic biologique :

La présence de métastases osseuses peut aboutir à des interactions entre les différentes molécules présentes initialement dans l'organisme et les molécules sécrétées par la tumeur. De ce fait, les marqueurs biochimiques vont être un outil pour évaluer le risque des événements osseux grâce à leur dosage dans l'urine ou dans le sang, pour le suivi d'un traitement, et dans l'intérêt de la survie des patients. Toutefois, leur utilisation doit rester dans un cadre auxiliaire.⁵³

3.9.3.1. Marqueurs biologiques du remodelage osseux :

- Calcémie :

Le calcium est un marqueur de l'activité du calcium osseux. Elle est mise en évidence chez les patients présentant des métastases osseuses et permet une

évaluation du degré d'atteinte osseuse. Cependant, les niveaux de calcium urinaire sont considérés comme un indicateur de l'homéostasie du calcium plutôt que de la résorption osseuse. Néanmoins, la résorption osseuse entraîne la libération de calcium de la matrice osseuse calcifiée. Dans l'ostéolyse induite par les métastases, la libération de calcium par les ostéoclastes est très importante, provoquant une hypercalcurie et une hypercalcémie, pouvant conduire au diagnostic de lésions osseuses.⁵³

- RANK/ RANKL/OPG :

Le trio RANK/RANKL/OPG joue un rôle important dans le remodelage osseux. Ainsi, en présence de métastases osseuses, le taux sérique de RANKL et OPG est élevé chez les patient atteint de métastases. En outre, le taux d'OPG est quant à lui corrélé à la présence de métastases osseuses.⁵⁴

- Phosphatase alcaline osseuse :

La phosphatase alcaline est un marqueur biologique de la formation osseuse, en particulier de l'activité des ostéoblastes. La phosphatase alcaline totale est utilisée pour diagnostiquer les métastases. Lorsqu'il atteint le foie et les tissus osseux, il est assez bien détecté. Dès qu'une atteinte hépatique est exclue, la phosphatase alcaline fournit des informations sur l'activité des ostéoblastes. Cependant, sa faible spécificité rend son interprétation difficile. La phosphatase alcaline osseuse est beaucoup plus spécifique de l'atteinte osseuse que la phosphatase alcaline totale. Afin d'améliorer la spécificité et la sensibilité des mesures de la phosphatase alcaline sérique, la technique a permis de distinguer les isoenzymes osseuses et hépatiques, permettant un meilleur diagnostic.⁵⁴

- Pro- peptide du collagène :

La synthèse des pro- peptidesde collagène N-terminal (PINP) et C-terminal (PICP) est régulée par les ostéoblastes. Lors de la dégradation du collagène, des fragments peptidiques N-terminaux et C-terminaux de différentes tailles sont libérés dans le système circulatoire. Leur concentration élevée dans le sérum ou l'urine est considérée comme un indicateur de la synthèse de collagène et donc de la formation

osseuse. Le PINP semble être plus sensible que le PICP dans le diagnostic de ces métastases du cancer du sein. Cependant, la sensibilité de ces deux marqueurs est encore trop faible pour détecter précocement les métastases osseuses.⁵⁴

- Ostéocalcine :

Ce marqueur est produit par les ostéoblastes et les loges de la matrice osseuse. Il est abondant en os. Il se trouve dans le sérum et reflète l'activité des ostéoblastes. Cependant, sa concentration dépend de l'âge, du sexe et même de l'état médical spécifique de la fonction rénale. De ce fait, cet outil ne présente pas de réel intérêt pour le diagnostic des atteintes osseuses.⁵³

- L'hydroxyproline :

L'hydroxyproline est dérivée de l'hydroxylation post-traductionnelle de la proline. Cette molécule est libérée lors de la résorption osseuse et excrétée dans les urines. On pense généralement que l'hydroxyproline urinaire présente une résorption osseuse, mais une quantité importante d'hydroxyproline urinaire résulte de la dégradation du collagène nouvellement synthétisé. Pour cette raison, il est considéré comme un indicateur non spécifique de la résorption osseuse et est remplacé par d'autres marqueurs.⁵³

- Molécule de pontage du collagène de type I :

La pyridinoline (PYD) et desoxypyridinoline (DPD) sont des molécules de pontage du collagène de type 1 utilisées comme marqueurs de la résorption osseuse. Elles sont liées à l'activité des ostéoclastes et sont libérées lors de la résorption osseuse. Alors que la pyridinoline est largement répandue dans les tissus corporels, la desoxypyridinoline ne se trouve que dans le collagène et la dentine. Les deux molécules sont libérées lors de la dégradation du collagène. Leur élimination urinaire

est étroitement liée à la résorption osseuse. Par conséquent, ces niveaux sont en corrélation avec la présence de métastases osseuses.⁵³

- TRAcP5b :

La phosphatase acide tartrate-résistante 5b ou TRAcP5b est une molécule de la famille des isoenzymes de la phosphatase acide présente dans les os, la prostate, les plaquettes, les érythrocytes et même la rate. Les isoformes TRAcP5b sont spécifiques des ostéoclastes. Son activité sérique est en corrélation avec les métastases induites par le cancer du sein.⁵³

- Télopéptide C-terminal et N-terminal du collagène de type I :

Lors de la dégradation du collagène de type I, des fragments peptidiques N-terminaux et C-terminaux sont libérés dans le système circulatoire. Ils se sont révélés être des marqueurs sensibles de la résorption osseuse.⁵³

3.9.4. Diagnostic différentiel :

L'atteinte métastatique du squelette concerne généralement plusieurs sites et provoque des douleurs, une sensibilité osseuse et un handicap croissant.

Le diagnostic est souvent direct, mais il peut parfois être difficile à établir, et la confusion avec une pathologie bénigne est particulièrement un problème chez les patients âgés, chez qui les maladies dégénératives et l'ostéoporose sont fréquentes.

- Les situations cliniques particulièrement difficiles sont les suivantes :

Les patients adultes âgés présentant un tassement douloureux des vertèbres et ayant des antécédents de cancer. Et chez qui il peut être difficile de distinguer un tassement ostéoporotique d'une destruction métastatique, ainsi que les hommes âgés atteints d'un cancer prostatique et des douleurs pelviennes avec des changements radiologiques sclérosés dans le bassin attribuable soit à des métastases, soit à la maladie osseuse de Paget.⁵⁵

3.9.5 PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE :

Les métastases osseuses représentent la cause la plus fréquente de douleur liée au cancer, diminuant la qualité de vie des patients et pouvant mettre en jeu le pronostic vital. Leur prise en charge doit être pluridisciplinaire, devant la multiplicité des options thérapeutiques et la diversité des localisations métastatiques. L'objectif de ce travail est de proposer un algorithme décisionnel rationnel dans la stratégie thérapeutique des localisations osseuses secondaires. Les médicaments anti-résorptifs à l'action systémique, la chirurgie, la radiothérapie classique ou stéréotaxique, ainsi que les techniques nouvelles de radiologie interventionnelle sont autant d'options qui peuvent être utilisées seules ou associées. Elles ont prouvé leurs bénéfices en termes de traitement symptomatique, améliorant la qualité de vie. Leurs indications diffèrent en fonction du site tumoral (os longs vs os courts, porteurs vs non-porteurs), de la symptomatologie (douleur, atteinte neurologique) et de la présence de complications (essentiellement fracturaires les innombrables présentations lésionnelles nous ont conduits à proposer cet algorithme décisionnel, afin de proposer la meilleure prise en charge pour chaque patient. Le cancer métastatique est aussi appelé :

- Tumeur métastatique, tumeurs métastatiques ou maladie métastatique.
- Métastase (une seule tumeur cancéreuse).
- Métastases (plus d'une tumeur cancéreuse).
- Cancer avancé.

Effet du cancer métastatique sur Les os sont constamment résorbés et reformés. Ce cycle de formation et de destruction est un processus normal qui garde les os forts et en bonne santé. Le cancer métastatique peut perturber ce processus en dérangeant l'équilibre normal entre les vieux os et les nouveaux et en modifiant la structure et le fonctionnement des os.

Les métastases ostéoblastiques se développent lorsque les cellules cancéreuses envahissent les os et provoquent une trop grande formation de cellules osseuses. Les os deviennent alors très denses (sclérosés). Les métastases ostéoblastiques surviennent souvent lorsque le cancer de la prostate se propage aux os. Les métastases ostéolytiques se développent lorsque les cellules cancéreuses détruisent une trop grande partie des os. Les os deviennent alors très faibles et des

trous peuvent s'y former. Les métastases ostéolytiques surviennent souvent lorsque le cancer du sein se propage aux os.

Les métastases ostéolytiques sont plus fréquentes que les métastases ostéoblastiques. Et les deux peuvent survenir en même temps dans une même région d'un os, par exemple dans le cas d'un cancer du sein métastatique.

3.9.5.1 Symptômes

Les symptômes des métastases osseuses varient selon les os qui sont atteints et leur nombre. Ces symptômes peuvent aussi être causés par d'autres affections médicales.

Le symptôme le plus fréquent des métastases osseuses est la douleur aux os. C'est aussi le symptôme qui survient habituellement en premier. La douleur osseuse peut être intermittente (aller et venir) comme elle peut être continue. Elle a tendance à s'aggraver la nuit. La douleur peut être ressentie dans une seule région ou elle peut se propager dans l'ensemble du corps. Elle peut être sourde ou vive. La douleur osseuse peut aussi être accompagnée d'une enflure.

Les autres signes et symptômes des métastases osseuses comprennent les cassures (fractures) des os, le plus souvent des côtes, des vertèbres et des os longs des jambes.

Les métastases osseuses peuvent aussi entraîner les situations d'urgence liées au cancer qui suivent. L'hypercalcémie correspond à une quantité excessive de calcium dans le sang. Les symptômes comprennent la constipation, la perte d'appétit, les nausées, le besoin fréquent d'uriner, une très grande soif et la confusion. La compression de la moelle épinière est une pression sur les nerfs de la moelle épinière que peuvent exercer les vertèbres endommagées par les métastases osseuses. Les symptômes comprennent la perte d'équilibre, la faiblesse ou l'engourdissement des jambes et parfois des bras, de même que la perte du contrôle de la vessie ou des intestins (incontinence).

3.9.5.2. Traitements

Si vous avez des métastases osseuses, votre équipe de soins élaborera un plan de traitement adapté à votre cas. Ce plan sera personnalisé selon vos besoins et comprendra le plus souvent une association de différents traitements. Les traitements peuvent maîtriser et ralentir la croissance des métastases osseuses, mais celles-ci ne disparaissent habituellement pas complètement. On vous offrira également des traitements de soutien pour gérer ou prévenir certains problèmes causés par les métastases osseuses. Pour déterminer les traitements et les traitements de soutien à vous offrir en cas de métastases osseuses, votre équipe de soins tiendra compte des éléments suivants :

- Le foyer d'origine du cancer (où il a pris naissance).
- Vos symptômes.
- Le nombre d'os atteints.
- Les traitements du cancer que vous avez déjà reçus.
- Ce que vous préférez ou voulez.

Si vous êtes atteint de métastases osseuses, on pourrait vous offrir les traitements et les traitements de soutien suivants.

3.9.5.3 Traitements médicamenteux

3.9.5.3.1. Bisphosphonates

Les bisphosphonates sont des médicaments qui aident à ralentir la dégradation des os. Ils font partie du traitement standard des métastases osseuses. On les utilise pour maîtriser ou prévenir des problèmes comme l'hypercalcémie, la douleur osseuse et les cassures des os⁵⁶. On a recours aux bisphosphonates en fonction d'éléments comme le foyer d'origine du cancer, le nombre d'os touchés, le risque d'être atteint de problèmes osseux (comme des cassures) et l'espérance de vie. Ces médicaments sont généralement administrés en association avec d'autres traitements, comme la radiothérapie, la chimiothérapie et les médicaments antidouleur. Les bisphosphonates les plus fréquemment employés pour traiter les métastases osseuses sont les suivants :

- Le clodronate (Clasteon).

- Le pamidronate.
- L'acide zolédronique (Zometa).

Les bisphosphonates sont le plus souvent administrés dans les veines à l'aide d'une aiguille. On les administre habituellement une fois tous les trois mois ou une fois par mois, ou encore plus souvent. Ils peuvent aussi être administrés une fois par jour par voie orale (par la bouche sous forme de pilule).

Pamidronate : Deux études prospectives de phase III ont été menées chez des patientes atteintes de cancer du sein avec métastases osseuses ostéolytiques. Elles ont été randomisées pour recevoir, en association avec une chimiothérapie ou une hormonothérapie, du pamidronate 90 mg en IV toutes les 3 à 4 semaines pour une durée maximale de 24 mois ou des perfusions de placebo. Les résultats ont démontré que le pamidronate a permis une réduction du risque d'événements osseux d'environ un tiers, une augmentation du délai d'apparition du premier événement osseux de 50 % et réduit la proportion de patientes ayant eu un événement osseux. De même, une amélioration de la qualité de vie et un meilleur contrôle de la douleur, mais sans aucun impact sur la survie globale⁵⁷⁵⁸.

Ibandronate : l'ibandronate intraveineux a été évalué dans une étude de phase III⁵⁹ randomisée en double aveugle. 466 patientes ont reçu soit ibandronate à la dose de 2 mg, soit ibandronate à la dose de 6 mg, soit placebo, toutes les 3 à 4 semaines. Les résultats ont montré une augmentation du délai d'apparition d'événement osseux, une amélioration de la qualité de vie et un meilleur contrôle de la douleur, sans aucun impact sur la survie globale. La dose de 6 mg est plus efficace que celle de 2 mg.

Zoledronate : une étude de phase III a évalué l'efficacité du zoledronate à la dose de 4 mg toutes les 4 semaines versus placebo chez 228 patientes. Les auteurs rapportent une réduction significative des événements osseux et une augmentation du délai d'apparition d'événement osseux sans impact sur la survie⁶⁰. Un autre essai multicentrique randomisé, en double aveugle, a comparé l'efficacité de l'acide zolédronique et du pamidronate chez 1648 patients atteints de cancer du sein ou de myélome multiple. La Proportion de patients ayant eu au moins un événement osseux (objectif principal de l'étude) était similaire dans tous les groupes de traitement et le Critère préétabli pour la non-infériorité de l'acide zolédronique au pamidronate a été satisfait⁶¹.

Cependant, dans le sous -groupe du cancer du sein, l'acide zolédronique (4 mg) a réduit le risque de développer un événement osseux de 20% supplémentaire par rapport à celui obtenu par le pamidronate ($P < 0,05$)⁶². Le temps de perfusion court offre aussi plus de confort aux patients.

Mécanisme d'action

Les molécules utilisées dans le traitement des métastases osseuses sont les amino biphosphonates qui vont agir sur la voie du mévalonate, qu'on retrouvera dans la voie de synthèse du cholestérol, par le biais du farnésyl diphosphonate (FPP) qui sera inhibé. Le FPP aurait alors un rôle dans le bon fonctionnement des ostéoclastes. Les biphosphonates vont induire une désorganisation du cytosquelette des ostéoclastes. Ainsi en inhibant le FPP, on inhibe l'action des ostéoclastes et donc la résorption osseuse. Une fois l'os résorbé, les bisphosphonates vont être libérés et totalement éliminés par la voie rénale, ce qui explique certains de leurs effets indésirables.

Posologie et mode d'administration

Les biphosphonates peuvent être utilisés par voie orale ou par voie intraveineuse (IV) mais la voie intraveineuse est plus adapté pour la prise en charge des métastases.

Tableau I : Posologies des biphosphonates

Molécules	Posologie	Mode d'administration
Pamidronate	90 mg/2 h toutes les 4 semaines	Intraveineuse, diluée avant utilisation dans une solution exempte de calcium. Sous surveillance d'un médecin
Ibandronate (Bonviva TM)	6mg/15 min toutes les 3 à 4 semaines	Intraveineuse, diluée avant utilisation Sous surveillance d'un médecin
Acide zolédronique (Zometa TM)	4mg/15 min toutes les 3 à 4 semaines	Intraveineuse

Les effets secondaires des bisphosphonates dépendent surtout du type de médicament, de la dose et de la durée du traitement. Les effets secondaires courants des bisphosphonates comprennent les symptômes pseudo-grippaux, la diarrhée, les nausées et les brûlures d'estomac.

3.9.5.3.2. Dénosumab (Xgeva)

Le dénosumab est un anticorps monoclonal qui reconnaît une substance située à la surface des cellules osseuses, appelée RANKL, et s'y fixe. RANKL contribue à la dégradation des os. En bloquant RANKL, on ralentit cette dégradation.

On peut utiliser le dénosumab au lieu des bisphosphonates pour ralentir ou arrêter la perte osseuse causée par les métastases osseuses du cancer de la prostate, du cancer du sein, du cancer du poumon non à petites cellules ainsi que d'autres tumeurs solides. On peut aussi y avoir recours pour traiter l'hypercalcémie.

Le dénosumab est injecté au moyen d'une aiguille insérée juste sous la peau (injection sous-cutanée). On l'administre habituellement toutes les 4 semaines ou toutes les 12 semaines. On peut conseiller à une personne recevant du dénosumab de prendre des suppléments de calcium et de vitamine D. Comme il est possible que le dénosumab provoque des troubles de la mâchoire, votre équipe de soins pourrait vous recommander de consulter votre dentiste avant de commencer à prendre ce médicament. Il est important de prendre soin de votre bouche et de vos dents pendant le traitement par le dénosumab. L'effet secondaire le plus fréquent du dénosumab est la diminution du taux de calcium dans le sang. D'autres effets secondaires moins courants incluent la perte d'appétit, la constipation ou la diarrhée, la fatigue, la douleur musculaire ou articulaire, les nausées et les vomissements. Avisez votre équipe de soins si vous éprouvez ces effets secondaires ou d'autres que vous croyez liés au dénosumab⁶³.

3.9.5.3.3. Nouvelles perspectives

Anticorps anti Jag1

Des études ont été réalisées, mettant en évidence le rôle de la molécule Jagged 1. Cette molécule dérive de la tumeur dans le cancer du sein. Une fois en contact avec

les cellules tumorales, les ostéoblastes vont entrainer l'expression de Jagged 1 et va favoriser le développement des métastases osseuses. La molécule active la voie de signalisation Notch dans les ostéoblastes, entrainant la libération de l'interleukine 6 ainsi que des facteurs de croissance du tissu conjonctif CTGF qui permettent le développement de la tumeur. Suite à cette activation, l'expression de gène anti-apoptotique augmente et l'expression des gènes pré-apoptotique diminue donnant ainsi une chimiorésistance. Parallèlement, Jagged 1 va stimuler l'ostéoclastogénèse et donc la dégradation osseuse. De ce fait, on voit apparaitre la libération de facteurs de croissance tels que TGF- β , un inducteur de l'expression de Jagged 1 dans les cellules tumorales. On se retrouve ainsi dans un cercle vicieux.

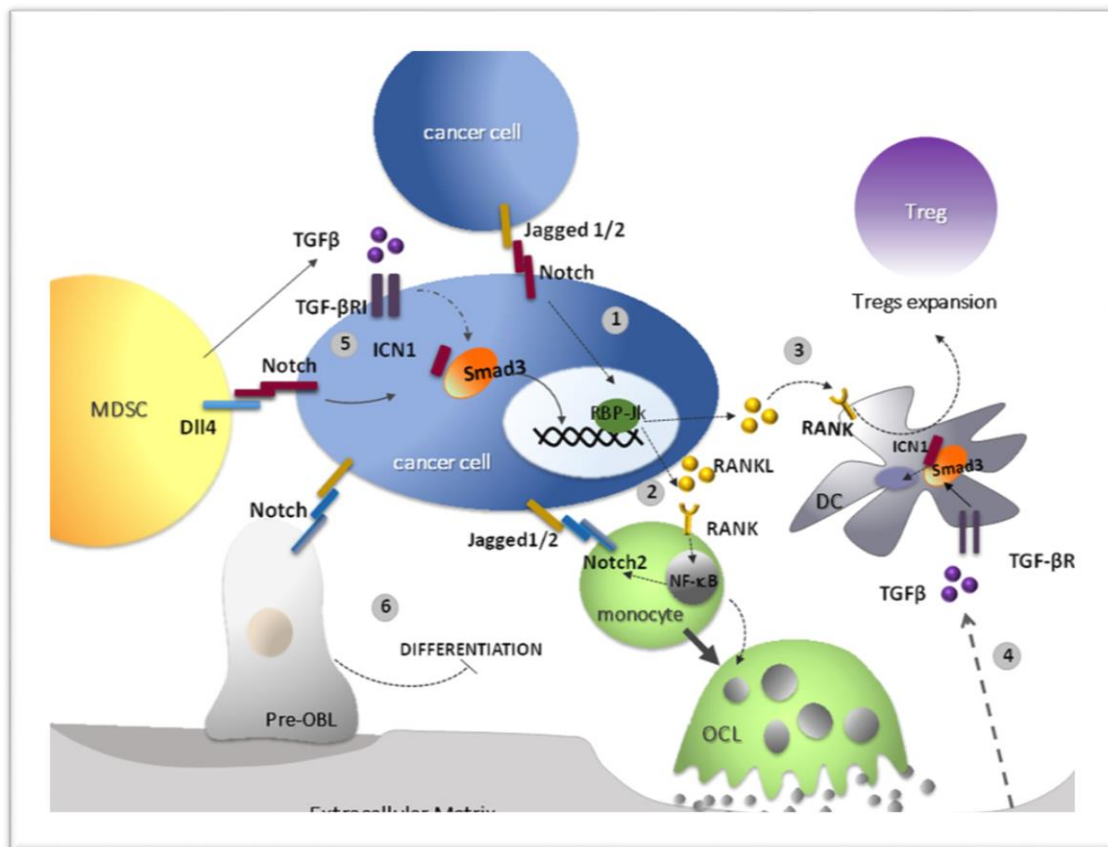


Figure 22: Mécanisme d'action de 15D11

Une étude a mis en évidence un anticorps humanisé appelé 15D11, capable de bloquer l'action de Jagged 1.

Au cours de ces travaux, cet anticorps a montré une réelle efficacité en inhibant le développement des métastases osseuses lorsqu'il était inoculé à titre préventif,

avant que la tumeur ne s'installe. L'avantage de cette molécule est d'inhiber seulement l'activité pathologique des ostéoclastes plutôt que d'inhiber totalement l'activité de ces cellules.

On a observé alors une augmentation de l'efficacité de la molécule 15D11 lorsque celle-ci fut associée à une chimiothérapie comprenant du paclitaxel chez les souris. Le paclitaxel étant un agent anti-microtubule utilisé dans différents cancers dont le cancer du sein.

Anticorps anti-sclérostine

La sclérostine est une glycoprotéine issue du gène SOST exprimé par les ostéocytes et chondrocytes articulaires. Lorsqu'elle se lie au complexe LRP5/6, elle empêche la fixation d'un ligand Wnt et ainsi la formation osseuse ostéoblastique comme il est cité précédemment.

Des études impliquant la sclérostine ont conduit à l'idée qu'elle pouvait être une cible potentielle dans le traitement de l'ostéoporose et pourrait être une alternative dans la prise en charge des métastases. Il a été démontré que l'inhibition de la sclérostine augmentait la formation ostéoblastique et améliorait la résistance des os.

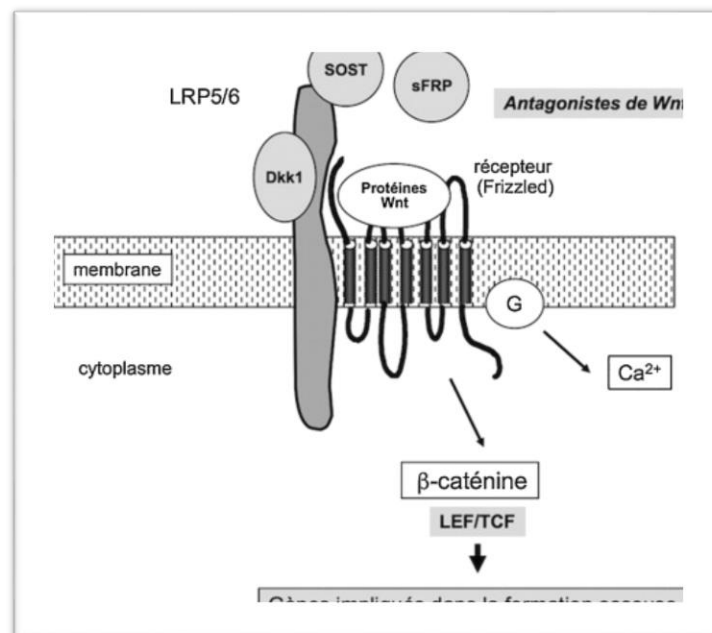


Figure 23: Présentation schématique de la voie de signalisation canonique Wnt et de l'effet de la sclérostine sur les cellules osseuses

La sclérostine étant un important régulateur de la formation osseuse, il est donc possible qu'une régulation négative de la sclérostine avec des anticorps anti-sclérostine puisse constituer un traitement envisageable dans les métastases. Un anticorps, le romosozumab, est en cours de développement clinique et est le seul à avoir atteint les études cliniques de phase III pour le traitement, dans un premier temps, de l'ostéoporose

3.9.5.3.4. Médicaments antidouleur

On emploie couramment des médicaments antidouleur pour soulager la douleur causée par les métastases osseuses, souvent parce que les autres traitements peuvent mettre du temps avant de le faire ou ne pas l'éliminer complètement. Les médicaments antidouleur les plus fréquemment utilisés dans le cas de métastases osseuses sont administrés par la bouche sous forme de pilules. Ils comprennent :

- L'acétaminophène (Tylenol).
- Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) tels que l'ibuprofène (Motrin, Advil, Nuprin) et le naproxène (Aleve, Naprosyn).
- Les opioïdes tels que la morphine, l'hydromorphone (Dilaudid) et la codéine.
- Les médicaments contre la douleur névralgique tels que la gabapentine (Neurontin) et la prégabaline (Lyrica).

Les effets secondaires des médicaments antidouleur dépendent surtout du type de médicament, de la dose et de la durée du traitement. Les effets secondaires courants des médicaments antidouleur comprennent les dérangements d'estomac, la somnolence et la constipation.

3.9.5.3.5 Traitement ciblé

Le traitement ciblé a recours à des médicaments qui trouvent des substances spécifiques (comme des protéines) à la surface ou à l'intérieur des cellules cancéreuses et qui s'y fixent. Ces substances contribuent à l'envoi de signaux qui indiquent aux cellules de croître ou de se diviser. Les médicaments ciblés bloquent ces substances pour arrêter ou pour ralentir la croissance et la propagation des cellules cancéreuses. Le traitement ciblé peut être utilisé pour limiter la croissance

des métastases osseuses issues de certains types de cancer. Le choix du type de médicament ciblé dépendra du foyer d'origine du cancer. On administre le traitement ciblé dans une veine au moyen d'une aiguille ou par la bouche sous forme de pilule. On l'associe le plus souvent à une chimiothérapie.

Les effets secondaires du traitement ciblé dépendent surtout du type et de la dose du médicament administré. Les effets secondaires courants comprennent les symptômes pseudo-grippaux et la fatigue. La plupart des effets secondaires disparaissent d'eux-mêmes ou peuvent être traités. Avisez votre équipe de soins si vous éprouvez ces effets secondaires ou d'autres que vous croyez liés au traitement ciblé.

3.9.5.4 Traitements non médicamenteux :

3.9.5.4.1.Radiothérapie

La radiothérapie garde une place majeure dans la prise en charge des métastases osseuses. Elle est principalement utilisée dans un but palliatif à visée antalgique ou décompressive. De façon plus récente, les développements de la radiothérapie stéréotaxique et de la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité laissent entrevoir son utilisation à dose curative dans la maladie oligométastatique. L'objectif de cet article est de rapporter les indications et les modalités de la radiothérapie dans ces différentes situations. La radiothérapie appartient au large arsenal thérapeutique médicotechnique du traitement des métastases osseuses (à côté des traitements médicaux et chirurgicaux). Sa place s'intègre dans une prise en charge globale est discutée dans le cadre de réunions de concertation pluridisciplinaire dédiées afin de prendre en compte le moment de cette irradiation et son intégration dans la stratégie thérapeutique.

La radiothérapie a plusieurs objectifs :

- prévenir et lutter contre la douleur.
- faciliter la recalcification osseuse.
- limiter le risque de fracture.

- lutter contre les fractures vertébrales et les complications, en particulier neurologiques.
- améliorer la qualité de vie.

Effet antalgique

Après une irradiation palliative, cet effet est obtenu dans au moins 70 % des cas (réponse globale : 72 % pour une radiothérapie non fractionnée, 74 % pour une radiothérapie fractionnée ; réponse complète dans respectivement 28 % et 30 % des cas). Les mécanismes d'obtention de cet effet ne sont pas bien connus. Ils ont probablement plusieurs origines. La sédation peut provenir de la réduction du volume de la métastase, sans que cela puisse expliquer la rapidité de l'effet obtenu (quelques jours). Ces effets ne sont pas liés aux doses d'irradiation utilisées. Chez certains patients, une aggravation de la douleur (pain flare) dans les suites d'une irradiation est décrite. Ce phénomène est associé à une aggravation d'au moins 1 point de la douleur dans 40 % des cas quel que soit le schéma d'irradiation utilisé et peut nécessiter une augmentation importante des prises de morphiniques. Cet effet survient dans 80 % des cas dans les 5 jours suivant l'irradiation et dure 1,5 jour. Il semble que ce phénomène soit plus fréquent chez les patients atteints de cancer du sein comparativement aux autres. Une étude de phase 2 réalisée par Hird et al. suggère que l'utilisation de corticoïdes permettrait de prévenir l'aggravation de la douleur.⁶⁴

Dose totale et fractionnement

Les données récentes de la littérature permettent de se faire une opinion fondée sur les différentes modalités d'irradiation que l'on peut proposer aux patients. Tous les essais prospectifs comportant une irradiation localisée ont été inclus dans ces méta-analyses et sont regroupés en trois catégories : •ceux comparant des séances uniques (4 Gy contre 8 Gy) ; •ceux comparant une séance unique à/et un fractionnement (huit essais, 8 Gy en une séance contre 20 Gy en cinq fractions ou 30 Gy en dix fractions) ; •ceux comparant plusieurs modalités de fractionnement : six essais (15 à 20 Gy contre 24 à 30 Gy).

Ainsi, selon les auteurs, les recommandations suivantes peuvent être retenues :

- si l'effet antalgique est l'objectif principal devant une métastase unique non compliquée ou devant des métastases peu nombreuses, la dose unique est le schéma de choix ⁶⁵ ;
- en revanche, si l'objectif est autre, le choix peut être différent et plusieurs sous-groupes peuvent être distingués :
 - en cas de fracture ou de risque de fracture, de masse importante dans les tissus mous au contact de la métastase osseuse, les schémas fractionnés avec des doses élevées sont préconisés,
 - s'il existe une épidurite, les schémas fractionnés sont préconisés,
 - enfin, l'intérêt d'une dose élevée fractionnée n'a pas été mis en évidence, même en cas de pronostic favorable.

Radiologie interventionnelle

La radiologie interventionnelle a modifié la prise en charge des métastases osseuses en s'ajoutant à l'arsenal thérapeutique du traitement local. Ces techniques percutanées sont représentées par la cimentoplastie, vertébroplastie percutanée avec ou sans expansion vertébrale, la radiofréquence et la cryothérapie ⁶⁶ .

La cimentoplastie consiste en l'injection percutanée sous contrôle radiologique d'un ciment de polyméthylméthacrylate (PMMA) au sein d'une lésion osseuse lytique douloureuse afin de soulager la douleur et de stabiliser l'os atteint. Cette technique est surtout utilisée pour traiter les localisations au niveau du rachis (vertébroplastie) et du bassin mais elle peut être appliquée à l'ensemble du squelette (os long, os plat). Les indications de la vertébroplastie sont les douleurs rebelles et les fractures vertébrales stables non soulagées pas les antalgiques et/ou la radiothérapie. La compression médullaire et les fractures instables ne contre-indiquent pas ce geste mais doivent faire discuter, surtout en présence de signes neurologiques, une autre option thérapeutique telle que la chirurgie ou la radiothérapie. La vertébroplastie améliore significativement la symptomatologie douloureuse et ses conséquences fonctionnelles, l'efficacité

antalgique obtenue est de l'ordre de 90 % avec un taux de complications < 3 % (thrombose cave inférieure par extension de ciment, hématome, radiculaire). Les complications indirectes sont le plus souvent en rapport avec une embolie pulmonaire (1,5 %) et liées à l'état clinique du patient^{66,67}. La cimentoplastie des os longs chez les patients présentant des douleurs rebelles ou un risque fracturaire élevé (score de Mirels > 8) sans fracture pathologique a montré une efficacité similaire à celle du rachis vis-à-vis de l'antalgie avec une réduction de la douleur dans 80 % des cas, ainsi qu'une amélioration de la qualité de vie sans qu'aucune complication sérieuse ne soit rapportée (fuites de ciment asymptomatiques < 5 %).

La vertébroplastie percutanée avec expansion vertébrale consiste en l'injection de PMMA dans le corps vertébral, après expansion de ce tassement vertébral afin de rétablir une hauteur vertébrale et de faciliter l'injection du ciment en limitant le risque de fuite pour les gestes à risques. Cette expansion vertébrale est réalisée par ballonnet (kyphoplastie) ou par la mise en place d'un distracteur intra-corporel. Elle permet une amélioration significative de la qualité de vie et de la symptomatologie douloureuse rachidienne, ainsi que de la hauteur et de la courbure rachidienne⁶⁸, avec un faible taux de complications. La vertébroplastie ou la kyphoplastie sont comparables quant à leur action antalgique, la kyphoplastie est significativement associée à un taux de complications plus faible (extravasation de ciment asymptomatique 16,9 % vs 30,3 %) mais au prix d'une hospitalisation plus longue et d'un coût plus élevé.

Ces deux techniques ne permettent pas un contrôle local de la maladie néoplasique, l'hyperthermie dégagée lors de la polymérisation du ciment (70–80 °C) induit une nécrose ne dépassant pas 5 mm. L'association de la kyphoplastie et de la radiothérapie peropératoire à l'aide du système INTRABEAM® (kypho-IORT) est un traitement qui permettrait un soulagement des douleurs et un contrôle local de la maladie locale chez 93 % des patients sans complication décrite dans les premiers résultats disponibles. Mais l'appréciation est pour l'instant difficile avec un suivi médian de 4,5 mois et des indications demeurant très sélectives (métastases de petites tailles intra osseuse pures sans atteinte des pédicules)⁶⁹.

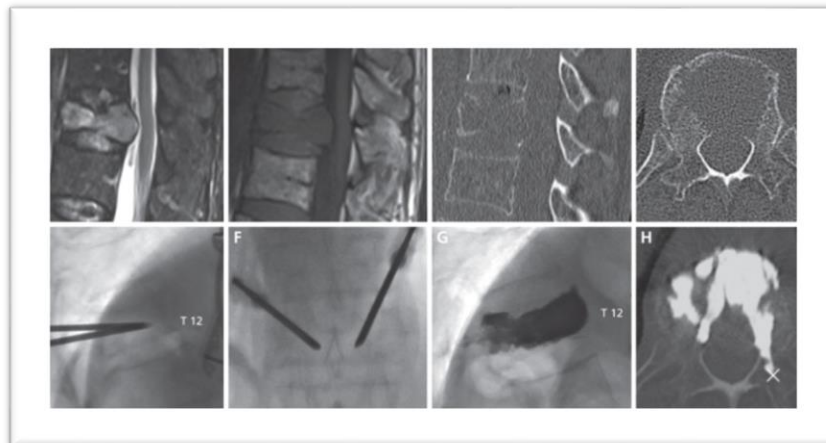


Figure 24: Vertébroplastie⁷⁰

La radiothérapie externe complémentaire après un geste par cimentoplastie reste à discuter au cas par cas en fonction de l'antalgie obtenue ainsi que du stade évolutif de la maladie. La radiofréquence consiste en l'ablation thermique percutanée de localisations tumorales par une aiguille chauffée par un courant alternatif de 400 à 500 kHz. Initialement utilisée dans la prise en charge des tumeurs hépatiques, son indication s'est étendue aux métastases osseuses pour les patients présentant des douleurs rebelles, résistantes à un traitement par radiothérapie. Elle permet une diminution significative de la symptomatologie douloureuse chez les patients réfractaires aux traitements standards, pour un taux de complications de seulement 3 % (brûlures cutanées, augmentations transitoires des douleurs, lésions nerveuses, nécrose de la tête fémorale). L'association de la radiofréquence à un traitement par cimentoplastie ou kyphoplastie a été évaluée et permet une amélioration significative de la symptomatologie douloureuse, de la qualité de vie, ainsi que d'un contrôle local de maladie néoplasique. Ces associations demeurent expérimentales, des études de plus grande ampleur sont nécessaires pour confirmer ces résultats. La cryothérapie est une autre méthode d'ablation thermique percutanée cette fois-ci en obtenant des températures négatives par décompression rapide d'un gaz Argon. Peu de littérature est disponible quant à son utilisation dans les localisations secondaires osseuses, elle est utilisée dans les mêmes indications que la radiofréquence. Elle semble plus appropriée pour les sites osseux près de structures neurologiques, et moins douloureuse que l'ablation par radiofréquence permettant sa réalisation sous anesthésie locale en routine. Elle

présente également l'avantage d'une bonne visualisation de la zone traitée en imagerie comparativement à la radiofréquence ⁷¹⁶⁶ .

D'autres techniques de radiologie interventionnelles telles l'ablation par ultrasons focalisés (non invasive) ainsi que les techniques endovasculaires (embolisation endovasculaire et chimio-embolisation) peuvent être réalisables dans le cadre du traitement des métastases osseuses et pourront être discutées selon le plateau technique, l'expérience et les habitudes du radiologue. L'utilisation à visée curative des techniques d'ablations thermiques est possible pour les localisations oligométastatiques, les métastases métachrones, de petites tailles (< 20 mm), sans atteinte de la corticale, et à distance de structures neurologiques ⁷¹ . L'ensemble de ces résultats doit être confirmé par des données prospectives.

3.9.5.4.1. Chimiothérapie

La chimiothérapie peut aider à rétrécir les métastases osseuses et à soulager les symptômes comme la douleur lorsque plusieurs régions sont touchées par les métastases osseuses et que le cancer est susceptible de réagir au traitement. La chimiothérapie sert à traiter de nombreux types de cancer métastatique. Le type d'agent chimiothérapeutique ou d'association médicamenteuse utilisé dépend du foyer d'origine du cancer. Les agents chimiothérapeutiques circulent dans tout l'organisme et détruisent les cellules cancéreuses. Les médicaments, la dose et les modalités de traitement varient pour chaque personne. La chimiothérapie est parfois employée en association avec d'autres traitements, comme la radiothérapie et les bisphosphonates. Les effets secondaires de la chimiothérapie dépendent surtout du type de médicament employé, de la dose et du mode d'administration. Les effets secondaires courants de nombreux agents chimiothérapeutiques comprennent un nombre peu élevé de cellules sanguines (aplasie médullaire), les nausées et les vomissements, les troubles de la bouche et les troubles intestinaux⁷²⁷³.

3.9.5.4.3. Hormonothérapie

L'hormonothérapie ajoute, bloque ou enlève certaines hormones afin de ralentir ou d'arrêter la croissance de certains types de cellules cancéreuses qui ont besoin d'hormones pour se développer.

L'hormonothérapie peut consister en des médicaments, une chirurgie ou de la radiothérapie ayant pour but de modifier les taux d'hormones ou d'en bloquer les effets.

L'hormonothérapie peut être envisagée pour le traitement de certains types de cancer s'étant propagés aux os, comme le cancer du sein ou le cancer de la prostate. On l'emploie souvent pour soulager les symptômes comme la douleur osseuse. Elle provoque habituellement moins d'effets secondaires que la chimiothérapie⁷⁴.

Les effets secondaires de l'hormonothérapie dépendent principalement du type de traitement administré. Les effets secondaires courants comprennent les bouffées de chaleur et une diminution d'intérêt pour le sexe⁷⁵.

Immunothérapie L'immunothérapie renforce le système immunitaire ou l'aide à trouver le cancer et à l'attaquer. L'immunothérapie peut être administrée seule, mais on l'associe le plus souvent à d'autres types de traitements comme la chimiothérapie et la radiothérapie.

Le choix du type de médicament immunothérapeutique dépendra du foyer d'origine du cancer.

Les effets secondaires de l'immunothérapie dépendent surtout du type et de la dose du médicament administré. Les effets secondaires courants comprennent les symptômes pseudo-grippaux et la fatigue. La plupart des effets secondaires disparaissent d'eux-mêmes ou peuvent être traités. Avisez votre équipe de soins si vous éprouvez ces effets secondaires ou d'autres que vous croyez liés à l'immunothérapie.

3.9.5.4.4. Chirurgie

La chirurgie est un recours précieux lorsque la métastase osseuse est compliquée (fracture, menace de fracture, hyperalgie, déficit neurologique). Elle peut être indiquée afin d'obtenir le diagnostic histologique ou dans un objectif curatif en cas de lésion isolée. Les modalités opératoires varient en fonction de la localisation métastatique, du statut évolutif de la maladie néoplasique et de la présentation de la fracture. La décision chirurgicale nécessite une discussion pluridisciplinaire. Concernant les os longs, une métastase osseuse est dite menaçante si les examens radiologiques retrouvent une ostéolyse corticale > 30 mm dans le plan axial et > 50 % dans la circonférence, chez un patient ayant un score de Mirels ≥ 8 (tableau 2) ⁷⁶.

Tableau II : Score de Mirels

Score	Localisation de la lésion	Taille de la lésion	Type de lésion	Douleur
1	Membre supérieur	< 1/3 de la corticale	Condensante	Légère
2	Membre inférieur	1/3 à 2/3 de la corticale	Mixte	Modérée
3	Région trochantérienne	> 2/3 de la corticale	Lytique	Handicapante
Score	≤ 7 : Observation, radiothérapie – 8 : Décision de RCP - ≥ 9 Fixation prophylactique			

La somme des points attribuée donne un score entre 4 et 12 :

- Score ≤ 7 : observation, radiothérapie
- Score à 8 : discussion pluridisciplinaire, étude au cas par cas
- Score ≥ 8 : Risque de fracture important, une stabilisation prophylactique est recommandée

Ces dernières nécessiteront une stabilisation prophylactique selon les mêmes modalités que les fractures pathologiques pour prévenir le risque fracturaire

Pour les métastases rachidiennes les indications opératoires incluent les patients avec une espérance de survie supérieure à 3 mois, des douleurs réfractaires,

une instabilité rachidienne, des métastases d'une tumeur radio-résistante, un déficit neurologique brutal ou progressif par compression médullaire du fait d'un recul du mur postérieur ou d'une épидурite⁷⁶. L'estimation de l'espérance de vie est difficile, souvent réalisée par les oncologues, elle doit prendre en compte de nombreux critères du fait des différences en fonction de la tumeur primitive, de l'avancement de la maladie chez le patient et des différents traitements disponibles qui tendent à améliorer cette dernière. Des scores prédictifs de survie ont été développés afin d'aider à la sélection des patients pouvant bénéficier d'un traitement chirurgical ainsi que des modalités opératoires. Ils sont principalement représentés par les scores de Tokuhashi, de Tomita, et de Van Der Linden⁷⁶, qui prennent tous en compte des combinaisons de facteurs influençant le pronostic (tumeur primitive, métastases à distance, état général, nombre de vertèbres atteintes, déficit neurologique), mais aucun de ces derniers ne permet une cohérence de plus de 90 % entre les survies prédites et les survies réelles. Le caractère instable d'une fracture rachidienne doit être pris en compte car cette dernière peut secondairement entraîner une migration de fragments d'os dans le canal médullaire ou dans les foramens neuronaux pouvant engendrer une compression des structures neurologiques. Une classification clinico-radiologique a été mise au point par le Spinal Oncology Study Group (SOSG) appelée Spinal Instability Neoplastic score (SINS). Ce score est établi selon 6 paramètres : la localisation métastatique, son caractère condensant ou lytique, la présence d'une douleur mécanique, l'importance du collapsus vertébral, l'atteinte de l'arc postérieure la présence d'une déformation/translation. Dans les cas de déficit neurologique lié à une compression médullaire, l'association d'une décompression (laminectomie) et d'une stabilisation rachidienne (antérieure, postérieure ou double) suivie d'un traitement par radiothérapie externe s'est montrée supérieure à un traitement par radiothérapie seule quant à la récupération de la marche (84 % vs 57 %). La technique chirurgicale appropriée pour les indications citées ci-dessus est donc une décompression associée à une stabilisation du rachis. Une corpectomie peut être indiquée en cas de métastase solitaire chez un patient ayant une maladie contrôlée et une espérance de vie > 1 an, mais cette dernière est associée à une morbidité plus importante. Le délai entre l'apparition d'un déficit neurologique et la cinétique de son aggravation est crucial à prendre en compte lorsqu'une prise en charge chirurgicale est discutée. En effet un déficit récent

d'aggravation rapide tendra à privilégier une attitude chirurgicale. Si ce dernier est complet et installé depuis plus de 24 heures, l'espoir de récupération est faible. Les techniques récentes de chirurgie rachidienne mini-invasive telles que l'ostéosynthèse et la décompression percutanée ont permis de diminuer la morbidité chirurgicale et permettent de proposer une prise en charge chirurgicale pour des patients fragiles (Karnofsky Performance Scale 40–70), présentant des métastases vertébrales préférentiellement thoraco-lombaires, avec d'excellents résultats fonctionnels sans retarder les traitements complémentaires de type radiothérapie et chimiothérapie. La radiothérapie exclusive sera privilégiée pour un déficit léger, ancien, d'évolution lente. Les résultats postopératoires permettent d'améliorer la qualité de vie avec une récupération du déficit neurologique chez 58 % des patients, de permettre la récupération de la marche (93 %) et l'obtention d'une antalgie chez 89 %⁷⁶. Chez les patients ayant bénéficié d'une chirurgie de métastases rachidiennes symptomatiques, 80 % se disent satisfaits ou très satisfaits de la décision d'opérer. Dans la littérature, le taux de complications demeure de l'ordre de 20–30 % et le taux de complications multiples de 12,5 %. Cela est à mettre en balance avec les bénéfices attendus imposant une réelle concertation pluridisciplinaire quant à la sélection des patients. Pour les os longs, les modalités chirurgicales consistent en un enclouage verrouillé ou un embrochage pour les fractures diaphysaires/métaphysaires, et un remplacement prothétique si l'atteinte est articulaire.

Les taux de complications toutes chirurgies confondues avoisinent les 11 %, avec un bénéfice sur les temps opératoires, les durées d'hospitalisations et le nombre de complications en cas d'enclouage verrouillé. Le taux de patients nécessitant une nouvelle intervention suite à l'apparition d'une complication est de 6–8 %. La levée des symptômes (douleur, impotence) est obtenue pour plus de 95 % des patients présentant des fractures pathologiques des os longs.

4. LES REPERCUSSIONS DES TRAITEMENTS DES METASTASES OSSEUSES SUR LA CAVITE BUCCALE :

Malgré l'encourageante évolution dans la gestion des métastases osseuses 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. Ces complications buccales secondaires, multiples et variées, peuvent apparaître rapidement ou tardivement et être réversibles ou non.

4.1. OSTÉONECROSE DES MAXILLAIRES

C'est au niveau du tissu osseux que l'on a la plus grave complication pouvant être engendrée par les thérapeutiques anti-cancéreuses, à savoir l'*ostéonécrose des maxillaires (ONM)*.

Lorsque l'ONM est induite par la radiothérapie de la sphère ORL, on parle d'*ostéoradionécrose (ORN)*, et lorsqu'elle est induite par des médicaments anti-cancéreux comme les bisphosphonates ou encore les anti-angiogéniques, on parle d'*ostéochimionécrose (OCN)*.

4.1.1. Définition⁷⁷⁻⁸¹

- **ORN**

Elle se définit comme une maladie iatrogène secondaire à l'irradiation des structures osseuses dans les champs d'irradiation. Cliniquement, il s'agit d'un os nécrosé exposé à travers la muqueuse au sein d'un territoire irradié chez un patient traité pour un cancer sans récurrence tumorale et avec absence de cicatrisation après une période de 3 à 6 mois.

- OCN

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

1. Traitement antérieur ou en cours par Biphosphonates, Denosumab ou anti-angiogéniques.
2. Lésion de la muqueuse au niveau de la région maxillo-faciale mettant à nu l'os nécrosé et persistant depuis plus de 8 semaines.
3. Absence d'antécédents de radiothérapie dans la région maxillaire.
4. Absence de localisation métastatique au niveau de la zone d'ONM.

4.1.2. **Epidémiologie**^{78-80,82-84}

- ORN

Incidence :

L'incidence globale de l'ORN varie selon les études. Cependant, une nette tendance à la baisse a été observée au cours des quarante dernières années. Avant les années 1970, l'incidence était supérieure à 10 %, elle a régulièrement diminué depuis pour atteindre actuellement des taux inférieurs à 5 %. Cette diminution est directement liée au développement de mesures préventives de l'ORN.

Délai d'apparition :

L'ORN peut apparaître spontanément, mais elle est le plus souvent d'origine iatrogène faisant surtout suite à des avulsions dentaires. Son délai d'apparition est excessivement variable puisqu'elle peut apparaître quelques semaines après la fin de la radiothérapie et jusqu'à plus de 30 ans après. L'ORN fait donc partie des effets secondaires tardifs qui peut se déclarer durant toute la vie du patient.

- OCN

C'est en 2003 que Marx a mis en lumière les premiers cas d'ostéochimionécrose relatifs à la prise d'aminobisphosphonates. L'incidence réelle des OCN est méconnue et de nombreux auteurs pensent qu'elle est sous-estimée. Actuellement, l'incidence des OCN communément admise, notamment par l'Agence Nationale de

Sécurité des Médicaments et des produits de santé (ANSM), chez les patients traités pour une pathologie maligne par BP IV, se situe entre 0,8 et 12 %. Dans le cadre de pathologies malignes, l'OCN est fréquente sous dénosumab (Xgeva®) avec une incidence pouvant aller jusqu'à 2,4 % et ce d'autant qu'il existe des facteurs de risque prédisposant.

4.1.3. Physiopathologie^{78,82,85,86}

- La physiopathologie de l'ORN est globalement comprise, associant des phénomènes d'hypoxie, d'hypocellularité, d'hypovascularisation et de fibroatrophie osseuse due à l'irradiation. En revanche, les mécanismes de survenue et de développement d'une OCN demeurent encore assez obscurs et donnent lieu à diverses hypothèses : hypocellularité, hypovascularisation, microfractures, infection, toxicité directe.

- Physiopathologie de l'OCN :

Les OCN se caractérisent par leur survenue quasi-exclusive au niveau de la sphère maxillo-mandibulaire, probablement liées au turnover osseux important de cette région et au contact du milieu extérieur septique. L'incorporation osseuse des BPs est proportionnelle à l'intensité du remodelage osseux ce qui explique leur concentration dans les sites osseux en cours de cicatrisation, dans les sites tumoraux, et dans les zones qui présentent un taux de remodelage physiologique élevé comme l'os alvéolaire des maxillaires.

4.1.4. Facteurs déclenchants^{77,79}

L'ONM est en général causée par des traumatismes comme une prothèse mal adaptée, un brossage iatrogène, un mauvais état bucco-dentaire, des avulsions et des soins dentaires invasifs, ou encore des actes chirurgicaux de type biopsie ou chirurgie implantaire. Mais elle peut également survenir de façon spontanée.

4.1.5. Facteurs de risque

- Facteurs de risque de l'ORN^{79,85}
 - Site et stade tumoral

Le risque d'ORN est d'autant plus important que la tumeur primitive est proche de l'os.

Et plus le stade TNM est avancé au moment de la prise en charge carcinologique, plus le risque d'ORN est élevé.

- Dose et type d'irradiation

Le risque d'ORN est nettement augmenté lorsque la dose critique de 60 à 66 Gy est dépassée et en cas d'hypofractionnement (utilisation de dose par séance supérieure à 2 Gy).

En revanche, le développement des techniques modernes d'irradiation (radiothérapie conformationnelle avec ou sans modulation d'intensité) et le recours aux techniques d'hyperfractionnement permettent de réduire le risque de déclencher une ORN. Dans le cadre de la curiethérapie, le port d'une gouttière plombée interposée entre les sources radioactives et la mandibule diminue significativement le risque d'ORN.

- Pathologies et chirurgies dentaires

L'absence d'hygiène et un mauvais état bucco-dentaire (caries, atteintes parodontales...) sont également des facteurs favorisant le développement d'une ORN.

Les avulsions dentaires en territoire irradié, les procédures à l'origine d'une réduction du flux sanguin telles que l'usage des vasoconstricteurs ou encore le fait de démarrer la radiothérapie avant la fin de la cicatrisation alvéolaire représentent un risque élevé de déclenchement d'une ORN.

- Traitements associés à la radiothérapie

Les effets toxiques sont souvent augmentés, avec notamment un risque plus élevé d'ORN en cas d'association avec la chirurgie, la chimiothérapie ou la curiethérapie

- Statut nutritionnel

Une étude récente a montré que l'indice de masse corporelle (IMC) était corrélé au risque d'ORN. L'IMC était significativement plus élevé parmi les patients n'ayant pas développé d'ORN que parmi ceux qui en ont développé une. Une malnutrition pourrait donc favoriser le risque de survenue d'une ORN.

- Facteurs de risque de l'OCN^{81,83,86,87}

- Facteurs liés au type de molécule, à la voie et durée d'administration et à la pathologie traitée

Toutes les études montrent que les BPs dont la puissance et la biodisponibilité sont les plus élevées (aminobisphosphonates de 2ème et 3ème génération) sont plus fréquemment à l'origine d'OCN. Le zolédronate (Zometa®, Aclasta®) est systématiquement retrouvé comme étant la molécule la plus à risque de déclencher une OCN, suivi du pamidronate (Aredia®, Ostepam®), ces deux molécules étant très régulièrement utilisées en oncologie et délivrées par voie intra-veineuse.

Le risque d'OCN augmente de manière significative avec la durée de traitement et la dose cumulée. L'incidence de l'OCN augmente considérablement après 2 ans d'utilisation chez les patients recevant des BPs IV et après plus de trois années chez les patients sous BPs oraux. Le risque est multiplié par 2 au-delà de 2 ans et par 5 au-delà de 5 ans. Le délai d'apparition de l'OCN varie suivant la molécule: il apparaît dès les premiers mois de traitement avec les BPs IV alors que pour les BPs oraux, le délai d'apparition est plus long.

Le risque de développer une OCN est significativement plus élevé chez les patients atteints d'affections malignes traitées par BPs IV et le risque augmente avec la durée d'administration. Le risque d'OCN reste faible chez les patients atteints de pathologies osseuses bénignes traitées par BPs oraux.

- Facteurs systémiques associés

- Age avancé : l'âge moyen des patients concernés est presque systématiquement supérieur à 50 ans.

- Sexe féminin : bien que les résultats ne soient pas unanimes, l'OCN semble concerner davantage les femmes que les hommes en cancérologie. Contrairement à l'ORN qui concerne trois fois plus le genre masculin que le genre féminin.
- Race caucasienne
- Co-morbidités associées (diabète, obésité, maladie systémique inflammatoire, insuffisance rénale ou respiratoire, anémie...)
- Consommation tabac/alcool
- Traitements médicamenteux associés (chimiothérapie, corticothérapie, antiangiogéniques, BPs, radiothérapie)
- Facteurs de risque génétiques pour le myélome
 - Facteurs bucco-dentaires

Il s'agit de diverses procédures invasives intra-buccales ou de pathologies dentoparodontales, corrélées au déclenchement d'une OCN.

- Facteurs bucco-dentaires locaux

Une maladie parodontale avancée, des prothèses amovibles traumatisantes, des exostoses ou encore une mauvaise hygiène bucco-dentaire sont considérés comme facteurs aggravants d'une OCN. Le risque d'OCN est trois fois plus important chez les patients dentés que chez les patients édentés, en raison du risque accru en cas d'avulsions dentaires.

- Gestes chirurgicaux

Parmi les facteurs bucco-dentaires, un geste chirurgical invasif tel que l'avulsion dentaire, la chirurgie parodontale, la mise en place d'implants ou encore la chirurgie endodontique constitue un facteur de risque significatif d'OCN.

4.1.6. Aspect clinique^{78,79,85,88}

L'aspect clinique de l'ostéonécrose est très variable et la symptomatologie n'est pas très spécifique : elle peut être asymptomatique ou provoquer des douleurs importantes allant jusqu'à la perte de sensibilité généralement dans la région du nerf alvéolaire inférieur, selon l'étendue de la nécrose.

L'ONM peut être unifocale ou plurifocale et elle se situe plus fréquemment à la mandibule qu'au maxillaire, ceci s'explique par le mode de vascularisation de l'os mandibulaire qui présente une vascularisation terminale. La mandibule se trouve préférentiellement touchée au niveau de la partie postérieure des branches horizontales mandibulaires (corps et angle mandibulaire).

L'examen clinique endo-buccal objective une brèche muqueuse mettant à nu un os avasculaire et atone, souvent en rapport avec une ou plusieurs alvéoles dentaires déshabitées. L'os exposé est dur, rugueux et de couleur blanc-jaunâtre ou blanc-grisâtre. Cet os nécrotique est hyposensible, mais la présence d'un séquestre osseux en formation, plus ou moins mobile, est souvent responsable de douleurs. La gencive et les tissus mous périphériques sont inflammatoires. En cas de surinfection, une suppuration et une fistule muqueuse et/ou cutanée peuvent être observées. Enfin, des mobilités et des pertes dentaires spontanées ont également été observées.



Figure 25: Image 1 = ORN palatine ; Image 2 = OCN (Bps) ; Image 3 = OCN (Xgeva)⁸⁹

Des signes fonctionnels sont régulièrement décrits par les patients. Il s'agit de douleurs d'intensité variable, lancinantes, non systématiques. Une paresthésie ou une anesthésie du territoire concerné (notamment au niveau de la région labio-mentonnaire lorsque l'ONM se situe sur le trajet du nerf alvéolaire inférieur) peut également apparaître. Une halitose est très souvent retrouvée, et une cacosmie est souvent décrite par les patients en cas de localisation maxillaire avec répercussion sinusienne. D'autres signes comme un trismus, une dysgueusie, une otalgie réflexe, une odyndophagie ou encore une fracture mandibulaire peuvent être présents. Les signes généraux sont exceptionnels.

L'analyse histologique de l'os réséqué met en évidence un os nécrotique, régulièrement surinfecté par des bactéries orales opportunistes et des Candida. Une infection à Actinomyces est souvent retrouvée dans les ONM chroniques et réfractaires associées à une destruction osseuse étendue.

4.1.7. Aspect radiologique^{79,87,90,91}

Les signes radiologiques de l'ostéonécrose restent peu spécifiques. L'imagerie permet d'établir la gravité de l'atteinte, permet le dépistage des complications et participe à une meilleure prise en charge thérapeutique. Par contre, elle ne permet généralement pas le dépistage des formes précoces puisque les signes radiologiques sont souvent absents au stade initial de l'ostéonécrose.

- L'orthopantomogramme est l'examen radiologique conventionnel de référence. Il doit être réalisé en première intention. On observe sur ces images radiographiques un épaississement de la lamina dura, une ostéolyse, une sclérose diffuse, un os dense d'aspect « sucre mouillé », une déposition osseuse sous-périostée et une absence ou mauvaise cicatrisation d'un site d'avulsion. Il est possible de voir des séquestres osseux ou des fractures pathologiques.

- Le scanner, par sa vision tridimensionnelle, apporte une précision beaucoup plus fine que la radiographie panoramique. Il s'agit de l'examen de référence dans la prise en charge pré et post-opératoire d'un patient atteint d'une ONM. De nombreux signes sont repérables avec notamment les limites d'atteinte corticale et spongieuse, les fractures, les fistules et orostomes, les atteintes des tissus mous. La prescription d'un Cone Beam Computed Tomography (CBCT) (dentascanner ou accuitomo 3D) constitue une alternative intéressante du fait de l'irradiation minimale, de la résolution osseuse optimale et du caractère limité des artéfacts d'origine métallique. En l'absence de CBCT, un scanner sera demandé en coupes fines et fenêtres osseuses (ce qui dispense d'injection de produit de contraste).

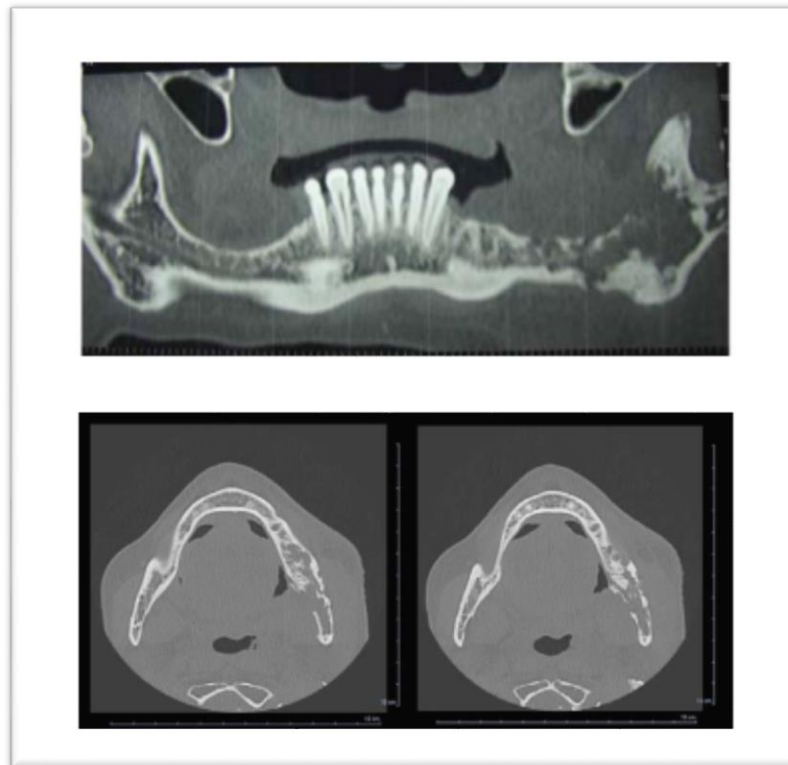


Figure 26: Images scanner d'une ORN étendue à l'angle mandibulaire gauche

- L'imagerie par résonance magnétique (IRM) n'apporte pas de renseignements supplémentaires par rapport au scanner et compte tenu de ces délais d'obtention et de son coût, l'IRM n'est pas prescrite dans le bilan de l'ONM en pratique courante.

- La scintigraphie osseuse est la technique la plus sensible pour dépister les lésions débutantes infracliniques. Cependant cette technique n'est pas spécifique, et tous les foyers inflammatoires entraînent un marquage positif quelle que soit leur origine.

Bien qu'en nets progrès, la radiographie panoramique ainsi que le scanner ont tout de même tendance à sous-estimer l'étendue des lésions. L'atteinte osseuse dans le cas d'une OCN est souvent beaucoup plus diffuse que dans le cas d'une ORN, cette dernière étant localisée à la zone irradiée

4.1.8. Diagnostic différentiel⁹²

Il est important de distinguer l'ONM d'autres affections susceptibles de retarder la cicatrisation des tissus.

Les diagnostics différentiels à évoquer sont les suivants :

- Les tumeurs osseuses primitives ou secondaires
- Les métastases osseuses
- L'ostéoradionécrose /ostéochimionécrose
- La gingivite ulcéro-nécrotique (GUN)
- L'ostéomyélite
- L'alvéolite
- Le traumatisme prothétique

4.2. LES MUCITES BUCCALES

Les cellules des muqueuses buccales se divisent rapidement et en permanence. Or les thérapies anti-néoplasiques agissent en détruisant toutes les cellules à division rapide, sans distinction entre cellules cancéreuses et cellules saines. De ce fait, ces traitements affectent non seulement les cellules malignes mais aussi les cellules saines ce qui conduit à des effets secondaires qui apparaissent sous forme de lésions buccales.

4.2.1. Définition et épidémiologie⁹³

Les mucites radio-induites se présentent généralement comme une inflammation douloureuse de la cavité buccale avec un érythème, puis des ulcérations irrégulières et de grande taille. Elles surviennent chez près de 80% des patients irradiés pour un cancer de la tête et du cou.

Elles apparaissent dans la bouche sur les muqueuses non kératinisées, avec extension œsophagienne possible. Une surinfection fongique est généralement associée.

Les premiers signes et symptômes surviennent généralement après utilisation d'une dose de 15 Gy, avec une ulcération des membranes après 30 Gy. Ces signes et symptômes cliniques persistent en général 3 à 4 semaines après l'arrêt de la radiothérapie.

La sévérité de la mucite buccale augmente généralement à chaque cycle de radiothérapie. Ceci peut s'expliquer par la cicatrisation partielle de la muqueuse buccale entre les cycles.

La radiothérapie possède une toxicité locale, directement sur la muqueuse. Dans les cancers de la tête et du cou, les mucites radio-induites sont très fréquentes, voire constantes lorsqu'elle est associée à une chimiothérapie, une forte proportion de cas se révélant sévères.

4.2.2. Signes cliniques⁹⁴

La mucite buccale radio-induite apparait plus tardivement, après une dose cumulative d'environ 15 Gy.

Les symptômes sont variables allant d'un Erythème généralisé à des lésions Superficielles pouvant couvrir toute la muqueuse orale, une franche ulcération ou une hémorragie.

Les zones les plus affectées sont celles recouvertes d'une muqueuse non kératinisée :

les lèvres, la muqueuse buccale, le palais mou, le plancher buccal et la face ventrale de la langue.



Figure 27: aspects cliniques des radiomucites.

4.2.3. Evaluation de la sévérité de la mucite buccale^{95,96}

Afin d'évaluer la sévérité de la mucite buccale, de nombreuses classifications, plus ou moins complexes, existent. Les plus utilisées en pratique clinique sont l'échelle OMS (Organisation Mondiale de la Santé) et l'échelle américaine NCICTC (National Cancer Institute - Common Terminology Criteria), validée aussi par le RTOG (RadioTherapy Oncology Group)

- Échelle OMS

Simple et facile à utiliser, cette échelle définit la gravité de la mucite selon 5 grades de gravité croissante (de 0 à 4), en fonction de l'aspect de la muqueuse buccale, de l'intensité de la douleur, et de la capacité fonctionnelle à s'alimenter par voie orale.

Tableau III: Classification des mucites selon l'OMS^{96,97}

Grade	Type de lésions	Intensité de la douleur
Grade 0	Pas de réaction muqueuse	Pas de douleur
Grade 1	Erythème de la muqueuse	Douleur minime (sensation désagréable)
Grade 2	Erythème, ulcères	Douleur modérée <i>Alimentation solide possible</i>
Grade 3	Ulcères	Douleur sévère <i>Seulement alimentation liquide possible</i>
Grade 4	Ulcères	Douleur intolérable <i>Alimentation per os impossible, alimentation entérale ou parentérale obligatoire</i> <i>Impossibilité de parler</i>

4.2.4. Facteurs de risque^{94,95,98}

- 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

Chez les patients traités par radiothérapie, le risque de développer une mucite est influencé par le type de radiothérapie, le volume irradié, la dose (par fraction et dose totale) ainsi que la durée (entre chaque fraction et durée totale du traitement).

- 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 ou acérées 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

- 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 $TNF\alpha$ est impliqué dans le risque de mucite chez les patients receveurs d'une greffe de CSH)

- les « comorbidités » : diabète, insuffisance rénale...

- la xérostomie induite par une radiothérapie cervico-faciale antérieure ou par certains médicaments

4.2.5. Conséquences de la mucite

- La douleur est le principal symptôme de la mucite buccale. Elle est souvent associée à une dysphagie et à une dysphonie. Ses symptômes sont source d'inconfort pour le patient, d'altération de la qualité de vie.⁹⁹
- Les difficultés pour manger et boire peuvent compromettre le statut nutritionnel du patient. Dans une étude récente, il a été observé que la mise en place d'une nutrition parentérale s'est avérée nécessaire chez 59% des patients recevant une autogreffe de CSH et souffrant d'une mucite sévère.¹⁰⁰
- L'altération de la muqueuse, qui sert normalement de barrière chimique limitant la pénétration des microorganismes dans l'épithélium, constitue une véritable porte d'entrée aux agents infectieux notamment chez les patients immunodéprimés.¹⁰¹

Les patients neutropéniques qui ont une mucite présentent 4 fois plus de risque de faire un sepsis comparé à un groupe de patients sans mucite

- Le développement d'une mucite sévère pourra justifier une modification du schéma thérapeutique.¹⁰²

4.3. HYPOSIALIE – ASIALIE ET XEROSTOMIE

4.3.1. Définitions¹⁰³

La xérostomie définit un état de sécheresse de la cavité buccale et des lèvres ressenti de façon subjective par le patient, traduisant une atteinte directe ou indirecte des glandes salivaires et se manifestant soit par une diminution du flux salivaire ou hyposialie, soit par une sécrétion salivaire nulle ou asialie.

La xérostomie se traduit par des lésions objectives au niveau des muqueuses buccales et des dents. La sécheresse buccale est gênante, voire invalidante, et peut motiver la consultation auprès du chirurgien-dentiste.

L'irradiation au niveau de la tête et du cou peut inclure totalement ou partiellement les glandes salivaires, les endommager, affecter leur fonctionnement et ainsi entraîner progressivement une réduction du flux salivaire engendrant une

xérostomie. Il faut savoir que les glandes parotides sont beaucoup plus sensibles que les glandes submandibulaires et sublinguales. La xérostomie est un effet tardif, peu réversible, qui se manifeste très précocement par une hyposialie et éventuellement après une période transitoire d'hypersalivation.

L'hyposialie commence à s'installer à la fin de la première semaine d'irradiation pour des doses reçues de 6 à 10 Gy. Elle augmente considérablement durant la deuxième semaine pour des doses reçues de 10 à 20 Gy, puis elle s'accroît jusqu'à la fin de la radiothérapie.

La réduction du flux salivaire secondaire à une irradiation est donc dose dépendant et est habituellement réversible. Cependant, des dommages irréversibles peuvent se produire

L'hyposialie demeure transitoire jusqu'à 50 grays. A partir de 60 grays, les glandes salivaires sont pratiquement détruites et on peut considérer que la xérostomie devient définitive

4.3.2. Facteurs de risques^{104,105}

L'hyposialie est fonction :

- de la *grandeur des champs* et des *doses* d'irradiation
- de *l'atteinte des glandes salivaires principales*.
- de *l'atteinte des glandes salivaires accessoires*
- de *l'état général* du patient. La xérostomie est majorée par l'âge, les antécédents médicaux (diabète...), par l'absorption de médicaments psychotropes. L'intoxication alcool-tabagique contribue à augmenter l'intensité et la durée de l'hyposialie
- d'une *chimiothérapie associée*.

4.3.3. Conséquences¹⁰⁶⁻¹¹⁰

Les répercussions des modifications salivaires, telles que la diminution de production des composants anti-microbiens (Immunoglobuline A, lysozyme, lactoferrine, peroxydase), la diminution de l'auto mécanique de plaque par rinçage, ainsi que la réduction du pH, auront des conséquences sur la composition microbienne de la flore. Ces nouvelles conditions environnementales entraîneront la prolifération de microorganismes cariogènes et parodontopathogènes. Le système de défense altéré conduit à un déséquilibre de la flore buccale par l'augmentation notamment de streptococcus mutans, lactobacillus, et candida. L'hyposialie prédispose donc aux :

-candidoses

-caries (d'autant plus accentuées que, la diminution de la quantité des minéraux salivaires, tels que le calcium et le phosphate, diminue le potentiel de reminéralisation)

- affections parodontales

L'hyposialie provoque une déshydratation de la muqueuse orale, qui, ainsi, se retrouve fragilisée par la perte de la couche salivaire protectrice. Des sensations douloureuses à type de brûlures (stomatodynies) sont fréquemment ressenties. De plus, cette déshydratation aggrave de façon notable la mucite provoquée par la radiothérapie, rendant les muqueuses encore plus sensibles et inflammées

La salive joue un rôle dans le goût, la phonation, la digestion initiale, ainsi que dans la mastication et la déglutition des aliments. Le manque d'humidification et de lubrification de la cavité buccale chez le patient irradié s'accompagne donc de troubles fonctionnels plus ou moins importants :

-Alteration du goût

-Dysphagie

-Difficultés d'élocution

La dernière conséquence de la xérostomie concerne la difficulté au port de prothèse dentaire. D'une part, le port de la prothèse amovible est douloureux à cause de la fragilité de la muqueuse desséchée, et d'autre part, elle est instable lors des mouvements fonctionnels. En effet le film salivaire favorise normalement l'adhésion de la prothèse sur les muqueuses. La xérostomie est ainsi une complication très mal supportée par la personne édentée car cela l'empêche d'avoir une mastication et une phonation optimale, fonctions normalement améliorées par la prothèse.

Le terme de xérostomie correspond à l'ensemble des signes et symptômes qui découlent de hyposialie : Cette complication est sans doute la plus importante de la radiothérapie externe car elle est impliquée dans l'apparition ou dans l'aggravation de nombreux effets secondaires précoces et tardifs, dégradant de façon marquée la qualité de vie du patient.

4.4. DYSGEUSIE¹¹¹

Les troubles du goût chez les patients atteints d'un cancer sont très fréquents puisque $\frac{3}{4}$ des patients seraient concernés. La perte de la perception de toutes les saveurs se produit rarement. En règle générale, la dépréciation du goût est plus altérée dans les saveurs acides et amères que dans les saveurs sucrées et salées.

4.4.1. Définition^{112,113}

Les troubles du goût autrement appelés dysgueusies peuvent être de nature quantitative et/ou qualitative, affecter l'ensemble des saveurs ou être sélectifs et peuvent s'exprimer selon diverses modalités.

- Parmi les troubles quantitatifs, on distingue :

- l'hypogueusie correspondant à une diminution partielle de la perception du goût.
- l'agueusie correspondant à l'abolition complète de toute perception gustative.

- Parmi les troubles qualitatifs, on distingue :

-l'aliagueusie correspondant à une distorsion de la perception du goût au moment des repas.

- la cacogueusie traduisant la perception désagréable d'une substance considérée comme agréable ou la présence d'un goût désagréable en l'absence de stimulus.
- la torquegueusie traduisant la perception anormale d'un goût métallique.
- l'hétérogeusie traduisant la perception d'une modalité gustative à la place d'une autre (exemple : une substance sucrée est perçue comme étant salée).
- la fantogueusie correspondant à une perception de goût sans objet, survenant à n'importe quel moment de la journée.

4.4.2. Etiopathogénies¹¹⁴

L'altération de la gustation est fréquente touchant les deux tiers des patients traités par radiothérapie. Elle se manifeste généralement précocement après une irradiation supérieure à 10 Gy et précède bien souvent la mucite post-radique. La sensation du goût semble décroître de façon exponentielle pour une dose cumulative de 30 Gy.

La perte du goût est habituellement transitoire. Le degré et le temps de récupération du goût dépendent de la dose d'irradiation reçue. En général, le goût réapparaît environ 1 an à 5 ans après la fin de l'irradiation. Il se produirait une adaptation de la production des médiateurs chimiques et une régénération de certains bourgeons gustatifs qui provoqueraient le retour de l'intensité gustative. Mais parfois, l'agueusie persiste plus longtemps et peut rester permanente. Les agueusies définitives seraient dues à une destruction totale des cellules sensorielles ou de l'innervation sensorielle gustative.

4.5. LA LIMITATION D'OUVERTURE BUCCALE OU TRISMUS

Le trismus est une complication fréquente des tumeurs de la tête et du cou et de leur traitement avec une prévalence de 5 à 38% 91. Elle est liée à l'atteinte du système musculoligamentaire des articulations temporo-mandibulaires (ATM).

4.5.1. Définition^{115,116}

Le trismus est la contraction constante et involontaire des muscles masticateurs (temporal, masséter, ptérygoïdien médial et ptérygoïdien latéral), qui diminue voire empêche l'ouverture de la bouche.

4.5.2. Etiopathogénies¹¹⁷

La radiothérapie de la tête et du cou peut entraîner une fibrose et une sclérose graduelle des muscles et/ou de la capsule articulaire provoquant une constriction permanente des mâchoires et donc une limitation de l'ouverture buccale (LOB).

4.5.3. Signes cliniques et facteurs de risque¹¹⁸

La prévalence du trismus chez les sujets irradiés est de l'ordre de 10 à 40%. Le trismus radio-induit peut commencer vers la fin de la radiothérapie, ou à tout moment au cours des 12 mois suivant la fin du traitement. Le plus souvent, le trismus tend à se développer lentement sur plusieurs semaines ou mois.

Le signe clinique le plus évident est la difficulté à ouvrir la bouche. Afin de l'objectiver et de suivre son évolution, il importe de mesurer l'espace inter-incisif. L'ouverture buccale normale est de 46 mm + ou – 7 mm. On parle de LOB ou trismus lorsque l'espace inter-incisif est inférieur ou égal à 35 mm. Un test simple est le «test des trois doigts ».

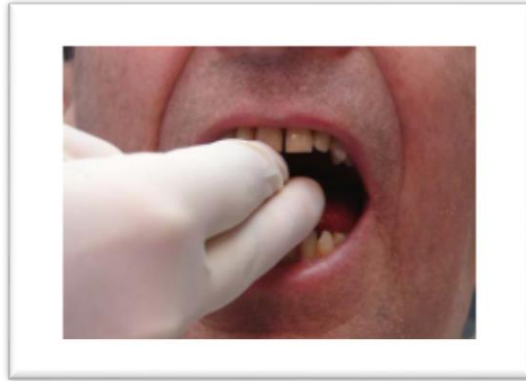


Figure 28 :Trismus à deux doigts⁸⁹

Les symptômes peuvent diminuer au fil du temps, même en l'absence de traitement. Toutefois, l'état est plus susceptible de s'aggraver si aucun traitement n'est mis en place.

La gravité du trismus varie en fonction des paramètres de la radiothérapie (champ d'irradiation, source de rayonnement, dose reçue), et de l'aptitude du patient à tolérer le traitement. Une constriction des mâchoires se présente lorsque les muscles masticateurs et/ou l'ATM sont compris dans le champ d'irradiation. Les tumeurs liées à ce type de rayonnement incluent les tumeurs du nasopharynx, de la base de langue, des glandes salivaires et les cancers du maxillaire ou de la mandibule. Une dose supérieure à 60 Gy est plus susceptible de causer un trismus. Les patients qui ont déjà été irradiés, et qui sont traités pour une récurrence, semblent être plus à risque de trismus que ceux qui reçoivent leur traitement pour la première fois. Les effets des rayons sont donc cumulatifs, même après de nombreuses années.

4.6. LES CARIES POST-RADIQUES¹¹⁵

Chez l'adulte, les caries sont principalement dues aux effets indirects des rayons sur les dents et non à l'action directe de ces rayons sur les dents.

Si le mécanisme d'action direct des rayons sur le tissu dentaire est encore assez méconnu, l'action indirecte des rayons est en revanche bien connue. L'effet indirect porte essentiellement sur l'hyposialie et les conditions buccales acides entraînant

une forte dissolution des tissus minéralisés dentaires, sans possibilité de reminéralisation.

- *Attaque acide d'origine bactérienne* favorisée par :

- un *déséquilibre de la flore buccale* : comme cela a précédemment été expliqué, les modifications salivaires quantitatives et qualitatives favorisent le développement de micro-organismes fortement cariogènes (notamment Streptocoques mutans et lactobacilles) dans la plaque dentaire. Il se produit alors une variation très importante du rapport existant entre la concentration de streptocoques mutans et de streptocoques sanguis : la concentration des streptocoques mutans de la plaque dentaire passant de 0.6% à 43.8%.

- des *conditions favorables à la prolifération bactérienne* : la perte de capacité de nettoyage mécanique salivaire, ainsi que la réduction de l'hygiène bucco-dentaire, entraînent une accumulation de plaque bactérienne.

- des *conditions favorisant l'activité des bactéries cariogènes* : les changements diététiques engendrés par la xérostomie, l'hypoguesie, la LOB ou encore la mucite, favorisent une alimentation plus riche en glucides. Les bactéries métabolisent ce sucre fermentescible pour produire des toxines acides, source de dissolution de l'émail. De plus, la réduction du pouvoir tampon salivaire empêche la neutralisation de ces acides.

- *Perte des minéraux salivaires* :

Chez un patient non irradié, une reminéralisation des surfaces dentaires est observée par la formation de nouveaux cristaux d'hydroxyapatites à partir du calcium et du phosphate présent dans la salive.

Malheureusement l'irradiation des glandes salivaires diminue la production de ces deux minéraux, empêchant ainsi le renouvellement des cristaux perdus lors de la dissolution de l'émail. L'altération définitive de la salivation sur les variations bactériennes, chimiques, immunologiques et diététiques semble donc être primordiale dans l'apparition de caries. La fréquence, la rapidité d'installation et la sévérité des caries sont directement proportionnelles à l'importance de l'hyposialie et à la diminution du contrôle de plaque.

Pour résumer, les effets indirects des rayons sont à l'origine de l'atteinte carieuse, et les effets directs sont responsables de l'incapacité de la pulpe à se défendre face à une agression infectieuse ou traumatique.

Formes cliniques des caries radio-induites

Les caries post-radiques se distinguent des caries banales par leur rapidité d'évolution, leur sévérité et leur extension.

Elles surviennent spontanément dans les 4 à 6 mois qui suivent la fin de la radiothérapie externe.

Cliniquement, dans la quasi-totalité des cas, les caries débutent au niveau du collet, se propagent en encerclant la dent et progressent vers l'intérieur pour laisser de larges pans d'émail non soutenus qui vont inévitablement se fracturer. Ceci donne un aspect caractéristique de « dent étranglée » avec des lésions en forme d'anneau et de couleur le plus souvent marron foncé siégeant à la jonction amélo-cémentaire. En quelques mois, une amputation coronaire par fracture cervicale, qui respecte la partie radiculaire de la dent, peut s'observer.

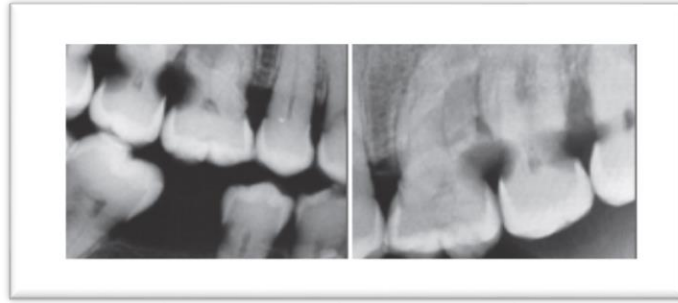
Voici quelques caractéristiques spécifiques accompagnant les caries radio-induites :

- *diminution voire absence de sensibilité* : n'importe quelle dent peut être concernée, qu'elle soit située ou non dans le champ d'irradiation, mais ce phénomène ne touche pas forcément toutes les dents. Les réponses aux infections et aux traumatismes sont donc altérées : en présence de caries volumineuses ou même lors d'une exposition pulpaire évidente, les sensations de douleur sont très atténuées. L'absence de symptomatologie algique peut faire passer inaperçue une dégénérescence pulpaire avec ses complications. A l'heure actuelle, la cause de cette altération de sensibilité est inconnue.
- *Coloration acquise (« dents d'ébène »)* : une coloration brunâtre ou noire des surfaces dentaires induite par des bactéries chromogènes peut accompagner les caries.

- *Erosion* : la perte des minéraux salivaires (calcium, phosphate, fluor) rend l'émail moins résistant et friable, il est ramolli par l'acidité. De plus, au microscope, les rayons semblent entraîner la formation de lacunes à la jonction émail-dentine. Ces deux phénomènes font que lors de chocs occlusaux, une perte de larges plages d'émail est observée. Ces lésions superficielles touchent toutes les faces (notamment vestibulaires et palatines) à l'exception des faces proximales. Les surfaces dentaires (bords incisifs, pointes cuspidiennes) à l'origine arrondies deviennent tranchantes.



Figure 29: Aspects caractéristiques des caries post-radicales photo 1 = caries cervicales « dents étranglées » 102 ; photo 2 = « dents d'ébène » ; photo 3 = lésions carieuses érosives



*Figure 30: Caries post-radiques cervicales avancées et généralisées photo 1 : bitewing ;
photo 2 : radiographie rétro-alvéolaire⁸⁹*

5. PRISE EN CHARGE DES CONSEQUENCES BUCCO-DENTAIRES DES TRAITEMENTS DE METASTASES OSSEUSES

5.1. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DES PATIENTS ATTEINTS D'UNE ONM AVEREE ^{79-81,87,119}

Le traitement a pour but d'éliminer l'éventuel douleur, de contrôler l'infection des tissus mous et durs, d'arrêter la progression de l'ONM et d'obtenir une cicatrisation muqueuse.

Les dernières recommandations internationales concernant l'OCN sont celles de l'AAOMS éditées en 2009 et basées sur l'opinion d'experts et sur les données de la littérature.

En France, l'agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (l'AFSSAPS) recommande une prise en charge similaire à celle de l'AAOMS avec quelques précisions.

Le patient atteint d'une ONM avérée doit être impérativement adressé à un service hospitalier de chirurgie maxillo-faciale, d'ORL ou d'odontologie. Il convient d'informer le médecin prescripteur de la complication du traitement. Dans l'attente de la prise en charge hospitalière, il est recommandé de :

- réaliser un bilan radiologique (orthopantomogramme) afin d'apprécier l'importance de la nécrose et la présence éventuelle d'un séquestre
- éviter tout geste chirurgical
- traiter médicalement la douleur
- informer et éduquer le patient à une hygiène bucco-dentaire stricte

Concernant les OCN et l'arrêt ou non du traitement médicamenteux en cours (BPs, denosumab, anti-angiogéniques), les données contradictoires ne permettent pas de formaliser des conclusions sur la marche à suivre. Toute modification ou arrêt temporaire de traitement doit être discuté avec le médecin prescripteur afin d'évaluer le rapport bénéfice/risque.

Différents traitements peuvent être proposés en fonction de la gravité de l'ONM.

5.1.1. Traitements conservateurs

- Indications

Les traitements conservateurs sont réservés aux ONM diagnostiquées précocement et d'étendue limitée (notamment pour les stades 0 à 2 des OCN).

- Traitements conservateurs

- hygiène bucco-dentaire

- rinçages buccaux pluriquotidiens à l'aide d'un antiseptique (chlorhexidine) + irrigation de l'os exposé avec du peroxyde d'hydrogène (eau oxygénée)

- antibiothérapie à large spectre au long cours (amoxicilline, amoxicilline/acide clavulanique ou clindamycine, avec ou sans métronidazole), jusqu'à cicatrisation complète de la muqueuse. Un prélèvement local peut être effectué afin d'identifier les germes responsables et de valider le choix de l'antibiothérapie.

- antalgiques si nécessaire

Cette approche permettrait une guérison dans la majorité des cas.

5.1.2. Chirurgie

Les mesures conservatrices précédentes peuvent être suppléées par une chirurgie plus ou moins invasive.

Le but de la chirurgie est d'obtenir une fermeture muqueuse pérenne et donc un isolement de l'os par rapport à la cavité buccale, évitant ainsi les surinfections secondaires.

La prise en charge chirurgicale sera différente selon qu'il s'agisse d'une ORN ou d'une OCN. En effet, dans le cas d'une OCN, l'atteinte osseuse est souvent très mal délimitée et beaucoup plus diffuse que dans le cas d'une ORN localisée à la zone irradiée.

5.1.2.1. Chirurgie localisée

- Indications :

La chirurgie localisée doit être réservée si possible au stade 3 de la classification de l'AAOMS ou pour des séquestres osseux bien délimités. Elle doit être réalisée à minima, lorsque l'os nécrotique entraîne une irritation locale de la muqueuse empêchant sa cicatrisation ou lorsqu'il existe des foyers infectieux dentaires symptomatiques pouvant entraîner une extension de l'ONM.

- Protocole :

Cette chirurgie localisée à minima dite de propreté consiste à :

- régulariser les bords osseux traumatisant les tissus mous = débridement superficiel et curetage osseux à minima ;
- éliminer, si nécessaire, les séquestres osseux mobiles sans lever de lambeau mucopériosté et sans exposer davantage l'os sain = séquestrectomie.

Lorsque ces thérapeutiques (approche conservatrice et débridement superficiel localisé échouent, ou à un stade plus avancé d'ostéonécrose, on peut avoir recours à une chirurgie localisée plus invasive. Elle consiste à réséquer l'os nécrosé en milieu chirurgical spécialisé :

- débridement chirurgical avec ostéotomie (séquestrectomie)
- régularisation de tous les bords osseux
- puis fermeture primaire de la plaie, sans tension.

Contrairement à l'ORN pour laquelle il est habituellement possible de réaliser un curetage de l'os nécrotique jusqu'à atteindre un os normalement vascularisé, les limites de l'OCN proprement dite sont mal définies en raison de l'hypovascularisation de l'os environnant. Le recours à un curetage osseux à minima est donc justifié en cas d'OCN. Par ailleurs, une lampe à fluorescence permettrait de préciser ces limites et pourrait guider la chirurgie d'exérèse.

5.1.2.2. Chirurgie radicale

- Indications :

Pour un petit nombre de patients, quand les autres approches ont échoué, en présence d'importants segments d'os nécrosé, de fistules cutanées, d'orostome ou en présence d'une fracture pathologique, une chirurgie plus radicale peut être proposée.

- Protocole :

Elle consiste en une mandibulectomie ou maxillectomie partielle suivie d'une reconstruction par lambeau osseux microvascularisé (fibula) ou lambeau tissulaire régional.

Elle concerne le plus souvent la mandibule, avec l'ensemble des conséquences fonctionnelles, esthétiques et psychosociales qui en découlent.

Dans le cas d'une OCN, l'Afssaps déconseille fortement le recours aux chirurgies reconstructrices de type transplants osseux vascularisés libres après une résection interruptrice mandibulaire.

5.1.3. Traitements adjuvants ^{79,87}

Plusieurs études se sont penchées sur des traitements adjuvants afin de tenter d'améliorer la prise en charge et la guérison des patients atteints d'ostéonécrose. Notamment le laser qui a montré une amélioration clinique significative, mais aussi l'utilisation du PRF (Platelet Rich Fibrin). Le recours à l'ozonothérapie ou/et l'oxygénothérapie hyperbare (OHB) a été également rapporté dans d'autres études et montre des résultats satisfaisants mais controversés. Des études complémentaires contrôlées avec un suivi à long terme sont nécessaires pour confirmer ces résultats préliminaires. Dans le cadre de la radiothérapie, l'utilisation de Tocophérol et de Pentoxifylline constitue une perspective médicamenteuse intéressante qui a déjà montré son efficacité.

Les traitements dont nous disposons actuellement, qu'ils soient conservateurs ou qu'ils privilégient une attitude interventionniste plus invasive, ne donnent globalement pas de résultats probants, l'OCN continuant à évoluer la plupart du temps. Cela explique sans doute au moins partiellement l'absence de consensus des auteurs quant aux modalités de prise en charge des OCN. Concernant l'ORN, la prise en charge est mieux codifiée et les traitements curatifs permettent le plus souvent d'éradiquer la pathologie. Néanmoins la meilleure prise en charge des ONM reste basée sur la prévention.

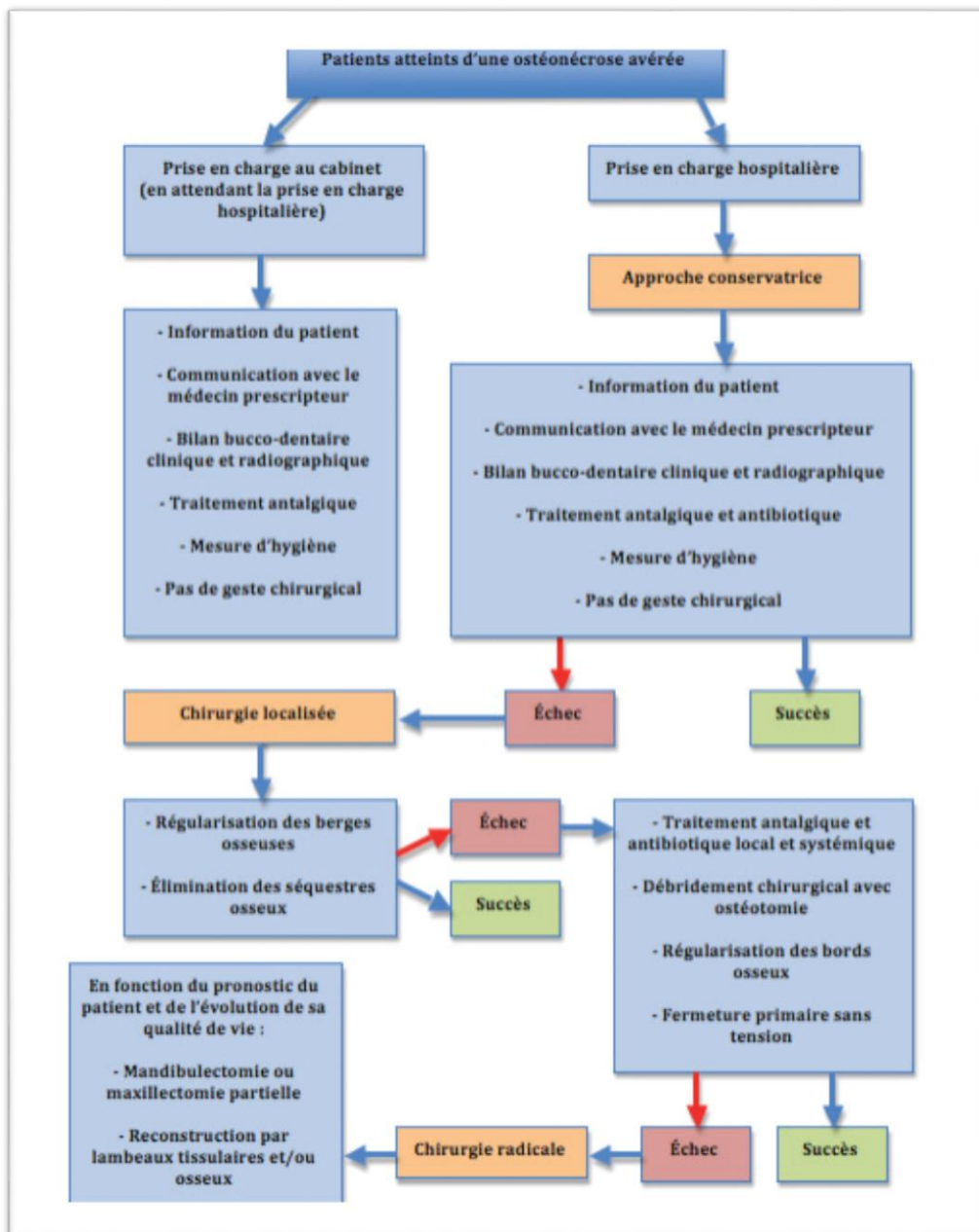


Figure 31: Prise en charge d'un patient atteint d'une ONM avérée¹²⁰

5.2. PRISE EN CHARGE DES MUCITES BUCCALES^{95,96,121-123}

La prise en charge de la mucite a fait l'objet de nombreuses publications témoignant de l'importance du sujet. Pour autant, aucun consensus ne se dégage à ce jour et les pratiques restent hétérogènes. De nombreuses substances actives ont été testées selon des méthodologies plus ou moins rigoureuses avec des résultats le plus souvent peu probants.

5.2.1. Traitements préventifs

D'une manière générale, la prévention des mucites repose essentiellement sur une bonne hygiène orale avec pour objectifs thérapeutiques : un contrôle de la flore bactérienne dans la bouche, une réduction des symptômes tels que douleurs et saignements, la prévention des infections des tissus, pouvant avoir de graves conséquences ainsi qu'une réduction des complications dentaires, notamment caries et gingivites.

Hygiène bucco-dentaire :

Mise en état bucco-dentaire pré-thérapeutique : il est important d'évaluer l'état bucco-dentaire du patient avant l'instauration des traitements cytotoxiques afin de prévenir et/ou d'éliminer les sources infectieuses potentielles, de supprimer tous facteurs locaux irritants (prothèses ou soins débordants, port des prothèses amovibles uniquement lors des repas...)

Programme d'hygiène bucco-dentaire instauré, nécessitant une bonne éducation du patient :

- brossage minutieux des dents à l'aide d'une brosse à dents souple et d'un dentifrice non abrasif.
- nettoyage interdentaire avec fil dentaire et/ou brossettes

-bains de bouche préventifs : aucune étude ne privilégie un bain de bouche par rapport à un autre mais le bicarbonate de sodium à 14/1 000 est souvent préféré. Certains laboratoires pharmaceutiques ont développés des bains de bouche spécifiques contre les mucites comme Caphosol® ou encore Evomucy® Les bains de bouche alcoolisés sont à proscrire. La chlorhexidine, elle, n'est pas recommandée. Les bains de bouche itératifs avec antiseptiques ou antifongiques sont à éviter en l'absence d'indications spécifiques.

Règles d'hygiène alimentaire établies afin de limiter l'inconfort et les douleurs provoquées par les ulcérations : pas d'alcool, ni de tabac, ni d'aliments très chauds, secs, durs, épicés ou acides

Laser à faible puissance He-Ne

Cette technique constitue un traitement préventif des lésions permettant de réduire la sévérité et l'incidence des mucites, chez des patients traités par radiothérapie et/ou chimiothérapie hautes doses.

Le laser basse fréquence, comme le laser Hélium/Néon a une action antalgique, antiinflammatoire et accélératrice de la cicatrisation via une action directe sur le système mitochondrial, par diminution de la production de radicaux libres induits par les traitements anti-cancéreux et par activation de la transformation des fibroblastes en myofibroblastes.

Aucune toxicité précoce ou tardive n'a été rapportée à ce jour et l'acceptation du traitement par le patient est excellente. C'est une technique simple et atraumatique mais contraignante et chronophage, limitée à un nombre restreint de patient du fait de la nécessité d'opérateurs spécialistes et d'un équipement coûteux.

Facteurs de croissance

La palifermine (Kepivance®) est un analogue recombinant du facteur de croissance humain des kératinocytes qui stimule la prolifération et la différenciation des cellules épithéliales. Elle est utilisée pour réduire l'incidence, la sévérité et la durée de la mucite buccale chez des patients atteints d'une hémopathie maligne et traités par une chimiothérapie et/ou une radiothérapie intensive avant une autogreffe de cellules souches.

Les antiseptiques préventifs ne sont pas recommandés de même qu'il n'est pas recommandé d'utiliser un traitement anti-infectieux systématique préventif, que ce soit un traitement anti-bactérien, anti-fongique ou anti-viral.

5.2.2. Traitements curatifs

Lorsqu'il existe une surinfection locale manifeste, la mise en place d'un traitement par des antibiotiques, anti-fongiques ou anti-viraux est indiscutable.

- Antiseptiques locaux

Il est recommandé de faire pratiquer des bains de bouche au bicarbonate de sodium 1,4% ou chlorure de sodium 0,9%, 4 à 6 fois par jour.

- Traitement anti-fongique

Il est théoriquement instauré après identification de l'agent opportuniste après un prélèvement par un simple écouvillonnage.

➤ Les traitements topiques, à privilégier, sont :

Miconazole :

- Loramyc® : un comprimé bucco-gingival muco-adhésif, une fois par jour, le matin après le brossage des dents.

- Daktarin® gel buccal 2% : une application 4 fois par jour.

La durée habituelle du traitement est de 7 à 15 jours.

Amphotéricine B (Fungizone®) : suspension buvable utilisée sous forme de bains de bouche, 3 à 4 fois par jour. Le bain de bouche peut être avalé car la candidose n'est pas strictement limitée à la sphère oro-pharyngée. La durée du traitement est habituellement de 2 à 3 semaines, même si les symptômes ont disparu.

➤ Les traitements systémiques sont :

Fluconazole (Triflucan®) en suspension buvable ou en gélules.

Itraconazole (Sporanox®) par voie systémique.

- **Traitement anti-viral**
L'apparition de vésicules regroupées en bouquet reste particulièrement évocatrice d'une infection virale. La mise en route d'un traitement anti-viral peut être décidée sur la base de la clinique lorsqu'elle reste très évocatrice ou dans les tableaux majeurs de mucite (dès le grade 3 chez un patient d'hématologie).
- **Corticothérapie**
Les corticoïdes ne peuvent pas être utilisés à titre systématique mais peuvent être prescrits devant un état inflammatoire important pour éviter une interruption des thérapeutiques anti-néoplasiques.
- **Application topique de vitamine E (Tocophérol) : efficace pour les lésions déjà établies mais ne permet pas de prévenir l'apparition de nouvelles lésions.**

5.2.3. Prise en charge de la douleur^{94,96}

La mucite buccale entraîne souvent une douleur intense, ainsi qu'une incapacité à s'alimenter et à boire. Il est important de soulager et contrôler ces symptômes par un traitement antalgique local voire général.

Traitement local à l'aide de :

✓gels à base d'anesthésiques, comme la Xylocaïne visqueuse® (Chlorhydrate anhydre

de lidocaïne) ou le Dynexan® (Chlorhydrate de lidocaïne). Ils sont appliqués localement plusieurs fois par jour sur les ulcérations muqueuses. Attention, ils sont contre-indiqués en cas d'allergie à la lidocaïne.

✓morphine en topique

✓agents de revêtement protectants (Gelclair®, Orabase®) : Gelclair® est un gel buccal concentré, sans alcool et sans anesthésique, contenant du maltodextrin et du sodium hyaluronidase. En formant un film bioadhésif à la surface des muqueuses affectées, il crée une barrière physique permettant de soulager la douleur et de protéger contre les irritations engendrées par la nourriture, les boissons et même la salive 44. A ce jour, il n'existe pas encore d'essai contrôlé ayant prouvé l'efficacité du

Gelclair®.

- Traitement général : les mucites de grades 1 et 2 répondent en général correctement aux antalgiques opioïdes faibles (palier 2), comme la Codéine ou le Tramadol. Dès l'apparition du grade 3, seuls les morphiniques (palier 3) sont efficaces.

Les AINS (anti-inflammatoires non stéroïdiens) sont contre-indiqués surtout lors de la présence d'une thrombocytopénie.

5.2.4. Prise en charge nutritionnelle⁹⁶

L'inappétence et la chute pondérale sont l'une des conséquences des mucites. Il est indispensable que le patient ait un suivi hebdomadaire par une diététicienne, en per et postthérapeutique. Dans les mucites modérées, une alimentation mixée, associée à une supplémentation calorique est suffisante. Mais lorsque la mucite s'aggrave la prise d'aliments par les voies naturelles devient impossible, il faut donc avoir recours à la mise en place d'une sonde naso-gastrique. Parfois, lorsqu'une mucite sévère est prévue, une gastrostomie est mise en place avant le début du traitement.

5.3. PRISE EN CHARGE DE L'HYPOSALIE – ASIALIE ET XEROSTOMIE^{124,125}

Lorsque la xérostomie est définitive et en l'absence de potentiel sécréteur, il n'existe aucun traitement curatif. Le traitement est alors purement symptomatique : il a pour but de soulager les patients et joue un rôle de soutien psychologique.

Le traitement s'orientera vers des *stimulateurs de salive* en cas de *persistance d'une sécrétion* partielle. Si les glandes salivaires ne produisent *plus de salive*, le traitement se fera par *substitut salivaire*. Rien n'empêche pour le confort du patient de *coupler plusieurs produits*.

5.4. PRISE EN CHARGE DES DYSGUEUSIES¹²⁵⁻¹²⁷

Peu de thérapeutiques ont montré un réel bénéfice dans la prise en charge des dysgueusies.

Dans le cas de la radiothérapie, la *prévention* reste essentielle : *placement des tissus sains et des organes à risque en dehors des champs d'irradiation et/ou protection* par des moyens spécifiques. L'utilisation prophylactique d'*amifostine* est d'un intérêt limité dans la prévention des dysgueusies. Le bénéfice d'une *supplémentation en zinc* a été montré chez des patients sains souffrant de dysgueusies idiopathiques mais son efficacité clinique n'a pas été prouvée chez les patients dysgueusiques atteints d'un cancer. Son utilisation est tout de même suggérée par plusieurs études visant à améliorer la perception du goût dans les formes chroniques sévères et à atténuer les effets néfastes de la dysgueusie. Le zinc est probablement plus bénéfique dans l'accélération de l'amélioration du goût dans la période post-radiothérapie que dans la préservation du goût pendant la radiothérapie. D'autres alternatives de traitement, tels que les *suppléments de vitamine D*, sont à l'étude.

5.5. PRISE EN CHARGE DU TRISMUS¹¹⁸

Le trismus est une pathologie souvent négligée. Quelque fois, les patients supposent que la constriction de la mâchoire est « normal », ou que cela se résoudra seul. Mais la LOB, une fois qu'elle se développe, est très difficile à traiter. C'est pourquoi, il est primordial d'axer sa prise en charge sur la prévention et les traitements précoces.

5.5.1. Prévention

Dès que la radiothérapie commence, les patients devraient réaliser des exercices à domicile pour maintenir une bonne mobilité mandibulaire et une ouverture maximale de la bouche.



Figure 32: Exercices de mobilité mandibulaire¹¹⁸

5.5.2. Traitement

Une intervention précoce réduit les risques de complications, et est plus facile pour le patient à tolérer, et augmente la vitesse de récupération.

Au fil des ans, il y a eu un large éventail d'appareils qui ont tenté de traiter les limitations d'ouverture de la mâchoire. Le traitement le plus couramment utilisé semble être l'abaisse-langue. Mais aucune étude ne montre une amélioration significative de l'ouverture buccale avec l'abaisse-langue.

Une mobilisation passive, réalisée plusieurs fois par jour, a montré une meilleure efficacité par rapport aux étirements statiques. Elle permet notamment une réduction significative de l'inflammation et de la douleur.

Le mouvement passif se produit lorsqu'une force externe est appliquée et provoque un déplacement de l'articulation en l'absence d'activité des muscles péri-articulaires. La plupart des patients continueront d'avoir besoin de mobiliser et de s'étirer au moins une fois par jour pour le reste de leur vie.

Chez les patients dont le trismus s'est développé, le programme d'exercice devrait être intensifié et, si nécessaire, combiné avec une kinésithérapie pour retrouver la distance interarcade perdue

5.6. LES CARIES POST-RADIQUES¹¹⁵

Prévention des caries post-radiques

Le meilleur moyen de maintenir une denture saine serait de prévenir l'hyposialie, mais il n'est pas toujours possible d'éviter l'irradiation des glandes salivaires. L'apparition des caries peut, tout de même, être prévenue grâce à la mise en place de mesures spécifiques.

- Prévention par le chirurgien-dentiste

- Consultation pré-radiothérapie : détartrage, réalisation des gouttières de fluoroprofylaxie, remise en état bucco-dentaire

- Consultation de contrôle régulière (tous les 3 à 6 mois) : contrôle du port des gouttières, examen dentaire complet pour déceler toute carie débutante, détartrage, séances de fluoroprofylaxie par application de vernis fluoré.

- Prévention par le patient

- Élimination complète de la plaque dentaire par un brossage régulier et utilisation de bains de bouche.

- Fluoroprofylaxie par les gouttières.

- Traitement symptomatique de l'hyposialie/xérostomie

- Encadrement diététique : nourriture plus équilibrée (moins de sucre, évitant le grignotage).

PARTIE PRATIQUE :

1. INTRODUCTION :

Les protocoles thérapeutiques des malades cancéreux ayant des métastases osseuses contiennent des molécules qui aident à ralentir la résorption osseuse et à prévenir ses complications comme l'hypercalcémie, les douleurs osseuses et les fractures des os. Ce sont les anti résorptifs osseux représentés par les Bisphosphonates et le Dénosumab. Cependant, l'état bucco-dentaire des malades ainsi que leur hygiène bucco-dentaire peuvent conduire à contre indiquer ce genre de médicaments afin de prévenir l'installation des ONM.

A notre connaissance, aucune étude n'a été réalisée auparavant sur la population algérienne afin d'évaluer l'état bucco-dentaire chez les malades présentant des métastases osseuses.

A travers cette études ; nous avons évalué l'état de la cavité buccale chez les patients présentant des métastases osseuses.

2. OBJECTIFS DE L'ETUDE :

2.1. Objectif principal :

Décrire l'état bucco-dentaire chez les malades présentant des métastases osseuses.

2.2. Objectifs secondaires :

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

3. MATERIELS ET METHODES :

3.1. Cadre de l'étude :

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

3.2. Type de l'étude :

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

3.3. Durée de l'étude :

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

3.4. Lieu de l'étude :

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

3.5. Population de l'étude :

3.5.1. Les critères d'inclusion :

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

3.5.2. Les critères d'exclusion :

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

4. DEROULEMENT PRATIQUE DE L'ETUDE :

4.1. Eligibilité des sujets :

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

4.2. Matériels utilisés :

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



Figure 33: Gants en latex



Figure 34: Abaisse-langue en bois

5.RECUEIL ET ANALYSE D'INFORMATIONS :

L'outil choisi pour réaliser l'enquête est un questionnaire préalablement préparé dit par administration indirecte, c'est-à-dire que l'enquêteur pose des questions et remplit lui-même le questionnaire à partir des réponses fournies par le patient.

Pour chaque patient, nous avons préparé un questionnaire dont des informations personnelles ont été portées et parvenus à partir des dossiers médicaux fournis par le service d'oncologie ; concernant les états civils des malades, les antécédents médicaux, les traitements subis, les radiographies effectués, l'histoire de leurs maladies ainsi que d'autres informations sur leurs maladies cancéreuses et des métastases osseuses que présentent les malades.

Ainsi, des informations sur l'état bucco-dentaire des patients ont été enregistrées à partir d'un examen clinique minutieux exo et endo buccal à l'aide des abaisses langue et d'une torche de smartphone pour bien visualiser la cavité buccale. Nous les avons interrogés aussi sur les antécédents pathologiques, médicaux et de port de prothèses.

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

6.RESULTATS :

6.1 Caractéristiques générales de la population d'étude :

Population d'étude et le sexe

Tableau IV : Répartition des patients selon le sexe

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

Nous avons inclus dans l'étude 115 patients atteints de métastases osseuses, parmi eux :

- 53,9% sont des femmes.
- 46,1% sont des hommes.

Population d'étude et âge :

Tableau V : Caractéristiques de l'âge des patients

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

- La moyenne d'âge générale a été estimée de 60 ans avec un écart type de 12,9 ans.

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

Tableau VI : Répartition des patients selon les tranches d'âge

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

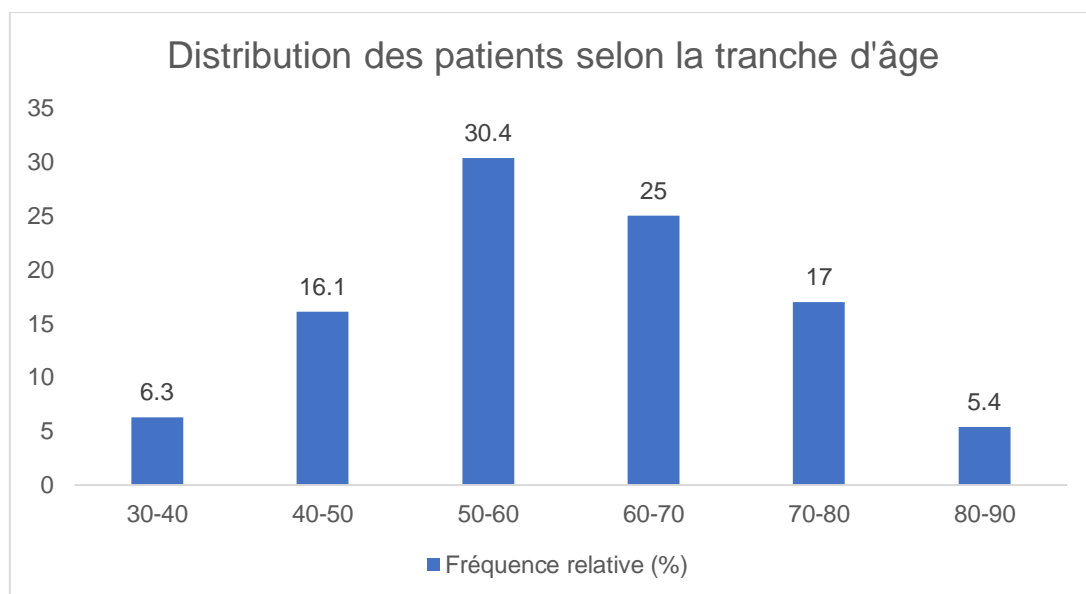


Figure 35 : Représentation graphique de la distribution des patients selon la tranche d'âge

Parmi les patients, nous avons :

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

Situation familiale :

Tableau VII : répartition selon la situation familiale

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

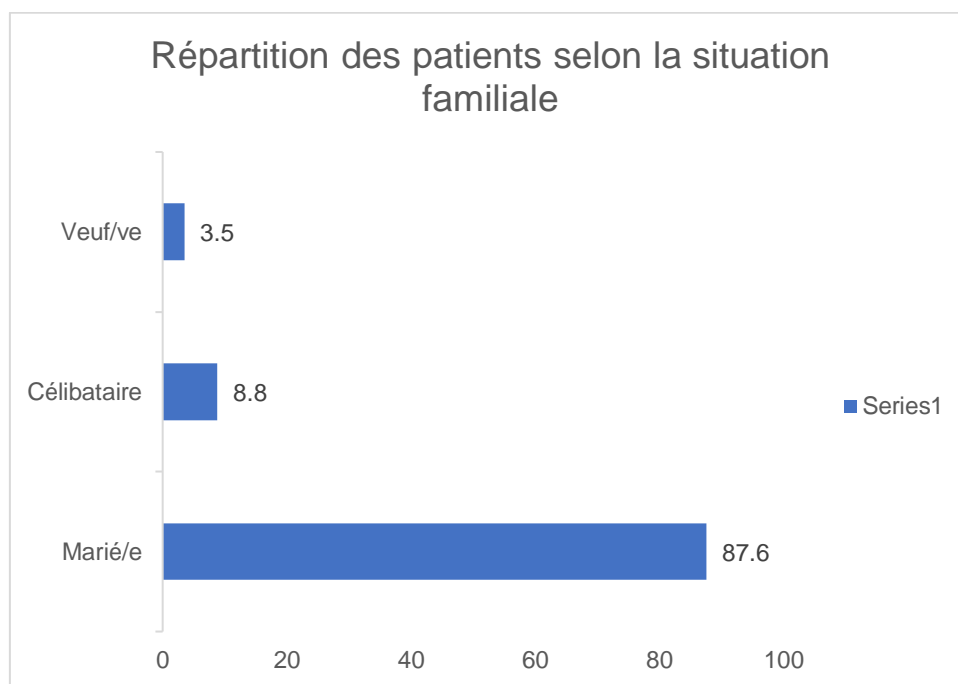


Figure 36: Représentation graphique de la répartition des patients selon la situation familiale

Parmi les patients, nous avons :

- 87,6% des patients marié/e.
- 8,8% des patients célibataires.
- 3,5% des patients veuf/ve.

Statuts de performance ECOG

Tableau VIII : Répartition des patients selon l'échelle de statuts de performance ECOG

Score	Effectif (n)	Pourcentage
0	8	7
1	38	33
2	31	27
3	25	21.7
4	13	11.3
Total	115	100

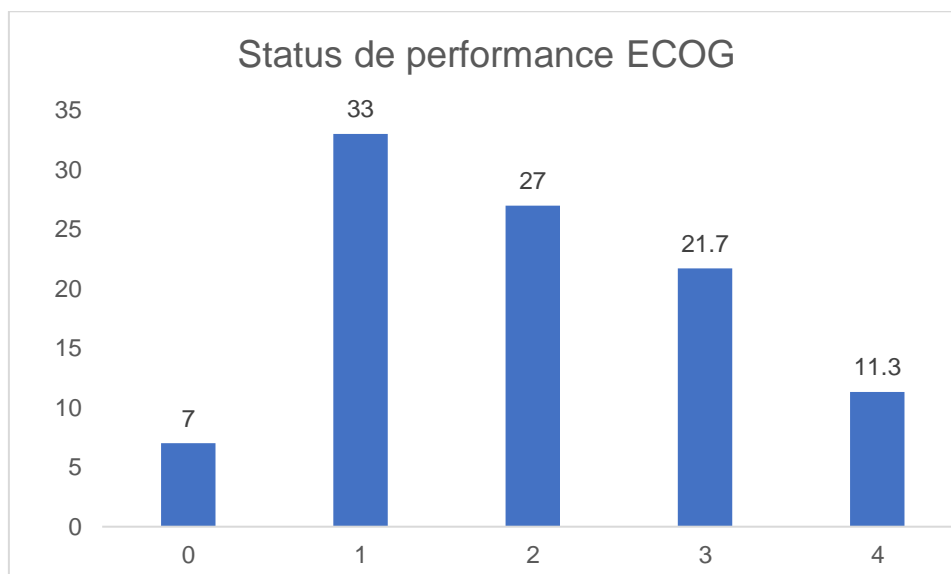


Figure 37: Représentation graphique du status de performance ECOG

Parmi les patients :

- 7% avaient un score de status de performance de 0.
- 33% avaient un score de status de performance de 1.
- 27% avaient un score de status de performance de 2
- 21.5% avaient un score de status de performance de 3
- 11.3% avaient un score de status de performance de 4

Consommation de tabac :

Tableau IX : répartition des patients selon la consommation de tabac

Consommation de tabac	Effectif (n)	Pourcentage
non	109	94.8
oui	6	5.2
Total	115	100

Parmi les patients, nous avons :

- 94,8% de non-fumeurs.
- 5,2% des patients fumeurs.

6.2 Caractéristiques des cancers et des métastases osseuses :

Localisation primaire du cancer :

Tableau X : répartition des patients selon la localisation primaire du cancer

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

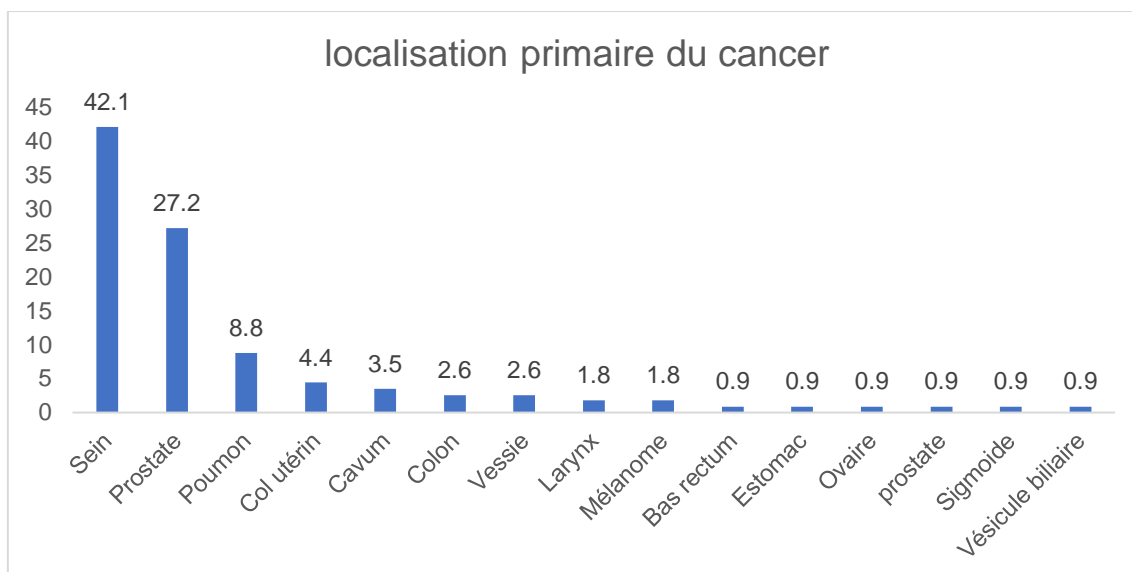


Figure 38: représentation graphique de la répartition des patients selon la localisation primaire du cancer

Parmi les patients, nous avons :

- 42,1% atteint de cancer de sein.
- 27,2% atteint de cancer de prostate.
- 8,8% atteint de cancer de col utérin.

Localisation secondaire :

Tableau XI: répartition des patients selon la localisation secondaire du tumeur

Localisation secondaire	Effectif (n)	%
Os	115	100
Foie	34	20.7
Poumons	17	14.7
Ganglions profonds	15	12.9
Cerveau	4	3.4
Surrénal	4	3.4
Plèvre	1	0.9
Controlatéral	1	0.9
Rectum	1	0.9
Sein	1	0.9
Prostate	1	0.9
Iliaque	1	0.9
Ovaires	1	0.9

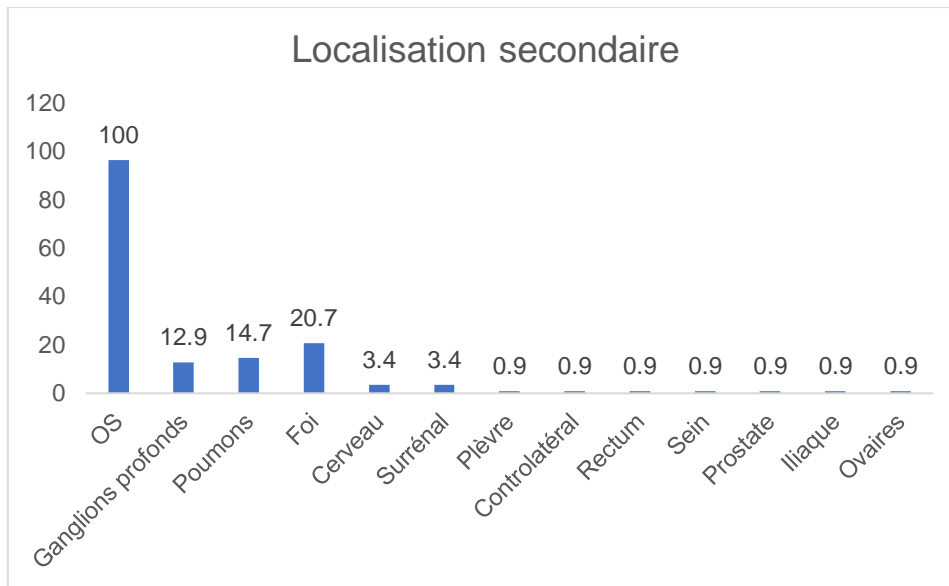


Figure 39: représentation graphique de la répartition des patients selon les localisations secondaires du cancer

Parmi les patients, nous avons :

- 20,7% des sujets présentant une localisation secondaire au niveau du foie.
- 14,7% des sujets présentant une localisation secondaire au niveau des poumons.
- 12,9% des sujets présentant une localisation secondaire au niveau des ganglions profonds.

Métastases osseuses :

Tableau XII: répartition des patients selon la localisation des métastases osseuses

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

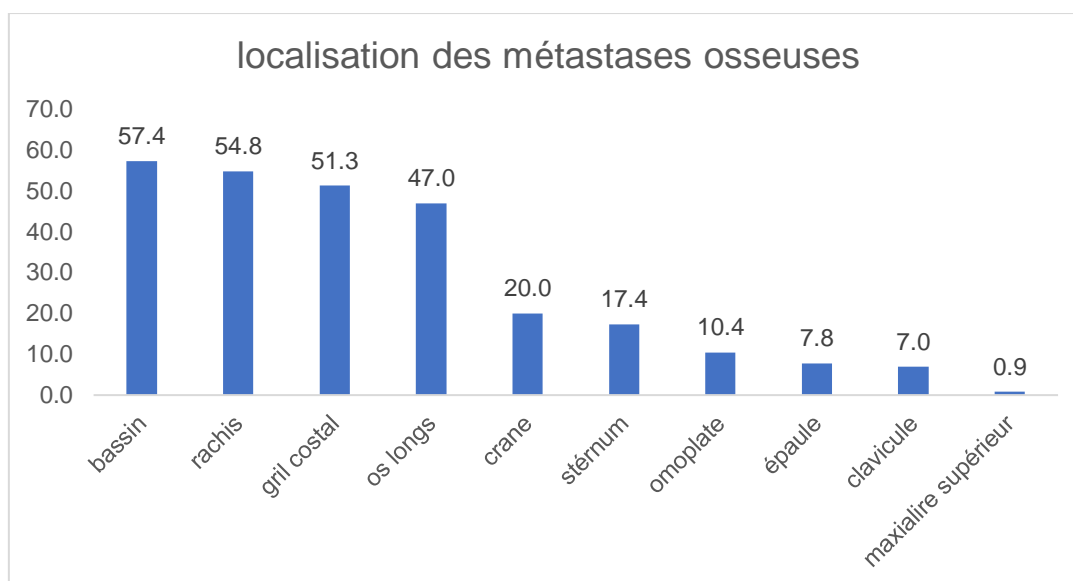


Figure 40: représentation graphique de la répartition des patients selon la localisation des métastases osseuses

Parmi les patients, nous avons :

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

Anti-résorptifs :

Tableau XIII: répartition des patients selon le traitement anti-resorptifs

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

Parmi les patients, nous avons :

- 64,2% des sujets sont traités par zolédronate exclusivement.
- 27,4 % des sujets sont traités par denosumab exclusivement.
- 08,4% des sujets sont traités par déonosumab en association avec les zolédronates.

Tableau XIV : répartition des patients selon le nombre de cycles d'antirésorbtifs

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

- Le nombre moyen de cycles des traitements anti-résorbtifs est de 12.33 avec un écart type de 13.51

Radiothérapie :

Tableau XV : répartition des patients selon le traitement par radiothérapie

	<i>Effectif (n)</i>	<i>Fréquence relative (%)</i>
non	61	56
oui	48	44
Total	109	100

Parmi les patients :

- Seuls 44% ont été traité par radiothérapie

6.3 Caractéristiques bucco-dentaires de patients :

Examen exo buccal :

Tableau XVI : répartition des patients selon l'examen exo buccal

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

- Parmi les patients :
 - 80.7% présentaient une symétrie faciale
 - 3.5% présentaient des adénopathies au niveau cervical alors que 96.5% n'en présentaient aucune.
 - 19.5% présentaient des craquements ou crépitements au niveau de l'ATM et seulement 8.9% des douleurs à cet endroit.
 - 84.1% présentaient une amplitude d'ouverture physiologique.
 - 96.6% présentaient un aspect des téguments normal, 1.7% avaient des ecchymoses ou plaies.
 - 70.7% présentaient des lèvres sèches et 29.3% des lèvres saines.

Habitudes de brossage :

Tableau XVII : répartition des patients selon les habitudes de brossage

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

Adjuvant	BDB	1	1.5
	Dentifrice	3	4.5
	BDB		
	Dentifrice	1	1.5
	Fil dentaire		
	Dentifrice	61	92.4
Total	66	100	

- Parmi les patients
 - 36.8% ont affirmé se brosser les dents au moins une fois par semaine.
 - 25.5% ont affirmé se brosser les dents une fois par jour
 - 22.6% ont affirmé ne jamais se brosser les dents
 - 9.4% ont affirmé se brosser les dents deux fois par jour
 - 3.8% ont affirmé se brosser les dents au moins une fois par mois
 - 1.9% ont affirmé se brosser les dents trois fois par jour

- Parmi les patients ayant affirmé se brosser les dents :
 - 72% ont affirmé utiliser une brosse à dent moyenne
 - 20.7% ont affirmé utiliser une brosse à dent souple
 - 7.3% ont affirmé utiliser une brosse à dent dure
 - 98.8% ont affirmé utiliser une brosse à dent manuelle et 1.8% une brosse à dent électrique
 - 92% ont affirmé utiliser du dentifrice seul, 4.5% du dentifrice associé à un bain de bouche, 1.5% du dentifrice et du fil dentaire et 1.5% du bains de bouche seulement.

Remise de l'état buccal :

Tableau XVIII : répartition des patients selon la remise de l'état buccal

remise en état buccal effectuée	Effectif (n)	Fréquence relative (%)
Non	62	58.5
Oui	44	41.5
Total	106	100

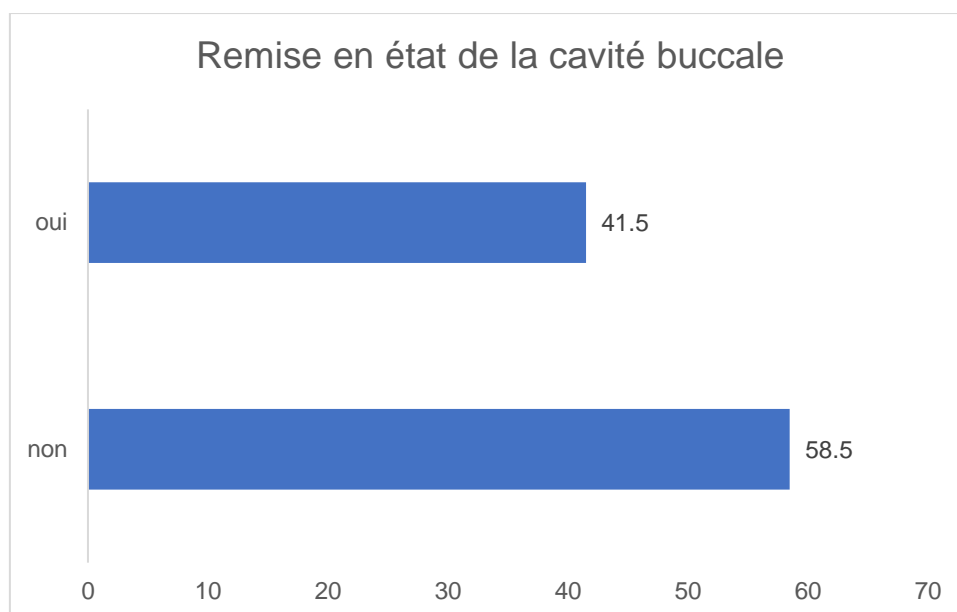


Figure 41: représentation graphique de la répartition des patients selon la remise de l'état buccal

Parmi les patients, nous avons :

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

Indice CAO :

Tableau XIX : répartition des patients selon l'indice CAO

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

- L'indice CAO moyen est de 21.7 avec un écart type de 9,8.
- Parmi les patients 34.5% étaient édentés totalement (CAO=32).

Hygiène bucco-dentaire :

Tableau XX : répartition des patients selon l'hygiène buccodentaire

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

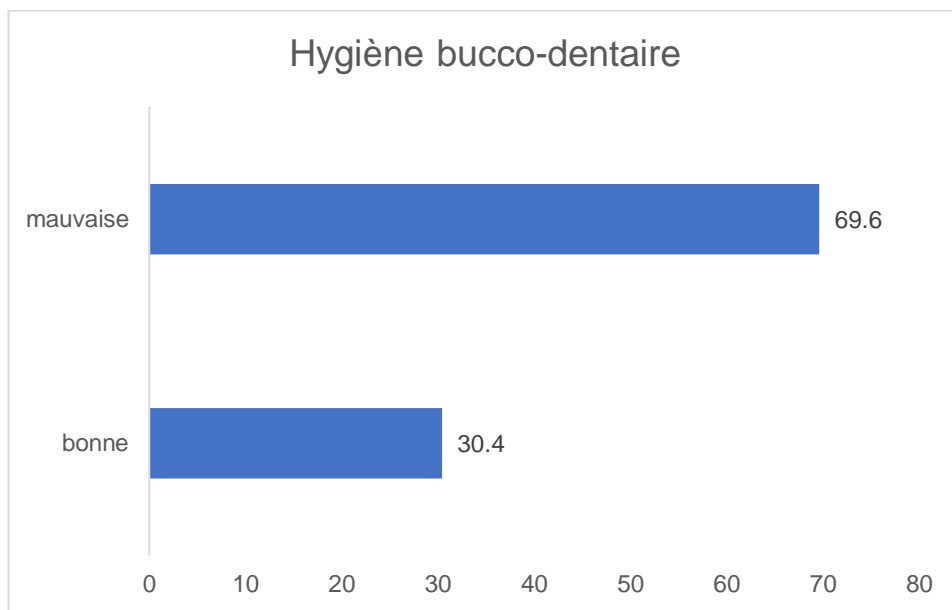


Figure 42 Représentation graphique des patients selon l'hygiène buccodentaire

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

- **Mobilité : classification d'ARPA**

Tableau XXI : répartition des patients selon la classification de mobilité dentaire d'ARPA

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

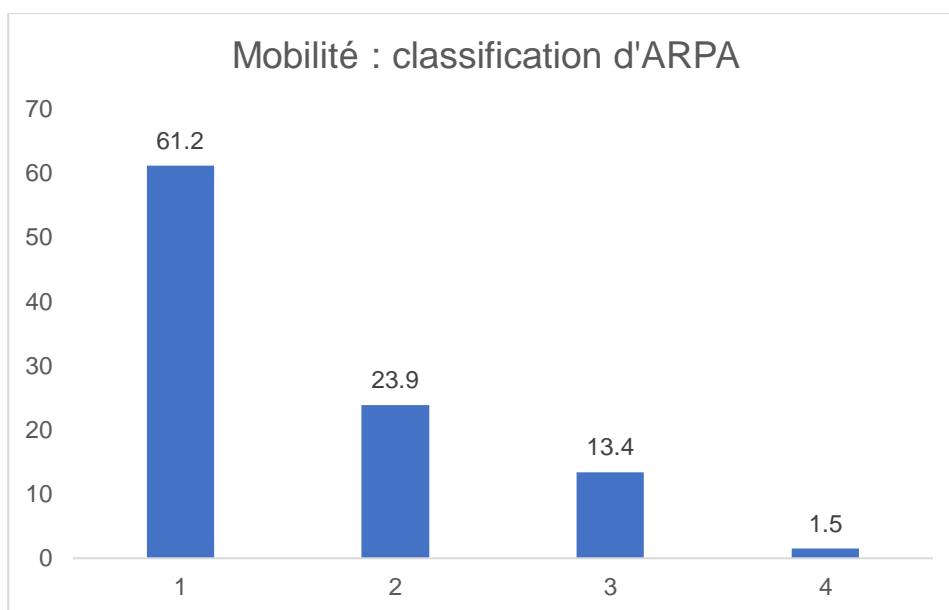


Figure 43: représentation graphique de la répartition des patients selon la classification D'ARPA

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

Indice de plaque (PI Silness et Loe 1964) :

Tableau XXII : répartition des patients selon l'indice de plaque

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

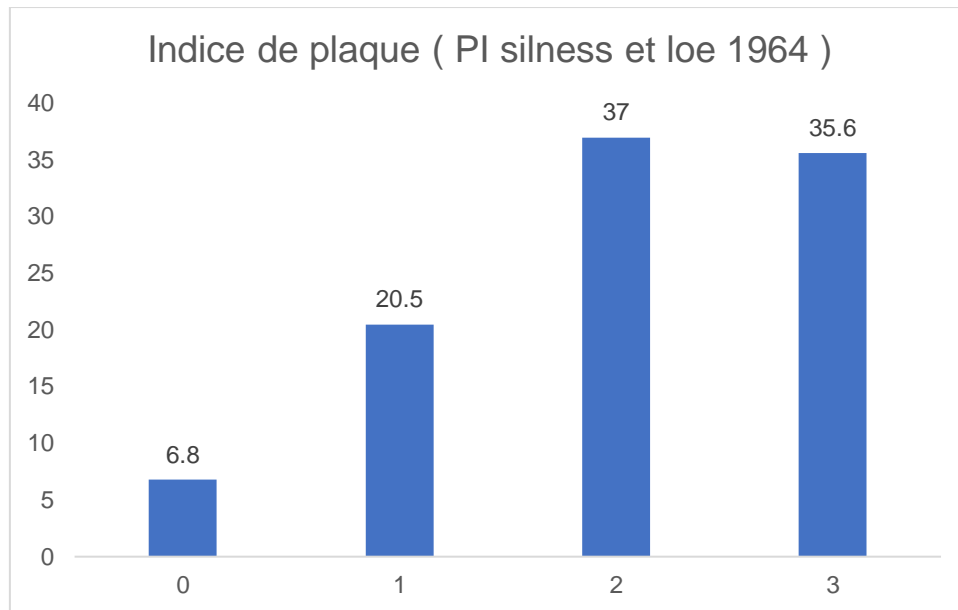


Figure 44: représentation graphique de la répartition des patients selon la l'indice de plaque

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

Muqueuses :

Tableau XXIII : répartition des patients selon la muqueuse

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

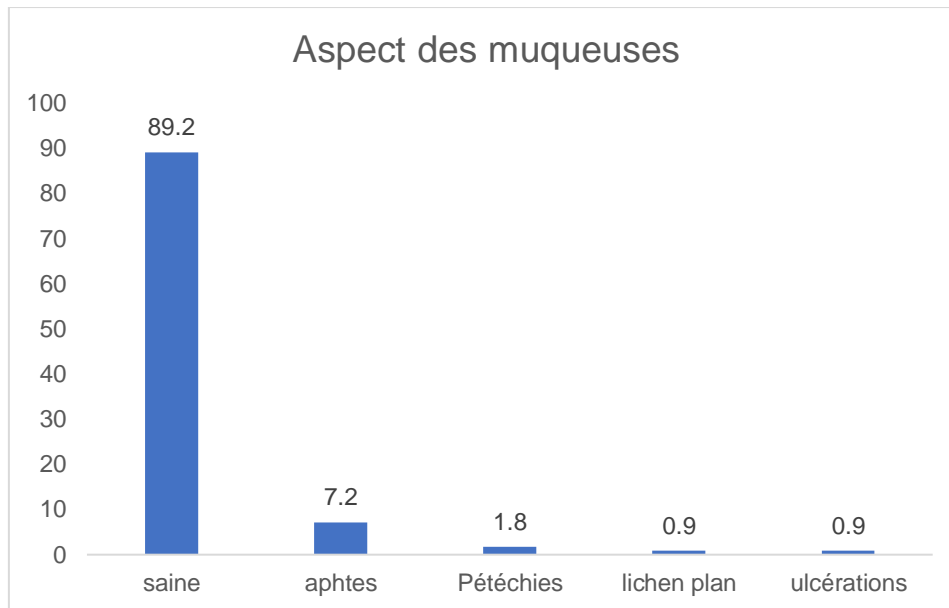


Figure 45: représentation graphique de la répartition des patients selon l'aspect des muqueuses

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

Gencives :

Tableau XXIV : répartition des patients selon la gencive

Gencive	Effectif (n)	Fréquence relative (%)
Saine	66	57.4
Parodontite	22	19.1
Gingivite	17	14.8
Récession	12	10.4

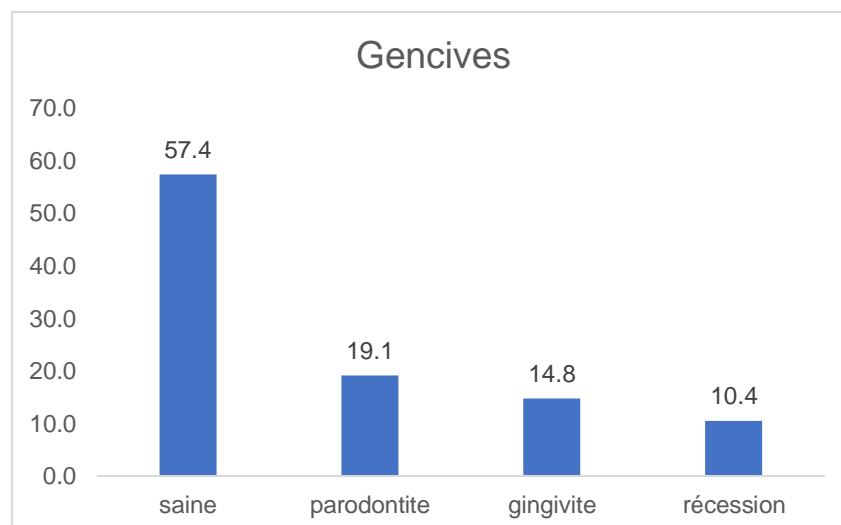


Figure 46: représentation graphique de la répartition des patients selon la gencive

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

Langue :

Tableau XXV : répartition des patients l'aspect de la langue

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

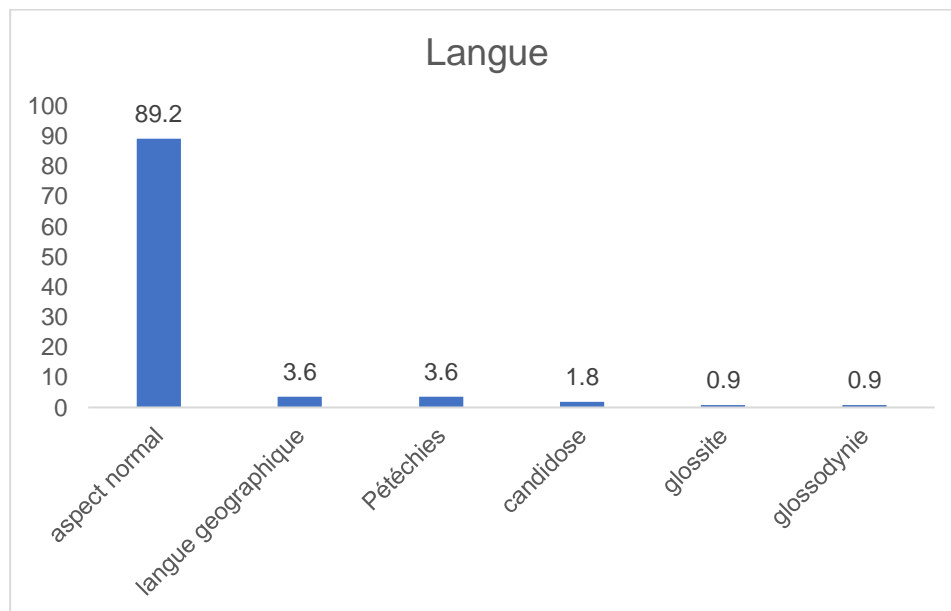


Figure 47: représentation graphique de la répartition des patients selon l'aspect de la langue

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

6.4 Résultats de la qualité de vie :

1. QLQ C30

Tableau XXVI : répartition des patients selon les score du questionnaire QLQ-C30

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

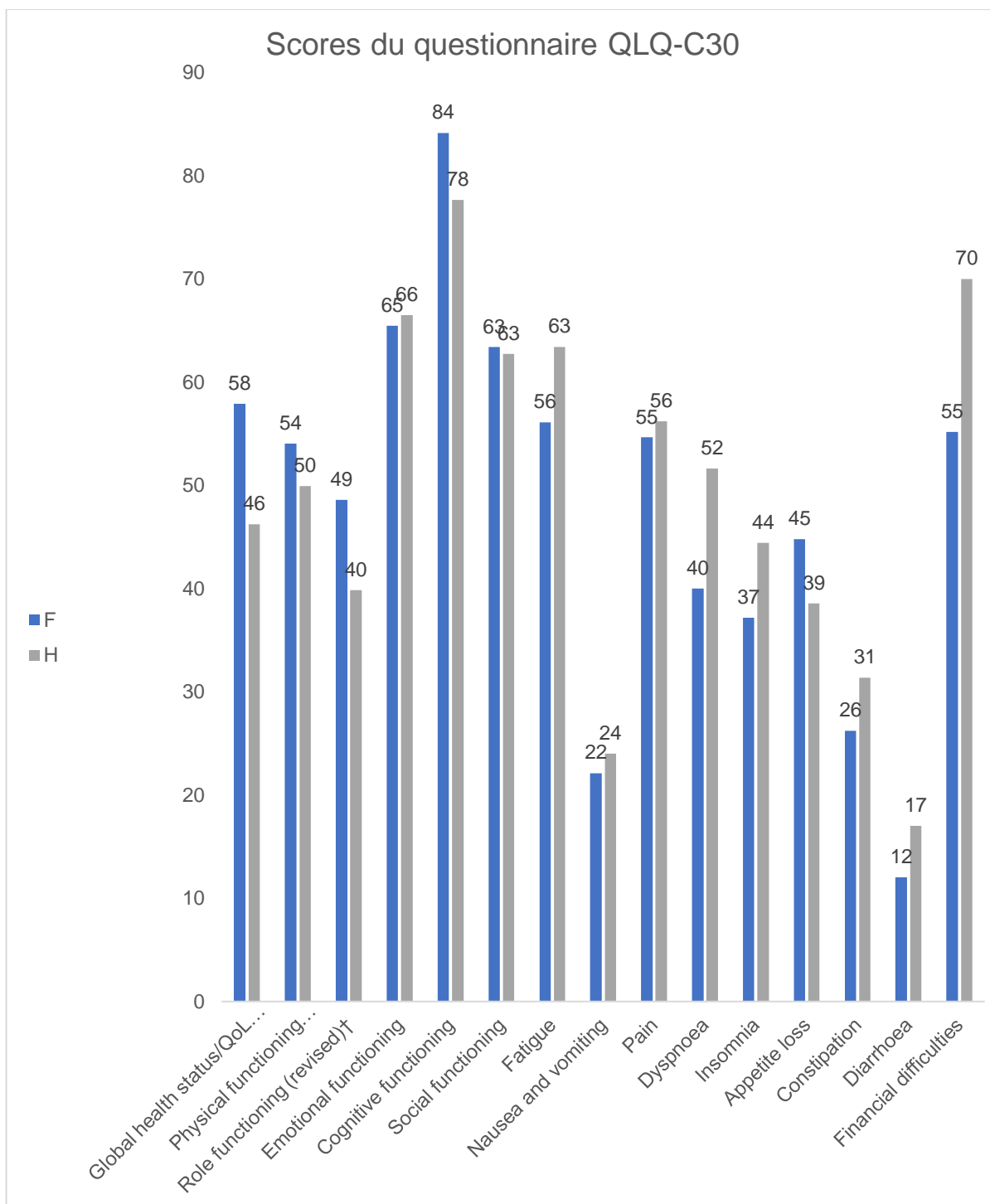


Figure 48: représentation graphique de la répartition des patients selon les scores du questionnaire QLQ-C30

État de santé global

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

Échelles fonctionnelles

- Le score moyen de fonctionnement physique est de 52.19.
- Le score moyen de Fonctionnement du rôle est de 44.559.
- Le score moyen de Fonctionnement émotionnel est de 65.89.
- Le score moyen de Fonctionnement cognitif est de 81.23.
- Le score moyen de Fonctionnement social est de 63.10.

Échelles de symptômes

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

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

2. BM 22

Tableau XXVII : répartition des patients selon les score du questionnaire BM22

Sexe	F			H			Total			Différence Femme Homme
	Moyenn e	Ecar t type	Médian e	Moyenn e	Ecar t type	Médian e	Moyenn e	Ecar t type	Médian e	Moyenne
Site douloureux	40.22	22.93	40	42.67	24.43	40	41.33	23.55	40	-2.44
Caractéristiq ue de douleur	30.27	19.5	22.22	37.04	22.61	33.33	33.33	21.14	33.33	-6.77
Interférence fonctionnel	53.18	27.1	54.17	48.12	23.16	50	50.83	25.36	50	5.06
Aspect psycho-social	71.86	19.45	72.22	65.14	14.45	61.11	68.8	17.6	66.67	6.72

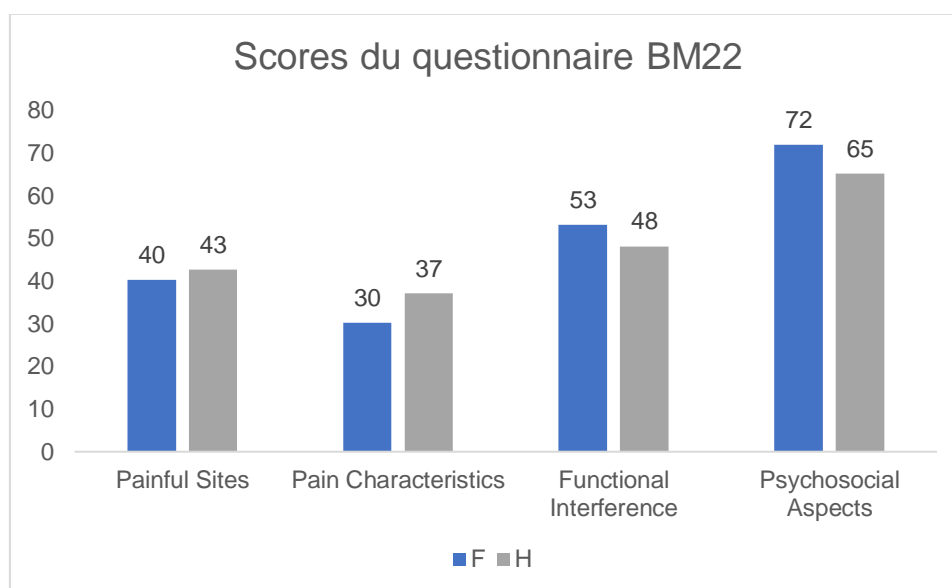


Figure 49: représentation graphique de la répartition des patients selon les scores du questionnaire BM22

Échelles de symptômes

- Le score moyen de sites douloureux est de 41.33
- Le score moyen de caractéristiques de la douleur est de 33.33

Échelles fonctionnelles

- Le score moyen d'interférence fonctionnelle est de 50.83
- Le score moyen de aspects psychosociaux est de 68.8

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

3. OH 15

Tableau XXVIII : répartition des patients selon les score du questionnaire OH15

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

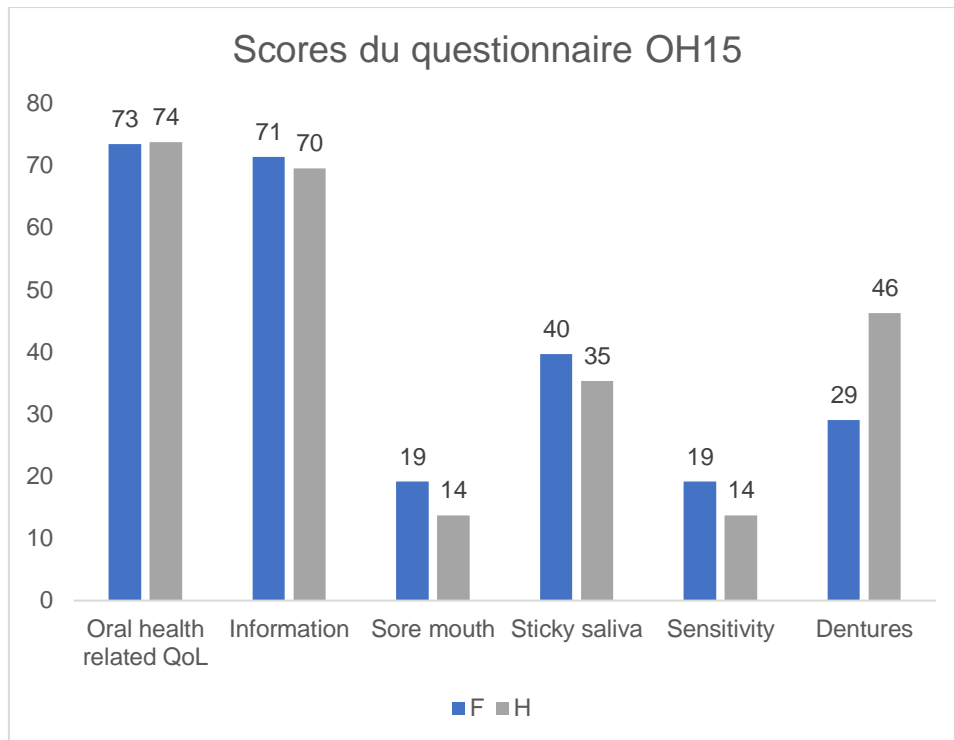


Figure 50: représentation graphique de la : répartition des patients selon les scores du questionnaire OH15

Échelles fonctionnelles

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

Échelles de symptômes

- Le score moyen de douleurs buccales est de 16.67
- Le score moyen de salive collante est de 37.65
- Le score moyen de sensibilité est de 16.67
- Le score moyen de prothèses dentaires est de 35.37

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

7.DISCUSSION :

Nous avons mené une étude transversale pour décrire l'état bucco-dentaire et la qualité de vie chez les personnes ayant des métastases osseuses. Un échantillon de 115 patients a été inclus sur une période de 3 mois au niveau du service d'oncologie médicale du CAC Blida et à la clinique dentaire Ahmed Zabana (CHU Blida).

Dans cette étude, l'objectif a consisté principalement à décrire l'état bucco-dentaire chez patients présentant des métastases osseuses et secondairement leurs qualités de vie.

Comparaison avec d'autres études :

La population d'étude était à prédominance féminine avec 54% des cas et un âge moyen de 53 ans, cela s'explique par la fréquence élevée des tumeurs féminin (surtout au niveau du sein 42%). On a aussi trouvé que la moyenne des maladies parodontales (parodontite, gingivite et récession) et de l'indice de CAO de notre étude était presque similaire à celle de l'étude qui faite par Rogério Jardim Caldas sur l'état de santé bucco-dentaire chez les patients cancéreux sous traitement par bisphosphonates¹²⁸ (maladies parodontales =42,6% et M de CAO=21,7), ça peut être lié à la mauvaise hygiène de 69,6% de notre échantillon.

D'autre coté, nous avons pu comparer nos résultats concernant la qualité de vie des patients avec les résultats d'une étude internationale prospective établissant des différences minimales d'importance clinique dans les tests EORTC QLQ-BM22 et QLQ-C30 chez les patients atteints de cancer et présentant des métastases osseuses, qui a été faite par Ling Zeng et ses compagnons¹²⁹. Nous avons trouvé :

Qlq C30 :

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

- Le fonctionnement social est meilleur, soit de 63,09 ; ce qui n'a pas été cohérent avec nos résultats (52,7). Cette différence a été justifiée par la structure familiale et sociale de la population locale par rapport aux populations occidentales, ainsi que les valeurs religieuses dans la prise en charge des pathologies incurables.

- La douleur a présenté un indice meilleur, soit 55.35, par rapport à celle trouvée dans l'étude internationale qui est de 65.6 en raison probablement d'une meilleure prise en charge des douleurs par la disponibilité de traitements plus récents.
- Dyspnée : nous avons trouvé une moyenne de 45,35 pire que celle trouvée dans l'étude internationale, soit 25,8. Ceci peut s'expliquer par l'incidence des cancers bronchiques et des localisations secondaires pulmonaires dans notre série.
- Problèmes financiers : nous avons trouvé une moyenne de 61,86 pire que celle trouvée dans l'étude internationale qui est de 29.4, en raison de la faible couverture des patients par la sécurité sociale et le coût élevés des explorations biologiques et radiologiques souvent non disponible ou avec un accès restreint au niveau du secteurs publique (marqueurs tumoraux, scintigraphie osseuses, imagerie par résonance magnétique, scanner, ...etc.).

Qlq BM 22 :

Nos résultats sont presque similaires avec les résultats de l'étude *Ling Zeng* et ses compagnons sauf pour :

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

Ainsi, nous avons pu comparer nos résultats concernant QLQ OH15, avec les résultats trouvés par Sara de Cassia Tornier et ses compagnons à leur étude, sur la qualité de vie des patients cancéreux avec ou sans ostéonécrose de mâchoire liée aux médicaments ¹²⁹. Nous avons trouvé :

Qlq OH 15 :

Nos résultats semblent concorder avec les résultats trouvés dans l'étude de *Sara De Cassia* et ses compagnons sauf pour :

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

Les Points forts de l'étude :

- Nous avons pu répondre à l'objectif principal du travail, en décrivant l'état buccodentaire des 115 patients inclus dans l'étude, et à l'objectif secondaire

par la présentation des résultats de l'évaluation de la qualité de vie des patients.

- Il s'agit de la première étude de ce type à être menée dans la population locale.
- Taille de l'échantillon : 115 sujets ont été inclus dans cette étude et qui sont tous atteints de métastases osseuses
- Notre étude a été réalisée en collaboration avec deux services hospitalo-universitaires : le service de chirurgie dentaire du CHU de Blida, le service d'oncologie du CAC de Blida.
- Notre travail a été réalisé sous la supervision de deux enseignants chercheurs de deux spécialités différentes. (Pathologie bucco-dentaire, oncologie médicale).

Les points faibles de l'étude :

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

8.CONCLUSION

Notre étude a été menée sur l'état bucco-dentaire et la qualité de vie chez les personnes ayant des métastases osseuses. Elle consiste à un questionnaire qui a été conduit au niveau du service d'oncologie médicale du CAC Blida et à la clinique dentaire Ahmed Zabana (CHU Blida). Il est a signalé qu'elle est la première étude qui a été réalisée chez la population locale du fait qu'on n'a pas trouvé des recherches similaires en Algérie.

La présente étude nous a permis de tirer quelques résultats à savoir :

- Généralement, l'état bucco-dentaire est stable chez les patients atteint de cette maladie ;
- La qualité de vie chez les personnes atteintes des métastases osseuses oscille dans certains cas entre meilleur et pire comparativement à certaines recherches internationales ; dont nous pouvons ressortir quelques remarques :
- Tous nos résultats concordent avec les résultats des études internationales ; sauf quelques paramètres à savoir : Meilleur fonctionnement social, moins de douleurs, plus de dyspnée, plus de problèmes financiers, meilleurs aspects psychosociaux et moins d'information.

Ces résultats sont dû généralement aux différences existantes entre les populations locales occidentales (valeurs religieuses, couverture des patients par la sécurité sociale, le coût des explorations biologiques et radiologiques qui est élevés chez la

population locale). En plus le manque de d'information qui est dû à des problèmes de communication entre les équipes soignantes et les patients.

Cette étude constitue une contribution à une évaluation préliminaire de la relation entre l'état bucco-dentaire et la présence de métastases osseuses ainsi que la qualité de vie chez les personnes atteintes par cette maladie. Comme perspectives, il est recommandé de compléter cette évaluation en utilisant des moyens de diagnostics plus puissants (Ex. : étude histologique et radiographie ...etc.).

Annexes

Annexe 1 : Indice de Karnofsky

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

Annexe 2 : ECOG performance status

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

Annexe 3 : EORTC QLQ-C30

FRENCH (EUROPE)



EORTC QLQ-C30 (version 3)

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

Merci de préciser :

Vos initiales :

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

Date de naissance (jour/mois/année) :

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

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

31

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

	Pas du tout	Un peu	Assez	Beaucoup
1. Avez-vous des difficultés à faire certains efforts physiques pénibles comme porter un sac à provisions chargé ou une valise ?	1	2	3	4
2. Avez-vous des difficultés à faire une <u>longue</u> promenade ?	1	2	3	4
3. Avez-vous des difficultés à faire un <u>petit</u> tour dehors ?	1	2	3	4
4. Êtes-vous obligé(e) de rester au lit ou dans un fauteuil pendant la journée ?	1	2	3	4
5. Avez-vous besoin d'aide pour manger, vous habiller, faire votre toilette ou aller aux toilettes ?	1	2	3	4
Au cours de la semaine passée :				
	Pas du tout	Un peu	Assez	Beaucoup
6. Avez-vous été gêné(e) pour faire votre travail ou vos activités de tous les jours ?	1	2	3	4
7. Avez-vous été gêné(e) dans vos activités de loisirs ?	1	2	3	4
8. Avez-vous eu le souffle court ?	1	2	3	4
9. Avez-vous ressenti de la douleur ?	1	2	3	4
10. Avez-vous eu besoin de repos ?	1	2	3	4
11. Avez-vous eu des difficultés à dormir ?	1	2	3	4
12. Vous êtes-vous senti(e) faible ?	1	2	3	4
13. Avez-vous manqué d'appétit ?	1	2	3	4
14. Avez-vous eu des nausées (mal au cœur) ?	1	2	3	4
15. Avez-vous vomi ?	1	2	3	4
16. Avez-vous été constipé(e) ?	1	2	3	4

Passez à la page suivante S.V.P.

Au cours de la semaine passée :

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

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

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

1 2 3 4 5 6 7

Très mauvais

Excellent

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

1 2 3 4 5 6 7

Très mauvais

Excellent

Annexe 4 : EORTC QLQ-OH15

FRENCH (EUROPE)



EORTC QLQ – OH15

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

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

Annexe 5 : EORTC QLQ-BM22

FRENCH (EUROPE)



EORTC QLQ – BM22

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

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

BIBLIOGRAPHIE

1. institut national du cancer. qu'est ce qu'un cancer? *Ou Cancers*. <https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Qu-est-ce-qu-un-cancer/Le-ou-les-cancers>
2. Bonfils P, Chevallier JM. Anatomie ORL 2 éd. Médecine-sciences Flammarion Paris 2005.
3. Couly G. *Anatomie maxillofaciale*. J. Prélat éd; 1989.
4. Rouvière H. *Anatomie Humaine*. Vol Tome 1. Masson; 1997.
5. Dadoune JP, Hadjiiski P, Biffroi JP, Vendrely E. *Histologie*. Médecine-Sciences Flammarion; 1990.
6. Y LC, M A. *Histologie bucco dentaire et maxillo-faciale*. Masson; 1998.
7. Sternberg S. *Histology for Pathologists*. Raven Press; 1992.
8. Piette F, Reychler H. *Traité de pathologies buccales et maxillo-faciales*. de Boeck Université; 1991.
9. OMS. cancer.<https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/cancer#:~:text=Le%20cancer%20na%C3%AEt%20de%20la,devient%20ensuite%20une%20tumeur%20maligne>. Published 2022.
10. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, et al. Observatoire mondial du cancer : « Cancer Today ». *Centre international de recherche sur le cancer*. <https://gco.iarc.fr/today>. Published 2020.
11. Hanafi HATTOU. LES ONCOLOGUES TIRENT LA SONNETTE D'ALARME Les chiffres du cancer explosent. *Journal (LA LIBERTE)*. <https://www.liberte-algerie.com/actualite/les-chiffres-du-cancer-explosent-356845>. Published 2021.
12. Hammouda D et al. Surveillance épidémiologique des cancers. *ALGERIAN JOURNAL OF HEALTH SCIENCES.VOL. 2 SUPPLEMENT 2 S32-S41*. <https://www.asjp.cerist.dz/en/downArticle/689/2/3/141838>. Published 2020.
13. Josette Grimandi. Intérêts de la chronobiologie dans le traitement des cancers. *Pharmaceutical sciences*. 1988.
14. FATIMA ASSELAH. Anatomie pathologique générale. *Médecine 3ème année*.
15. MANGIONE. F, DRIDI. S. M, GAULTIER. F. Carcinome épidermoïde et ulcérations buccales. *RC. ICMJE*. 2016:83-89.
16. Robert P.G. Revu générale du traitement des cancers. *Le Manuel MSD*. 2020.
17. Jean-François Morère. Françoise Mornex. Denis Soulières. Thérapeutique du cancer.2011.
18. Les traitements des cancers. *La ligue contre le cancer pour la vie, Recherche – information – prévention – dépistage – Action pour les malades et leurs proches*.

https://www.ligue-cancer.net/sites/default/files/brochures/traitements-cancers-2011-06_0.pdf. Published 2011.

19. Fondation cancer. *Ligue suisse contre le cancer, Bern*. 2009.
20. traitements. *Société canadienne du cancer*. <https://cancer.ca/fr/treatments/treatment-types>.
21. Définition chimiothérapie. *E-cancer.fr*. <https://www.e-cancer.fr/Dictionnaire/C/chimiotherapie>. Published March 26, 2021.
22. Charline D. La chimiothérapie. *Santé sur le net*. . <https://www.sante-sur-le-net.com/maladies/cancer/chimiotherapie/>. Published June 7, 2018.
23. I.Duquesne. C.Champy. J.Klap. C.Chahwan. D.Vordos. A. de la Taille. L.Salomon. Quand introduire une hormonothérapie après prostatectomie totale avec curage ganglionnaire positif ? Étude des facteurs influençant le délai d'introduction de l'hormonothérapie. *Progrès en Urologie*. 2019:981.
24. Pascale This. Hormonothérapie. . *Fondation ARC pour la recherche sur le cancer*. 2013.
25. Magali Terme-Zydel. Éric Tartour. Immunothérapie. *Fondation ARC pour la recherche sur le cancer*. 2020.
26. M. L. Amram. D. A. Benamran. A. D. Roth. Thérapie ciblées en oncologie digestive. *Rev Med Suisse*. 2011.
27. Sébastien Faure. Thérapies ciblées anticancéreuses (1/2). *Actualités Pharmaceutiques*. 2015:57-61.
28. Bonetto R, Tallet A, Mélot A, Calderon B, Barlesi F. Prise en charge des métastases osseuses. *Bull Cancer (Paris)*. 2017;104(6):585-592. doi:10.1016/j.bulcan.2017.02.004
29. El Habhab Farah. Thèse d'exercice de pharmacie (UPJV).pdf.
30. Confavreux PC. Référentiels Auvergne Rhône-Alpes en oncologie thoracique®. Published online 2021:68.
31. Hernandez RK, Wade SW, Reich A, Pirolli M, Liede A, Lyman GH. Incidence of bone metastases in patients with solid tumors: analysis of oncology electronic medical records in the United States. *BMC Cancer*. 2018;18(1):44. doi:10.1186/s12885-017-3922-0
32. Hagberg KW, Taylor A, Hernandez RK, Jick S. Incidence of bone metastases in breast cancer patients in the United Kingdom: Results of a multi-database linkage study using the general practice research database. *Cancer Epidemiol*. 2013;37(3):240-246. doi:10.1016/j.canep.2013.01.006
33. Sathiakumar N, Delzell E, Morrissey MA, et al. Mortality following bone metastasis and skeletal-related events among women with breast cancer: a population-based analysis of U.S. Medicare beneficiaries, 1999–2006. *Breast Cancer Res Treat*. 2012;131(1):231-238. doi:10.1007/s10549-011-1721-x
34. Gandaglia G, Karakiewicz PI, Briganti A, et al. Impact of the Site of Metastases on Survival in Patients with Metastatic Prostate Cancer. *Eur Urol*. 2015;68(2):325-334. doi:10.1016/j.eururo.2014.07.020

35. Coleman RE. Clinical Features of Metastatic Bone Disease and Risk of Skeletal Morbidity. *Clin Cancer Res.* 2006;12(20):6243s-6249s. doi:10.1158/1078-0432.CCR-06-0931
36. Nottebaert M, Exner GU, von Hochstetter AR, Schreiber A. Metastatic bone disease from occult carcinoma: a profile. *Int Orthop.* 1989;13(2):119-123. doi:10.1007/BF00266372
37. Zhang C, Mao M, Guo X, et al. Nomogram based on homogeneous and heterogeneous associated factors for predicting bone metastases in patients with different histological types of lung cancer. *BMC Cancer.* 2019;19(1):238. doi:10.1186/s12885-019-5445-3
38. Chambard L, Girard N, Ollier E, et al. Bone, muscle, and metabolic parameters predict survival in patients with synchronous bone metastases from lung cancers. *Bone.* 2018;108:202-209. doi:10.1016/j.bone.2018.01.004
39. Confavreux PC. Référentiels Auvergne Rhône-Alpes en oncologie thoracique®. Published online 2021:68.
40. Bao L, Loda M, Janmey PA, Stewart R, Anand-Apte B, Zetter BR. Thymosin beta 15: a novel regulator of tumor cell motility upregulated in metastatic prostate cancer. *Nat Med.* 1996;2(12):1322-1328. doi:10.1038/nm1296-1322
41. Guise TA, Mundy GR. Cancer and Bone*. *Endocr Rev.* 1998;19(1):18-54. doi:10.1210/edrv.19.1.0323
42. Koutsilieris M. Skeletal metastases in advanced prostate cancer: cell biology and therapy. *Crit Rev Oncol Hematol.* 1995;18(1):51-64. doi:10.1016/1040-8428(94)00122-a
43. Kostenuik PJ, Sanchez-Sweatman O, Orr FW, Singh G. Bone cell matrix promotes the adhesion of human prostatic carcinoma cells via the alpha 2 beta 1 integrin. *Clin Exp Metastasis.* 1996;14(1):19-26. doi:10.1007/BF00157682
44. Piccioli A, Maccauro G, Spinelli MS, Biagini R, Rossi B. Bone metastases of unknown origin: epidemiology and principles of management. *J Orthop Traumatol.* 2015;16(2):81-86. doi:10.1007/s10195-015-0344-0
45. Marcelli C. Conduite à tenir devant une métastase osseuse révélatrice. *Rev Rhum Monogr.* 2017;84(2):115-119. doi:10.1016/j.monrhu.2017.01.002
46. Ccfp DS. L'hypercalcémie reliée au cancer. :3.
47. Marcelli C. Conduite à tenir devant une métastase osseuse révélatrice. *Rev Rhum Monogr.* 2017;84(2):115-119. doi:10.1016/j.monrhu.2017.01.002
48. La Combe B, Gaillard S, Bennis S, Chouaid C. Prise en charge des métastases rachidiennes de cancer bronchopulmonaire. *Rev Mal Respir.* 2013;30(6):480-489. doi:10.1016/j.rmr.2012.12.016
49. Choi J, Raghavan M. Diagnostic Imaging and Image-Guided Therapy of Skeletal Metastases. *Cancer Control.* 2012;19(2):102-112. doi:10.1177/107327481201900204
50. Krüger S, Buck AK, Mottaghy FM, et al. Detection of bone metastases in patients with lung cancer: 99mTc-MDP planar bone scintigraphy, 18F-fluoride PET or 18F-FDG PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2009;36(11):1807-1812. doi:10.1007/s00259-009-1181-2

51. Choi J, Raghavan M. Diagnostic Imaging and Image-Guided Therapy of Skeletal Metastases. *Cancer Control*. 2012;19(2):102-112. doi:10.1177/107327481201900204
52. Choi J, Raghavan M. Diagnostic Imaging and Image-Guided Therapy of Skeletal Metastases. *Cancer Control*. 2012;19(2):102-112. doi:10.1177/107327481201900204
53. Fohr B, Dunstan CR, Seibel MJ. Markers of Bone Remodeling in Metastatic Bone Disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(11):5059-5075. doi:10.1210/jc.2003-030910
54. Fontana A, Delmas PD. Markers of bone turnover in bone metastases. *Cancer*. 2000;88(S12):2952-2960. doi:10.1002/1097-0142(20000615)88:12+<2952::AID-CNCR11>3.0.CO;2-M
55. Coleman RE, Brown J, Holen I. Bone Metastases. In: *Abeloff's Clinical Oncology*. Elsevier; 2020:809-830.e3. doi:10.1016/B978-0-323-47674-4.00056-6
56. Clezardin P, Teti A. *Bone Metastasis: Pathogenesis and Therapeutic Implications*. *Clin Exp Metastasis* 2007;24:599-608.
57. Hortobagyi GN, Theriault RL, Lipton A et al. Long-Term Prevention of Skeletal Complications of Metastatic Breast Cancer with Pamidronate. Protocol 19 Aredia Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2038–2044.
58. Lipton A, Theriault RL, Hortobagyi GN et al. Pamidronate Prevents Skeletal Complications and Is Effective Palliative Treatment in Women with Carcinoma and Osteolytic Bone Metastases: Long Term Follow up of Two Randomized , Placebo Controlled Trials. *Cancer* 2000; 88:1082- 90.
59. Body JJ, Diel IJ et al. Intravenous Ibandronate Reduces the Incidence of Skeletal Complications in Patients with Breast Cancer and Bone Metastases. *Ann Oncol* 2003: 1399-405.
60. Kohno N, Aogi K et al. Zoledronic Acid Significantly Reduces Skeletal Complications Compared with Placebo in Japanese Women with Bone Metastases from Breast Cancer:A Randomized Placebo- Controlled Trial. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3314-21.
61. Rosen LS, Gordon D, Kaminski M et al. Zoledronic Acid versus Pamidronate in the Treatment of Skeletal Metastases in Patients with Breast Cancer or Osteolytic Lesions of Multiple Myeloma: A Phase III, Double-Blind, Comparative Trial. *Cancer J* 2001; 7: 377–387.
62. Rosen LS, Gordon D, Kaminski M et al. Long-Term Efficacy and Safety of Zoledronic Acid Compared with Pamidronate Disodium in the Treatment of Skeletal Complications in Patients with Advanced Multiple Myeloma or Breast Carcinoma: A Randomized, Double-Blind, Multicenter, Comparative Trial. *Cancer* 2003; 98: 1735–1744.
63. Dupic G, Collangettes D, Dillies A-F, Calvet L, Tournilhac O, Bay J-O, et al. *Ostéonécrose Des Maxillaires Liée Aux Bisphosphonates et Denosumab : Épidémiologie, Diagnostic et Traitement*. *Bull Cancer (Paris)*. Déc 2015;102(12):1010-9.
64. Hird A, Zhang L, Holt T, et al. Dexamethasone for the Prophylaxis of Radiation-induced Pain Flare after Palliative Radiotherapy for Symptomatic Bone Metastases: a Phase II Study. *Clin Oncol*. 2009;21(4):329-335. doi:10.1016/j.clon.2008.12.010
65. Direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastatic cancer: a randomised trial - ScienceDirect. Accessed June 2, 2022. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673605669541>

66. Iannessi A, Garnon J, Cormier É, Clarencon F, Chiras J. Radiologie interventionnelle des métastases osseuses. *Bull Cancer (Paris)*. 2013;100(11):1163-1173. doi:10.1684/bdc.2013.1843
67. Chew C, Ritchie M, O'Dwyer PJ, Edwards R. A prospective study of percutaneous vertebroplasty in patients with myeloma and spinal metastases. *Clin Radiol*. 2011;66(12):1193-1196. doi:10.1016/j.crad.2011.08.004
68. Qian Z, Sun Z, Yang H, Gu Y, Chen K, Wu G. Kyphoplasty for the treatment of malignant vertebral compression fractures caused by metastases. *J Clin Neurosci*. 2011;18(6):763-767. doi:10.1016/j.jocn.2010.09.021
69. Reis T, Schneider F, Welzel G, et al. Intraoperative Radiotherapy during Kyphoplasty for Vertebral Metastases (Kypho-IORT): First Clinical Results. *Tumori J*. 2012;98(4):434-440. doi:10.1177/030089161209800406
70. *Radiologie Interventionnelle Des Métastases Osseuses Volume 5, Numéro 3, Mai-Juin 2019.*
71. Thermal ablation techniques: a curative treatment of bone metastases in selected patients? | SpringerLink. Accessed June 2, 2022. <https://link.springer.com/article/10.1007/s00330-014-3202-1>
72. Paul K, Buschbacher R. *Cancer Rehabilitation: Increasing Awareness and Removing Barriers*. *Am J Phys Med Rehabil*. 2011;90(Suppl):S1-S4.
73. Cheville A, Kornblith A, Basford JR. *An Examination of the Causes for the Underutilization of Rehabilitation Services among People with Advanced Cancer*. *Am J Phys Med Rehabil*. 2011;90(Suppl.):S27-S37.
74. *Ordre Professionnel de La Physiothérapie Du Québec (OPPQ). Code de Déontologie Des Physiothérapeutes et Des Thérapeutes En Réadaptation Physique. 2007 [Updated 2007; Cited 2013/03/01].*
75. Network NCC. *NCCN Guidelines for Patient : Prostate Cancer 2012 [Cited 2012 20 November 2012]. 2.2011:[Available from: Http://Www.Nccn.Org/Patients/Patient_guidelines/Prostate/Files/Assets/Downloads/Files/proState.Pdf]*
76. Bonetto R, Tallet A, Mélot A, Calderon B, Barlesi F. Prise en charge des métastases osseuses. *Bull Cancer (Paris)*. 2017;104(6):585-592. doi:10.1016/j.bulcan.2017.02.004
77. Sibaud V, Boralevi F, Vigarios E, Fricain JC. Toxicité endobuccale des thérapies ciblées anticancéreuses. *Ann Dermatol Vénéréologie*. 2014;141(5):354-363. doi:10.1016/j.annder.2014.03.009
78. Salino S, Bodard AG, Timour Q. Ostéoradionécrose et ostéonécrose des maxillaires aux bisphosphonates. *Odontologie*. 2010;23(760-A).
79. Raoul G, Maes JM, Pasquier D, Nicola J, Ferri J. Ostéoradionécroses des maxillaires (maxillaire et mandibulaire. *EMC-Stomatol*. 2005;1(4):255-276.
80. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS). *Recommandations sur la prise en charge bucco-dentaire des patients traités par bisphosphonates [en ligne. Published online 2007. www.anism.sante.fr/content/download/11694/140950/.../lp071203.pdf*

81. Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B. American association of oral and maxillofacial surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw-2014 update. *J Oral Maxillofac Surg.* 2014;72(10):1938-1956.
82. Gunepin M, Derache F, De Jaureguibery JP, et al. Ostéonécroses des maxillaires dues aux bisphosphonates administrés par voie intraveineuse : incidence et facteurs de risque. *Médecine Buccale Chir Buccale.* 2013;19(1):21-31. doi:10.1051/mbcb/2012049
83. Hinchey NV, Jayaprakash V, Rossitto RA, Anders PL, Korff KC, Canallatos P. Osteonecrosis of the jaw—Prevention and treatment strategies for oral health professionals. *Oral Oncol.* 2013;49(9):878-886.
84. Saule E, Ricard E, Vergne-Salle P, Bonnet C, Trèves R, Bertin P. Évaluation du risque d'ostéonécrose des maxillaires sous dénsumab. *Rev Rhum.* 2014;81(2):191-192.
85. Lyons A, Ghazali N. Osteoradionecrosis of the jaws: current understanding of its pathophysiology and treatment. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2008;46(8):653-660.
86. Barrier A, Lescaille G, Rigolet A, Ruhin-Poncet B. Ostéonécrose des mâchoires par bisphosphonates per os. *Entret Bichat Stomatol.* 2010:474-477.
87. Stomatologie SF. Chirurgie Maxillo-Faciale et Chirurgie Orale. Ostéonécrose des mâchoires en chirurgie oromaxillofaciale et traitements médicamenteux à risque (antirésorbeurs osseux, antiangiogéniques): recommandations de Bonne Pratique [en ligne. Published online 2013:2012 12-3 9-3 9-2013. <http://www.sfscmfco.fr/wp->
88. Ruggiero SL, Fantasia J, Carlson E. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: background and guidelines for diagnosis, staging and management. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2006;102(4):433-441.
89. Tamburini P. *Prescriptions et précautions en odontologie chez les patients sous traitement anti-cancéreux.* 2015.
90. Orlandini F, Bossard D, Blanc G, Bodard AG, Gourmet R. Ostéonécrose de la mâchoire sous bisphosphonates: aspects radiologiques. *J Radiol.* 2009;90(2):199-205.
91. Chiandussi S, Biasotto M, Dore F, Cavalli F, Cova MA, Lenarda RD. Clinical and diagnostic imaging of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. *Dentomaxillofac Radiol.* 2006;35(4):236-243.
92. BISPHOSPHONATES ET ODONTOLOGIE ATTITUDE DU CHIRURGIEN-DENTISTE. ANCD. Published July 1, 2009. Accessed March 7, 2022. <https://academiedentaire.fr/2009/07/01/bisphosphonates/>
93. Peterson DE, Keefe DM, Sonis ST. New Frontiers in Mucositis. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2012:545-551.
94. Rocher P, Goldberg M, Féki A, Abi Najm S, Descroix V, Gauzeran D. *Le chirurgien-dentiste face au cancer: du diagnostic précoce du cancer buccal à la prise en charge du patient cancéreux.* Association dentaire Française; 2008.
95. Epstein JB, Thariat J, Bensadoun RJ, et al. Oral complications of cancer and cancer therapy: From cancer treatment to survivorship. *CA Cancer J Clin.* 2012;62(6):400-422. doi:10.3322/caac.21157

96. Bensadoun RJ, Le Page F, Darcourt V, Bensadoun F, Ciais G, Rostom YA. Mucite radio-induite des voies aérodigestives: prévention et prise en charge Recommandations du groupe Mucites MASCC/ISOO*. *Bull Cancer*. 2006;93(2):201-211.
97. Caillot É, Denis F. Mucites radio-induites buccopharyngées : actualités sur la prise en charge. *Cancer Radiothér*. 2012;16(5–6):358-363.
98. Sonis ST. Mucositis: The impact, biology and therapeutic opportunities of oral mucositis. *Oral Oncol*. 2009;45(12):1015-1020.
99. CODA BA, O'SULLIVAN B, DONALDSON G, BOHL S, CHAPMAN CR, SHEN DD. Comparative efficacy of patient-controlled administration of morphine, hydromorphone, or sufentanil for the treatment of oral mucositis pain following bone marrow transplantation. *Pain*. 1997;72:333-346.
100. McCANN S, SCHWENKLENKS M, BACON P, EINSELE H, D'ADDIO A, J MAERTENS. The Prospective Oral Mucositis Audit: relationship of severe oral mucositis with clinical and medical resource use outcomes in patients receiving high-dose melphalan or BEAM-conditioning chemotherapy and autologous SCT. *Bone Marrow Transpl*. 2009;43:141-147.
101. ELTING LS, BODEY BH, KEEFE BH. Septicemia and shock syndrome due to viridians streptococci: a case control study of predisposing factors. *Clin Infect Dis*. 1992;14:1201-1207.
102. ELTING LS, COOKSLEY C, CHAMBERS M, CANTOR SB, MANZULLO E, RUBENSTEIN EB. The Burdens of Cancer Therapy, Clinical and Economic Outcomes of Chemotherapy –Induced Mucositis. *Cancer*. 2003;98:1531-1539.
103. Meyer-Lueckel H, Kielbassa AM. Utilisation de succédanés salivaires chez les patients souffrant de xerostomie. *Rev Mens Suisse Odontostomatol*. 2002;112(10):1049-1058.
104. Borowski B. *Les soins bucco-dentaires du malade cancéreux*. Masson; 1986.
105. Roche Y. *Risques médicaux au cabinet dentaire en pratique quotidienne: identification des patients, évaluation des risques, prise en charge: prévention, précautions*. Elsevier Masson; 2010.
106. FARSI F, GUICHARD M, R GOURMET. Standards options et recommandations pour une bonne pratique odontologique en cancérologie. *Bull Cancer*. 1999;86(7/8):640-665.
107. GUICHARD M. L'odontologue et la radiothérapie: pathologie. *Clinic (Paris)*. 2011;32(1):408-410.
108. CHAMBERS MS JACKSONKC. Oral mucosal problems in palliative care patients. *J Pharm Care Pain Symptom Control*. 2000;8(1):143-161.
109. KIELBASSA AM, HINKELBEIN W, MEYKEL-LUCKEL HELLWIGE, H. Radiation-related damage to dentition. *Lancet Oncol*. 2006;7(4):326-335.
110. NORDMAN E MAKKONENTA. Estimation of long-term salivary gland damage induced by radiotherapy. *Acta Oncol*. 1987;26(4):307-312.
111. Epstein JB, Barasch A. Taste disorders in cancer patients: pathogenesis, and approach to assessment and management. *Oral Oncol*. 2010;46(2):77-81.

112. Kettaneh A, Fain O, Stirnemann J, Thomas M. Les troubles du goût. *Rev Méd Interne*. 2002;23(7):622-631.
113. Favre G, Pillon F. Les troubles iatrogènes du goût. *Actual Pharm*. 2012;51(515):32-33.
114. Hovan AJ, Williams PM, Stevenson-Moore P, Wahlin YB, Ohrn KE, Elting LS. A systematic review of dysgeusia induced by cancer therapies. *Support Care Cancer*. 2010;18(8):1081-1087.
115. Vissink A, Jansma J, Spijkervet FKL, Burlage FR, Coppes RP. Oral sequelae of head and neck radiotherapy. *Crit Rev Oral Biol Med*. 2003;14(3):199-212.
116. Bensadoun RJ, Riesenbeck D, Lockhart PB, Elting LS, Spijkervet FK, Brennan MT. A systematic review of trismus induced by cancer therapies in head and neck cancer patients. *Support Care Cancer*. 2010;18(8):1033-1038.
117. Lee R, Slevin N, Musgrove B, Swindell R, Molassiotis A. Prediction of post-treatment trismus in head and neck cancer patients. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2012;50(4):328-332.
118. The Oral Cancer Foundation. Trismus. 2014 [consulté le 29 jan 2022]; Disponible: Published 2014. <http://www.oralcancerfoundation.org/complications/trismus.php>
119. THARIAT J, MONES DE, E DARCOURTV. Dent et irradiation: denture et conséquences sur la denture de la radiothérapie des cancers de la tête et du cou. *Cancer Radiother*. 2010a;14(2):128-136.
120. Lefevre É. *Les patients sous biphosphonates: conduites à tenir en chirurgie buccale*. UNIVERSITE DE NICE SOPHIA-ANTIPOLIS; 2014.
121. Lalla RV, Bowen J, Barasch A, Elting L, Epstein J, DM K. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer*. 2014;120(10):1453-1461.
122. Jensen SB, Peterson DE. Oral mucosal injury caused by cancer therapies: current management and new frontiers in research. *J Oral Pathol Med*. 2014;43(2):81-90.
123. Association française pour les soins oncologiques de support (AFSOS). Mucites et Candidoses [en ligne. Published online 2010. http://www.afsos.org/IMG/pdf/Mucites_et_candidoses-2.pdf
124. Sialomodulateurs MD. EMC Chirurgie orale et maxillo-faciale. Published online 2009.
125. Vissink A, Burlage FR, Spijkervet FK, Veerman EC, Nieuw Amerongen AV. Prevention and treatment of salivary gland hypofunction related to head and neck radiation therapy and chemotherapy. *Support Cancer Ther*. 2004;1(2):111-118.
126. Wong HM. Oral complications and management strategies for patients undergoing cancer therapy. *ScientificWorldJournal*. 2014;2014:581795. doi:10.1155/2014/581795
127. Chaveli-López B. Oral toxicity produced by chemotherapy: A systematic review. *J Clin Exp Dent*. 2014;6(1).
128. Zeng L, Chow E, Zhang L, et al. An international prospective study establishing minimal clinically important differences in the EORTC QLQ-BM22 and QLQ-C30 in cancer patients with bone metastases. *Support Care Cancer*. 2012;20(12):3307-3313. doi:10.1007/s00520-012-1484-x

129. de Cassia Tornier S, Macedo FJ, Sassi LM, Schussel JL. Quality of life in cancer patients with or without medication-related osteonecrosis of the jaw. *Support Care Cancer*. 2021;29(11):6713-6719. doi:10.1007/s00520-021-06275-w

130. de Cassia Tornier S, Macedo FJ, Sassi LM, Schussel JL. Quality of life in cancer patients with or without medication-related osteonecrosis of the jaw. *Support Care Cancer*. 2021;29(11):6713-6719. doi:10.1007/s00520-021-06275-w