

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MENISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SIENTIFIQUE

UNIVERSITE SAAD DAHLEB-BLIDA

FACULTE DE MEDECINE

DEPARTEMENT DE CHIRURGIE DENTAIRE

PRISE EN CHARGE D'UN PATIENT SOUS CHIMIOETHERAPIE ET BISPHTHONATES

Mémoire de fin d'étude en vue d'obtention du diplôme docteur en médecine dentaire

Préparé par :

BOUSSALHIH Houria

HAMDANI Asma

KATEB Samia

MOHAMED Nabila

Encadré par :

Dr. AMMAR BOUDJELLAL.H

MAYEN 22/1/2

Remerciement :

Tout d'abord, nous remercions الله de nous avoir donné la santé, la patience et les moyens, à fin que nous puissions accomplir ce modeste travail.

Nous sommes redevables pour l'élaboration de ce mémoire à notre promotrice Dr. AMMAR BOUDJELLAL. H sans qui ce travail n'aurait pu aboutir. Pour son aide, sa dynamique, ces conseils précieux et sa disponibilité. Sincères remerciement.

Nous exprimons également nos remerciements à toute personne nous ayant aidé de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

Dédicace :

Nous Dédions de tout cœur ce modeste travail :

-À toutes nos familles.

-Nos parents.

-Nos grands-parents.

-Nos frères et sœurs.

-Nos maris.

-Nos amis.

-Nos maîtres-assistants.

-Notre chère promotion

2011.2012.

*Asma, Houria
Nabila, Samia.*

Sommaire :

Introduction :	1
I.1. La définition de la chimiothérapie.....	2
I.2. Le mode d'action de la chimiothérapie.....	2
I.2.1. Action sur la structure d'ADN.....	3
I.2.2. Inhibition de la synthèse de l'ADN, de l'ARN, des protéines.....	3
I.2.3. antimitotiques vrais.....	3
I.2.4. Induction de l'apoptose.....	3
II. La classification des anticancéreux :	4
II.1. Agents alkylants.....	4
II.2. Agents intercalant.....	4
II.3. Agents scindant.....	4
II.4. Inhibiteurs des topoisomérases.....	4
II.5. Anti métabolites.....	5
II.6. Agents ciblant le fuseau mitotique.....	5
III. Les indications de la chimiothérapie :	7
III.1. La chimiothérapie à visée curative.....	7
III.2. La chimiothérapie à visée adjuvante.....	8
III.3. Chimiothérapie d'induction.....	9
III.4. La chimiothérapie palliative.....	9
III.5. Chimiothérapie simultanée.....	10
IV. Les complications buccodentaires de la chimiothérapie :	10
IV.1. L'étiopathogénie.....	10
IV.2. La clinique	13
IV.2.1. Les manifestations directes.....	13
IV.2.1.1. Les mucites.....	13
IV.2.1.1.1. Physiopathologie de la mucite.....	13
IV.2.1.1.2. Evaluation de la sévérité de la mucite buccale.....	15
IV.2.1.2. La xérostomie.....	19
IV.2.1.3. La chimio carie.....	19

IV.2.1.4. Les anomalies dentaires morphologiques.....	19
IV.2.1.5. L'ostéochimionécrose maxillo-mandibulaire.....	20
IV.2.1.5.1. Définition.....	20
IV.2.1.5.2. Les bisphosphonates (BP).....	20
IV.2.1.5.2.1. Définitions des (BP).....	20
IV.2.1.5.2.2. Le mode d'action des (BP).....	21
IV.2.1.5.2.3. La classification des BP.....	21
IV.2.1.5.2.4. Les indications des BP.....	21
IV.2.1.5.2.5. Les effets secondaires généraux des BP.....	22
IV.2.1.5.2.6. La prise en charge d'un patient sous BP.....	22
IV.2.1.5.3. Physiopathologie.....	24
IV.2.1.5.4. Clinique.....	26
IV.2.1.5.5. Evaluation clinique et para clinique	27
IV.2.1.5.6. Diagnostique.....	30
IV.2.2. Les manifestations indirectes.....	31
IV.2.2.1. Les infections.....	31
IV.2.2.2. Troubles de l'hémostase et de coagulation.....	32
IV.2.2.3. La neurotoxicité.....	33
V. Prise en charge d'un patient sous chimiothérapie :.....	35
V.1. Les soins bucco-dentaires avant la chimiothérapie.....	35
V.2. Les soins bucco-dentaires pendant la chimiothérapie	38
V.2.1. Mucites et ulcérations	38
V.2.2. La xérostomie.....	39
V.2.3. l'ostéonécrose des maxillaires.....	40
V.2.4. Les infections	44
V.2.4.1. Les infections bactériennes.....	44
V.2.4.2. Les infections fongiques.....	44
V.2.4.3. Les infections virales.....	44
V.2.5. Les hémorragies	44
V.2.6. Le médecin dentiste face à un patient sous chimiothérapie	45
V.3. Les soins buccodentaires après chimiothérapie	49
Conclusion.....	50

Introduction :

Ces dernières années, le nombre de décès due au cancer a progressé régulièrement et rapidement, son traitement repose sur plusieurs thérapies en oncologie ; locales (la radiothérapie, la chirurgie) et générales (la chimiothérapie, hormonothérapie, immunothérapie).

La chimiothérapie fait partie des méthodes thérapeutiques bien établis pour le traitement des tumeurs malignes de la sphère cervico-faciale.

Grâce à la chimiothérapie ; le pronostic de certains cancers est considérablement amélioré, ceci a été rendu possible par les progrès de la pharmacocinétique, cependant il est impossible d'assurer une efficacité sélective sur les cellules cancéreuses. Des répercussions secondaires non désirées sur les structures saines sont donc inévitables, plus précisément sur les différents tissus de la cavité buccale.

Les bisphosphonates en particulier de dernière génération, nitrogènes, couramment utilisés en pathologie bénigne ou maligne, et dans le traitement des hypercalcémies malignes, sont suspectés depuis 2003 d'être responsables d'une pathologie qui est l'ostéonécrose des maxillaires.

Ces complications sont le fait de l'effet cytotoxique de ces médicaments exercés directement sur la muqueuse buccale ou par l'intermédiaire de la moelle osseuse.

L'odontologiste joue un rôle important dans la prise en charge avant, pendant et après le traitement.

I. La définition et le mode d'action de la chimiothérapie :

I.1. La définition de la chimiothérapie :

La chimiothérapie est le traitement du cancer par l'utilisation des médicaments appelés anticancéreux ou antinéoplasiques ; qui sont des molécules cytotoxiques d'origine synthétique ou naturelle. Son but est de tuer les cellules cancéreuses en bloquant sa division, et d'éviter les rechutes locales et les métastases, cet objectif est loin d'être toujours atteint et elle doit presque toujours associée à d'autres traitements : chirurgie, radiothérapie, hormonothérapie (des hormones ou des inhibiteurs d'hormones), et plus rarement l'immunothérapie (des molécules médiatrices de la réaction immune utilisées à forte dose).

I.2. Le mode d'action de la chimiothérapie :

Dans la croissance tumorale, le cycle cellulaire englobe quatre phases distinctes et successives qui sont :

- La phase G1 : phase de la synthèse de l'ARNm, pendant la quelle la cellule prépare la synthèse de l'ADN.
- La phase S : qui est la phase de synthèse de l'ADN.
- La phase G2 : de pré mitose
- la phase M : de mitose pendant la quelle la cellule mère se subdivise en deux cellules filles.
- La phase quiescente plus ou moins longue G0 (cellule hors cycle).

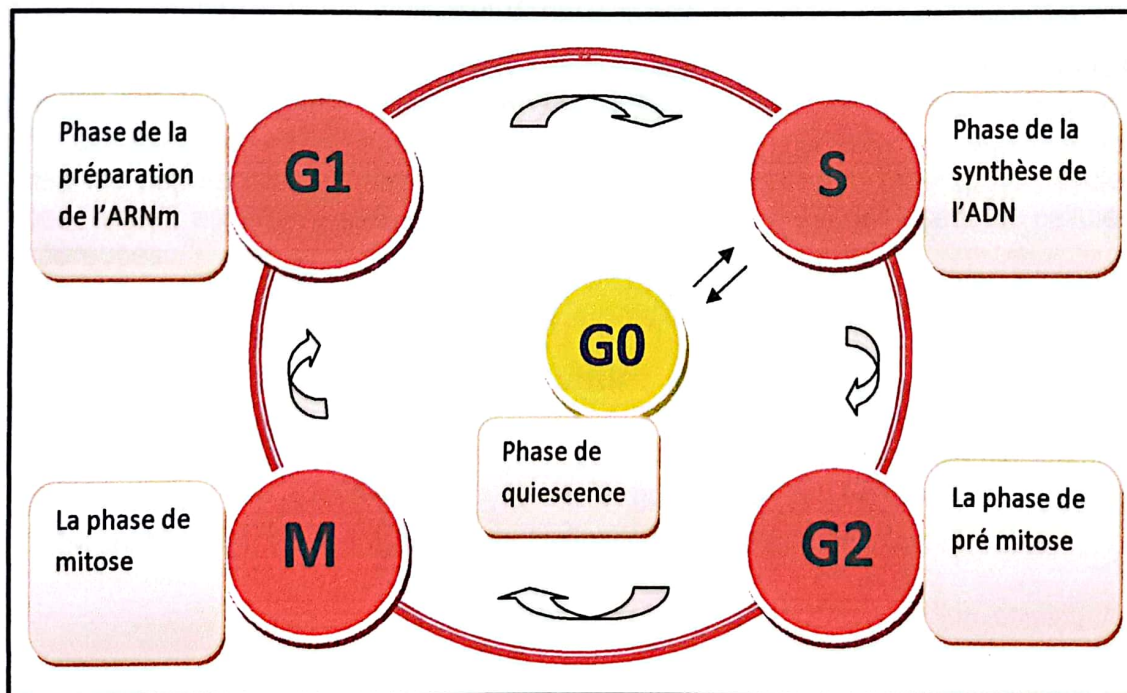


Figure1 : cycle de vie de la cellule tumorale.

Le mécanisme d'action biochimique des anticancéreux s'explique par les modes suivants :

1.2.1. Action sur la structure d'ADN :

Elle résulte de différents modes d'action ; par :

- Formation de pont (adduits) intra-inter caténaire (ex : les alkylants)
- Induction de la coupure de l'ADN (ex : les inhibiteurs des topoisomérases)
- Dépolymérisation (ex : les mitomycines)

1.2.2. Inhibition de la synthèse de l'ADN, de l'ARN, des protéines :

- Incorporation d'analogues structuraux des purines ou des pyrimides de l'ADN et l'ARN.
- Blocage de la traduction.
- Antagoniste de l'acide folinique.
- Hydrolyse de l'asparagine.

1.2.3. antimitotiques vrais :

Ils sont aussi appelés poisons de fuseau. Ils inhibent la polymérisation ou la dépolymérisation de la tubuline ; arrêtant ainsi le processus mitotique (ex: alcaloïdes de la pervenches, dérivés de l'if).

1.2.4. Induction de l'apoptose :

Les études récentes sur l'apoptose montrent que les médicaments anticancéreux sont capables d'induire l'apoptose dans les cellules cancéreuses, cette induction explique en partie leur mode d'action.

Certains médicaments anticancéreux attaquent la cellule pendant toute la durée du cycle cellulaire (agents cycle- dépendant) ; d'autres pendant une seule phase du cycle cellulaire (agents phases-dépendants) ; et enfin il y a ceux qui agissent sur toutes les populations cellulaires même en phase de repos G0 (agents non cycle-dépendants) c'est le plus souvent en induisant l'apoptose qu'ils détruisent les cellules cancéreuses.

A retenir :

La chimiothérapie est l'un des principaux traitements anticancéreux, dont le but est de détruire la cellule tumorale suivant un mode d'action biochimique tout en bloquant la multiplication ou le métabolisme cellulaire.

II. La classification des anticancéreux :

La classification des agents anticancéreux est basée sur leur mécanisme d'action, sur le cycle cellulaire et leur appartenance à des familles chimiques. Les agents anticancéreux entrent dans la composition des médicaments altérant l'ADN.

II.1. Agents alkylants :

Les alkylants (moutardes à l'azote comme le cyclophosphamide) possèdent un ou plusieurs groupements alkyles ou alcoyles très nucléophiles pouvant réagir avec les bases azotées de l'ADN. En établissant des liaisons covalentes avec certaines bases de l'ADN, ils créent des ponts intra- ou inter caténaux, ce qui inhibe sa transcription et sa réplication, entraînant des lésions cellulaires létales.

Par ailleurs, ils sont responsables de la libération de radicaux libres entraînant des cassures de la chaîne d'ADN. Les sels de platine (cis platine, carboplatine oxaliplatine) sont des intermédiaires électrophiles fonctionnant comme des alkylants. En effet, ils peuvent se lier à l'ADN, à l'acide ribonucléique (ARN) ou aux protéines.

II.2. Agents intercalant :

Les agents intercalant (anthracyclines comme l'idarubicine), dont la plupart sont des antibiotiques, sont des molécules caractérisées par plusieurs noyaux aromatiques condensés, de dimension et structure telles qu'elles provoquent une détorsion de la molécule d'ADN, ce qui empêche la progression des ARN et ADN polymérase et inhibe donc la réplication et la transcription.

Mais ces molécules induisent également la génération de radicaux libres et une liaison non dissociable aux ADN topo isomérases II, et donc des cassures mono- et bi caténaux.

II.3. Agents scindant :

Les agents scindant (bléomycine) se comportent comme un end nucléase, réalisant de multiples cassures de la molécule d'ADN.

II.4. Inhibiteurs des topoisomérases :

Les topoisomérases sont des enzymes intervenant dans la réplication, la transcription et la réparation de l'ADN en réalisant des coupures mono ou double brin permettant l'accessibilité des enzymes, puis la relégation.

Les inhibiteurs des topoisomérases I (irinotécan, topotécan) et II (étoposide) stabilisent le complexe topoisomérase-ADN et ainsi inhibent la relégation. Ils interfèrent non seulement dans l'élaboration de la molécule d'ADN, mais aussi avec la tubuline.

II.5. Anti métabolites :

Les anti-métabolites sont des molécules qui inhibent la synthèse des acides nucléiques, première étape nécessaire à toute multiplication cellulaire, en inhibant les enzymes clés ou en jouant le rôle de substrat piège.

➤ Les inhibiteurs enzymatiques :

Sont ceux de : la thymidylate synthase (raltitrexed) ; la ribonucléide di phosphate réductase (hydrox urée) ; la dihydrofolate réductase, formant de l'acide folinique qui est un cofacteur de la thymidilate synthétase (méthotrexate analogue de l'acide folique ou vitamine B9).

➤ Les analogues structuraux des bases puriques et pyrimidiques :
Sont des molécules leurres inhibant la synthèse de l'ADN.

- Anti purines : analogue de l'adénine (fludarabine) ; analogue de la guanine (6-thioguanine) ; analogue de l'hypoxanthine (6-mercaptopurine).
- Anti pyrimidines : analogue de la cytosine (cytarabine) ; analogue de la cytidine (gemcitabine) ; analogue de l'uracile, précurseur de la thymine via la thymidilate synthétase (5-fluoro-uracile – FU). Prodrogue de 5-FU : capcitabine.

II.6. Agents ciblant le fuseau mitotique :

En se liant à la tubuline, les agents ciblant le fuseau mitotique empêchent sa formation et le maintien du cytosquelette: poisons du fuseau (alcaloïdes de la pervenche comme vinblastine, vincristine, vindésine, navelbine).

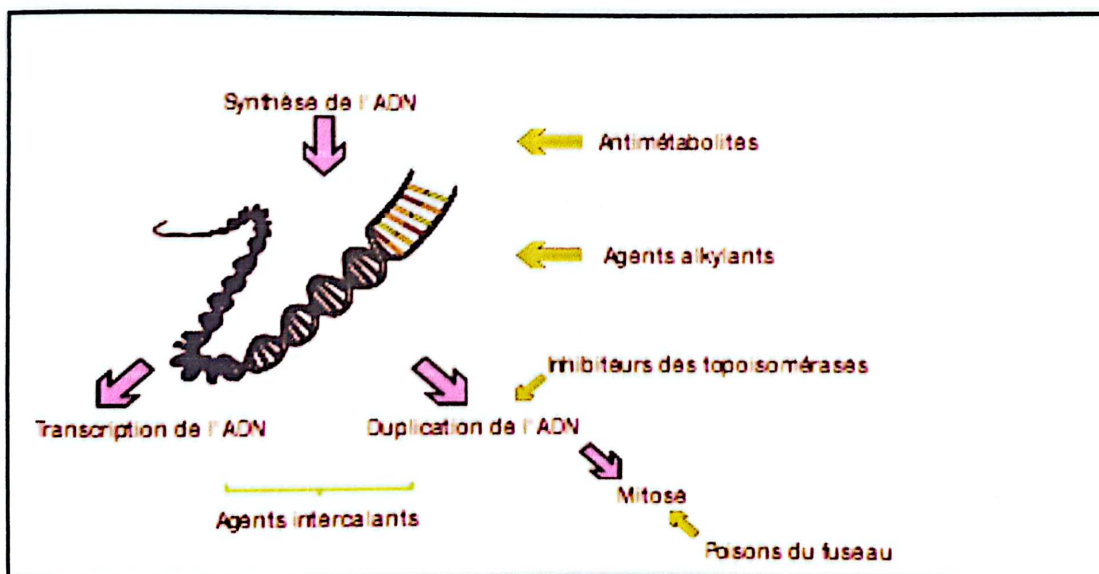


Figure 2 : cibles des principaux anticancéreux.

LES CLASSES DES ANTICANCEREUX	DCI	DC	INDICATIONS
Les agents alkylants	Busulfan	Myléran®	LMC
	Cyclophosphamide	Endoxan®	Sein, ovaire, bronchique à petites cellules, testicule, vessie, neuroblastome, LAL, MDH, LNH, myélome.
	Capécitabine	Xéloda®	Sein, colorectal, gastrique
	Chlorambucil	Chloraminophène®	Rein LLC, MDH, LNH
Inhibiteurs de topoisomérase	Etoposide	Celltop®	Sein, testicule, bronchique à petites cellules LA, MDH, LNH
	Topotécan	Hycamtin®	Poumon à petites cellules
Poison du fuseau	Vinorelbine	Navelbine®	Sein, poumon non à petites cellules
Antimétabolites	Capécitabine	Xéloda®	Sein, colorectal, gastrique
	Fludarabine	Fludara®	LLC à cellules B
	Mercaptopurine	Purinéthol®	LAL, LAM, LMC
	Méthotrexate	Méthotrexate Bellon®	Voies aérodigestives supérieures, sein, ovaire, LAL.

Tableau : Classement des anticancéreux.

❖ L'hormonothérapie :

L'hormonothérapie est utilisée pour le traitement des tumeurs hormono dépendantes, souvent en complément d'autres thérapeutiques. Ce traitement a pour but d'empêcher les cellules cancéreuses de capter et d'utiliser les hormones dont elles ont besoin pour proliférer.

Il s'agit donc, en fait, de substances antihormones. Ce traitement inclut des médicaments dont l'action consiste à stopper la production de certaines hormones et à modifier leur fonctionnement.

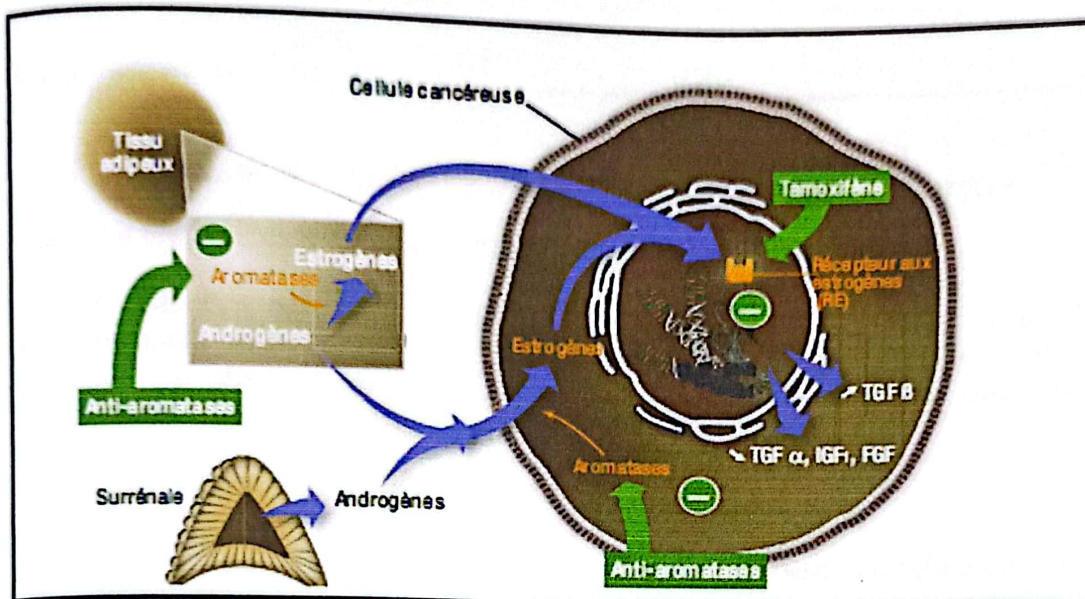


Figure 3 : Cibles de l'hormonothérapie.

III. Les indications de la chimiothérapie :

Il y'a un certain nombre de stratégies d'administration des substances chimio thérapeutiques utilisées dans le moment actuel.

La chimiothérapie peut être donnée dans l'intention de guérir ou bien elle peut viser à prolonger la vie ou pallier certains symptômes; à ce propos, on peut distinguer cinq indications différentes dans la prescription de la chimiothérapie.

III.1. La chimiothérapie à visée curative :

C'est la chimiothérapie qui constitue l'étape majeure, et qui peut amener la guérison au malade. Si elle n'est pas effectuée correctement, on fait perdre une chance majeure au patient.

La conséquence évidente en est la nécessité d'utiliser le meilleur protocole, les doses nécessaires c'est-à-dire celles qui ont le plus de chances d'amener vraiment la guérison.

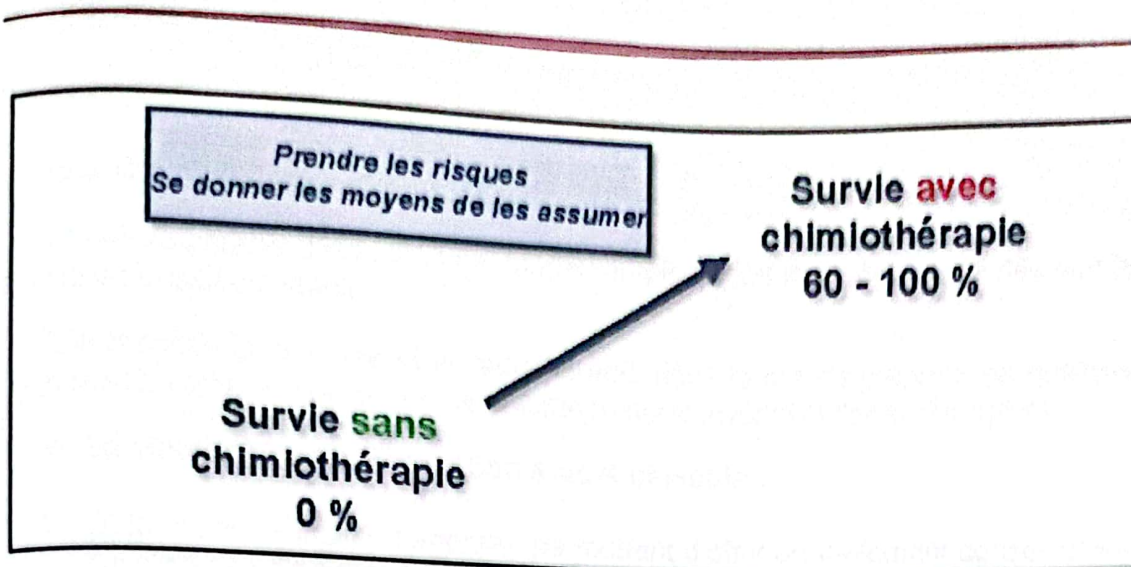


Figure4: Schéma explicatif des buts d'une chimiothérapie à visée curative.

III.2. La chimiothérapie à visée adjuvante :

Elle intervient après la chirurgie ou la radiothérapie ; c'est un traitement complémentaire visant à éliminer toute cellule cancéreuse ou métastase ayant échappée au premier traitement. Grâce à cette chimiothérapie adjuvante, statistiquement, les résultats de premier acte essentiel sont améliorés.

❖ Les objectifs d'une chimiothérapie adjuvante sont :

- Eliminer les micro-métastases avec la notion de rémission complète ou d'au moins prolongée.
- Diminuer les taux de récurrence.
- Améliorer la survie par la réduction de risque.
- L'efficacité est jugée par : - La survie global.
- La survie sans maladie.

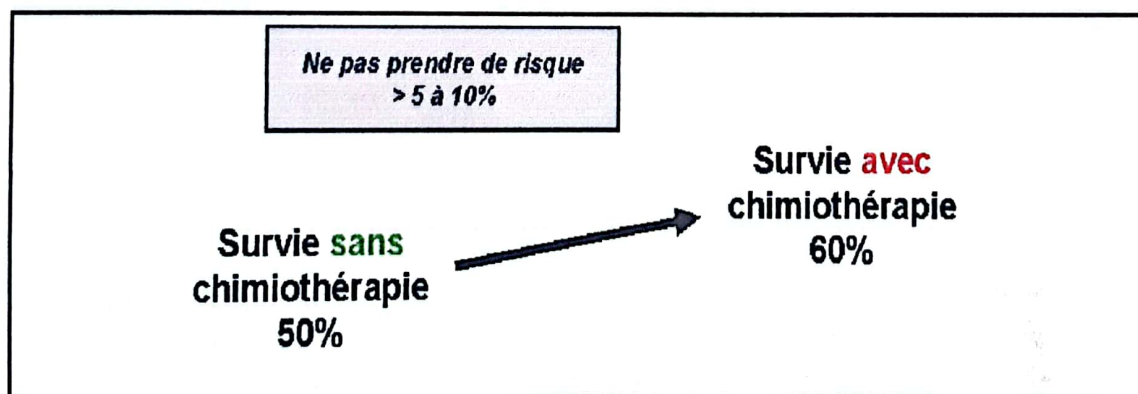


Figure 5 : Schéma explicatif des buts d'une chimiothérapie à visée adjuvante.

III.3. Chimiothérapie d'induction :

La chimiothérapie d'induction est fondamentale et doit être commencée dès que le diagnostic positif est établi.

Elle précède la chirurgie et la radiothérapie dans le but de préparer en quelque sorte le site, comme la réduction de volume tumoral favorisant l'acte chirurgical.

❖ La chimiothérapie d'induction a trois objectifs :

- Obtenir une réduction tumorale permettant d'offrir un traitement conservateur qui n'est pas d'envisageable d'emblée.
- Sélectionner les tumeurs qui résistent à un protocole initial pour le remplacer par un autre qui peut être plus efficace.
- traiter la maladie métastatique (comme le traitement adjuvant).

III.4. La chimiothérapie palliative :

On entend par la chimiothérapie palliative un traitement réalisé chez un malade dans le but de prolonger la vie de ce dernier et d'améliorer son confort.

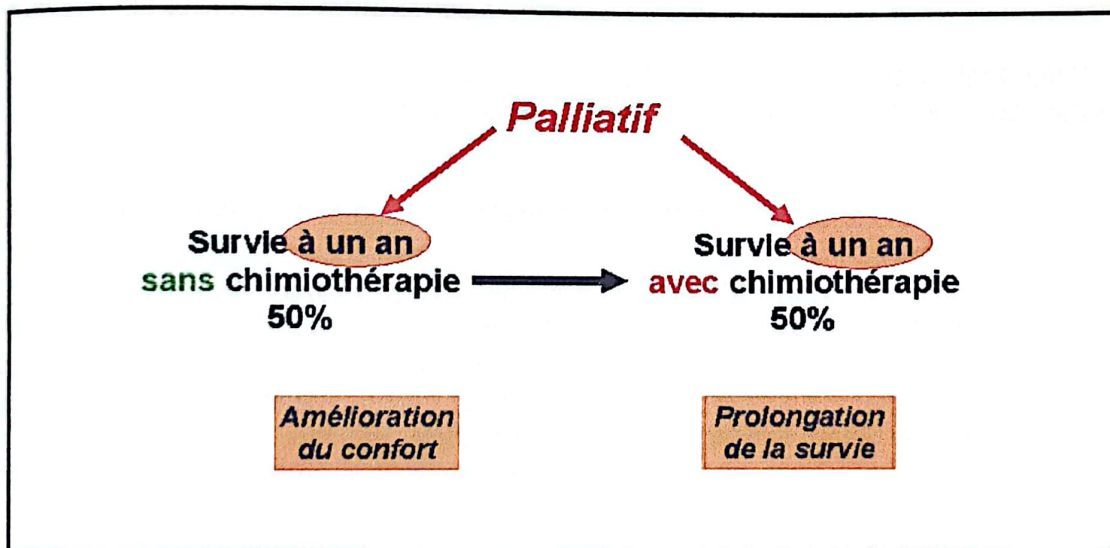


Figure6 : Schéma explicatif des buts d'une chimiothérapie à visée palliative : explication à l'échelon d'un groupe entier des malades. En fait, le plus souvent, on retrouve une prolongation de survie de quelques mois (voire de quelques jours). C'est dans ce cas que le dialogue avec le patient doit être efficace.

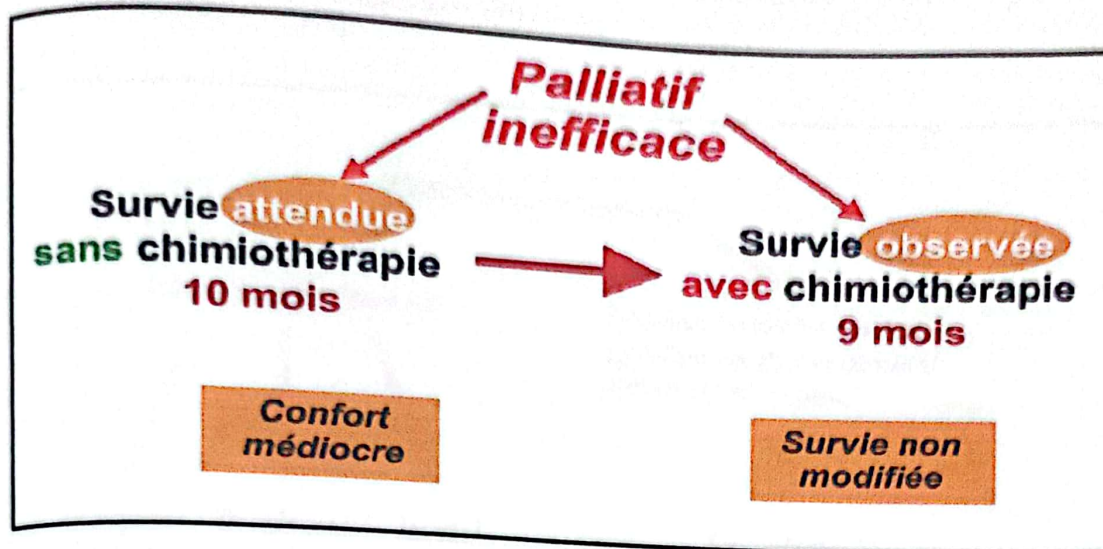


Figure 7: Chimiothérapie palliative inutile : dans le schéma ci-dessus, on voit que, pour un malade particulier, la chimiothérapie à visée palliative n'est pas efficace. La survie n'est pas modifiée (ici un peu diminuée par rapport à ce qu'on attendait) et le confort du patient est médiocre. Il faut arrêter une telle chimiothérapie dès qu'on s'aperçoit de son inefficacité.

III.5. Chimiothérapie simultanée :

Actuellement, on peut combiner la chimiothérapie avec d'autres traitements comme la chirurgie ou la radiothérapie, plusieurs cancers sont traités de cette manière.

IV. Les complications buccodentaires de la chimiothérapie :

Provoquées par l'action cytotoxique et immunosuppressive des molécules, les complications bucco-dentaires sont fréquentes, variées et parfois graves compromettant alors le déroulement du traitement. Elles surviennent, en général, de manière précoce, dans les 10 à 15 jours qui suivent le début de la cure.

Plus récemment, ont été signalées des complications tardives, séquellaires, parmi lesquelles des anomalies dentaires morphologiques.

IV.1. L'étiopathogénie :

Les complications buccales de la chimiothérapie sont deux types :

- Les unes résultent de l'effet direct, sur la sphère buccale, des agents utilisés (mucites, xérostomie, chimiocarie).
- Les autres indirectes, qui sont les conséquences, au niveau de la cavité buccale, d'une toxicité générale (infections secondaires à la leucopénie et à l'immunodépression, saignements buccaux secondaires à la

thrombocytopénie, ostéonécrose des maxillaires induite par les bisphosphonates, neuro-toxicité).

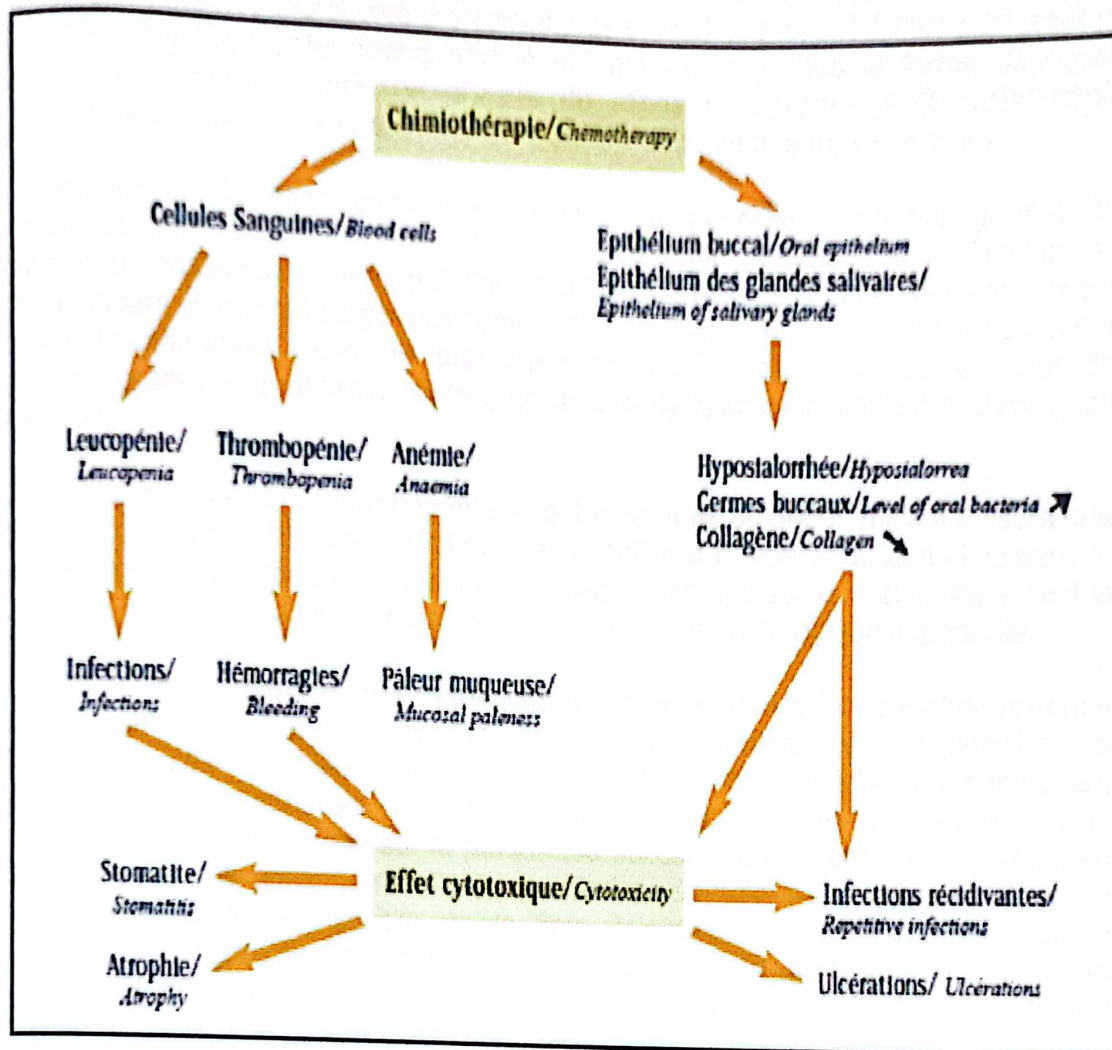


Figure8 : Mécanisme d'apparition des lésions buccales après chimiothérapie.

L'activité toxique de ces molécules sur la muqueuse buccale a été bien étudiée par LOCKHART et SONIS. Elle s'exprime par des altérations profondes de la muqueuse : atrophie (la plus précoce des transformations), hyperplasie épithéliale, dégénérescence du collagène et de certaines glandes salivaires.

À ces effets directement exercés par le médicament sur la muqueuse, s'ajoutent ceux induits par les traumatismes (dento-prothétique, alimentation) naturellement subis par la muqueuse. Ceci explique l'aspect atrophique et les lésions érosives observées en moyenne 4 à 5 jours après le début du traitement. Parmi les substances particulièrement stomato-toxiques, il faut citer le 5fluoro-uracile, le methotrexate, les anthracyclines (doxorubicine, daunorubicine, dactinomycine...) ou la cytarabine.

L'activité antimittotique exercée sur les cellules hématopoïétiques conduit à un tableau d'hypo- ou d'aplasie médullaire (neutropénie, thrombopénie, anémie) qui s'installe entre le 5ème et le 12ème jour. Cette dépression médullaire a longtemps limité l'efficacité des protocoles thérapeutiques et explique les modalités particulières d'administration de cette thérapeutique qui est réalisée sous la forme de cures discontinues, entrecoupées de phases de repos nécessaires à la restauration hématologique. Ces périodes d'inter cure durent en moyenne trois semaines.

Aujourd'hui l'intensification thérapeutique est possible grâce aux greffes de moelle et plus récemment de cellules souches périphériques, à l'utilisation de facteurs de croissance hématopoïétique (NEUPOGEN®), ainsi qu'au développement des secteurs d'hospitalisation protégés. Il faut souligner qu'avec le développement des chimiothérapies dites de prévention appliquées aux malades en état de rémission clinique apparente, la fréquence des cytopénies médullaires chroniques s'accroît.

La leucopénie et la thrombopénie y sont modérées au début, mais à mesure que dure le traitement, elles sont de plus en plus difficiles à réparer, créant ainsi dans le temps un état de cytopénie séquellaire. Pratiquement toutes les molécules – sauf la bléomycine et la vincristine – présentent une toxicité hématologique importante.

De la même manière, **les cytotoxiques vont déprimer les cellules souches du système immunitaire** rendant ces malades particulièrement sensibles à l'infection l'aplasie médullaire aiguë ou chronique et l'immunodépression contribuent au développement d'autres complications buccales ou aggravent celles liées à la toxicité directement exercée sur la muqueuse buccale : atrophie de la muqueuse en relation avec l'anémie, ulcérations profondes aphthoïdes en rapport avec la neutropénie et le déséquilibre de la flore buccale, hémorragies du fait de la thrombopénie, développement d'infections opportunistes fongiques et virales et "réveil" des infections dentaires latentes. Infections dentaires et hémorragies sont directement liées à la profondeur de l'aplasie.

Les infections se voient en général, pour un compte de polynucléaires neutrophiles inférieur à 2 000/mm³. Les hémorragies surviennent dès que le taux de plaquettes est inférieur à 50 000 plaquettes/mm³, parfois pour des taux supérieurs.

L'origine des troubles de l'odontogénèse est encore mal connue ; on peut supposer qu'ils résultent de l'effet de la toxicité directe de la molécule exercée sur les améloblastes et les odontoblastes, mais on ne peut exclure l'incidence que peuvent avoir les perturbations hormonales thyroïdienne et hypophysaire. Quant aux altérations diffuses de l'émail qui conduisent à des caries multiples rappelant celles observées après irradiation cervico-faciale, on peut incriminer, outre l'effet sur les cellules odontogènes, la xérostomie, l'acidité buccale qui découle de l'hyposialie et des vomissements, la dénutrition et l'absence d'hygiène pendant des périodes prolongées.

IV.2. La clinique :

Les complications orales qui prennent des aspects cliniques variés, surviennent avec une fréquence et une acuité plus ou moins grandes, fonction des molécules utilisées, de la durée du traitement, des traitements associés (radiothérapie), de la maladie elle-même et de l'état buccodentaire initial.

IV.2.1. Les manifestations directes :

IV.2.1.1. Les mucites :

IV.2.1.1.1. Physiopathologie de la mucite (American Cancer Society) :

La pathogenèse de la mucite n'est pas totalement comprise, mais elle fait intervenir des mécanismes directs et indirects. Les effets directs, causés par l'irradiation et la chimiothérapie, provoquent des lésions de l'épithélium buccal en interférant avec le renouvellement cellulaire et en induisant une apoptose.

Les effets indirects conduisent à la mucite buccale par le biais de la libération de médiateurs inflammatoires, de la perte de constituants salivaires protecteurs et d'une neutropénie induite par le traitement. Ces facteurs favorisent l'émergence d'infections bactériennes, virales et fongiques sur la muqueuse lésée.

La durée de la mucite est généralement de 16 jours après le début du traitement cytotoxique, la cicatrisation débutant approximativement au 12ème jour après l'arrêt du traitement anticancéreux. Elle varie en fonction du type de traitement anticancéreux :

Chimiothérapie :

- Chez les personnes traitées par chimiothérapie, la mucite buccale peut se développer dès le premier jour du traitement. Dans un premier temps, seuls les tissus situés en profondeur sont touchés et aucun signe n'est visible à l'intérieur de la bouche.
- En général, les symptômes n'apparaissent que 5 à 8 jours après le début du traitement. La mucite buccale peut persister pendant 7 à 14 jours avant que la cicatrisation des aphtes ne commence.
- Chez certains patients, la mucite buccale peut durer plus longtemps.

Radiothérapie :

- Les symptômes de la mucite buccale apparaissent plus tard (en général après 2 semaines). Il faudra attendre la fin du traitement pour que la cicatrisation ne commence. Les symptômes de la mucite buccale peuvent alors persister jusqu'à 8 semaines.

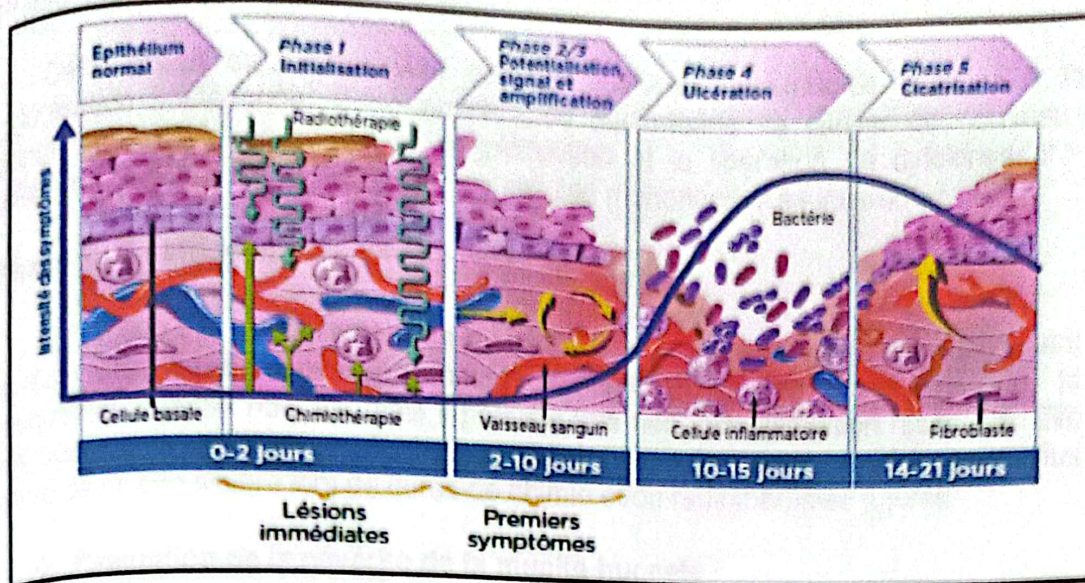


Figure8 : Image mentant les phases d'installation de la mucite.

La mucite passe par plusieurs phases pour atteindre le stade d'ulcération :

Phase 1 : Initialisation

Cette phase correspond aux lésions directes de l'irradiation ou de la chimiothérapie qui provoquent une altération des cellules et des brins d'ADN dans l'épithélium basal et la sous-muqueuse.

Des radicaux libres (Reactive Oxygen Species ou ROS) sont également générés et jouent un rôle de médiateur pour les événements biologiques des phases ultérieures (dommages directs sur la muqueuse et indirects par l'activation des facteurs de transcription).

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

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

Phase 3 : Amplification du signal

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

Phase 4 : Ulcération

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

Phase 5 : Cicatrisation

La mucite est généralement un événement aigu disparaissant progressivement après l'arrêt du traitement anticancéreux. Après la phase de cicatrisation, la muqueuse apparaît normale mais il persiste une néo vascularisation résiduelle. Elle est donc plus fragile et sensible aux agressions cytotoxiques ; donc à risque plus élevé de mucite sévère lors de cures de chimio et/ou radiothérapies futures.

❖ Evaluation de la sévérité de la mucite buccale :

Les éléments spécifiques à prendre en compte lors de l'examen de la bouche sont les suivants :

Changement de couleur, Hyposalivation, Modification de l'intégrité des muqueuses, Présence d'œdèmes au niveau des lèvres et/ou de la langue, Problèmes d'hygiène.

Il existe de nombreuses classifications plus ou moins complexes visant à évaluer la sévérité de la mucite buccale. Les plus utilisées en pratique clinique sont l'échelle OMS (Organisation Mondiale de la Santé)/ WHO et l'échelle américaine NCI. Selon la classification (OMS / WHO), la mucite buccale comprend quatre "grades" allant du plus bénin au plus sévère :

- Mucite buccale légère ou modérée = Grades 1 et 2 (OMS) :

Les grades 1 et 2 se caractérisent par la présence de douleurs modérées et d'un début d'ulcération.

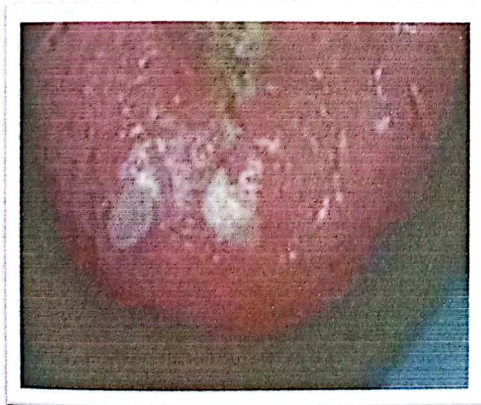


Figure 9 : Grade I :
Erythème ,
Sensation désagréable (douleur)

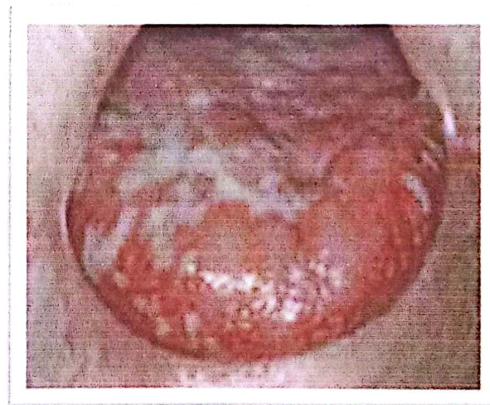


Figure 10 : Grade II :
Erythème, ulcère, aphte (douleur),
Alimentation solide possible.

- Mucite buccale sévère = Grades 3 et 4 (OMS) :

Les grades 3 et 4 caractérisent une mucite buccale sévère. Au grade 3, les patients ne tolèrent plus la nourriture solide et doivent donc passer à une alimentation exclusivement liquide. Au grade 4, il devient impossible de s'alimenter et le recours à une alimentation par sonde gastrique peut s'avérer nécessaire.



Figure 11 : Grade III :

Ulcère/aphte (douleur importante)
Seulement l'alimentation possible

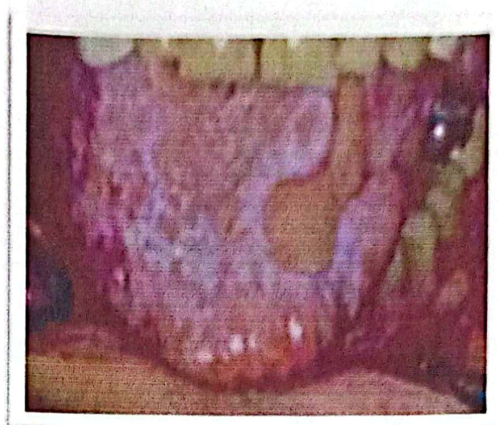


Figure 12 : Grade IV :

ulcères/aphtes (douleur intolérable)
Alimentation per os impossible,

Certaines drogues telles que le méthotrexate, l'actinomycine D et la daunomycine, sont à l'origine d'ulcération de la muqueuse buccale, qui peuvent secondairement s'étendre aux lèvres, à la langue et à l'œsophage.

Quelques jours après le début de la chimiothérapie, les patients se plaignent de picotements buccaux, de brûlures, de sécheresse buccale, d'une dysphagie, d'une perte de goût, d'une sensibilité accrue des dents et des gencives.

Témoin du ralentissement cellulaire, la muqueuse devient fine, amincie, fragile, luisante, la langue présente une décapillation en plaques ou diffuse.

L'atrophie de la muqueuse dans un contexte de sécheresse buccale rend ces muqueuses très vulnérables, propices au développement de lésions érosives et ulcéreuses sous l'effet de traumatismes mineurs.

La dégénérescence du collagène facilite aussi la survenue de vésicules qui crèvent rapidement et laissent place à des ulcérations.

Ces ulcérations peuvent être minimales, superficielles, peu étendues, et peu sensibles, d'autres fois elles sont étendues, profondes, très douloureuses, obligeant à une alimentation parentérale.

Elles s'observent essentiellement sur les muqueuses non kératinisées : face ventrale et bords de langue, face interne des joues et des lèvres, voile, planché.

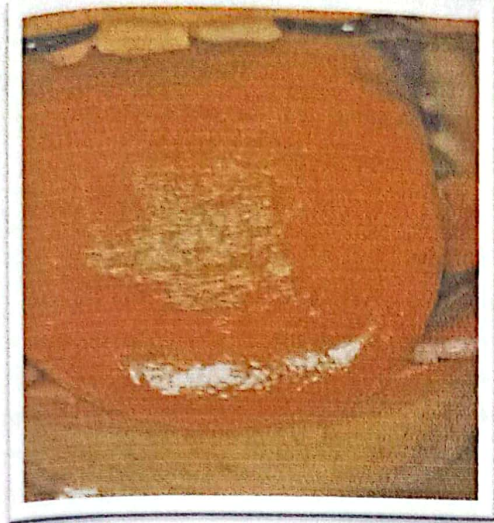


Figure 13 : Dépapillation diffuse de la face dorsale de la langue en relation avec l'effet cytotoxique des médicaments sur la muqueuse buccale et l'anémie.

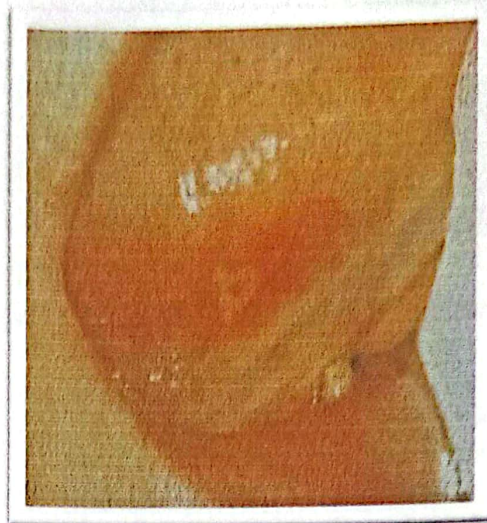


Figure 14 : Ulcération d'un bord de langue sur une muqueuse atrophique, favorisée par le frottement contre les dents.

Les ulcérations dues à la neutropénie sont observées avec un taux de polynucléaires neutrophiles (PN) circulants inférieur à 1 000-2 000/mm³, en n'importe quel site buccal. Elles prennent l'aspect d'une ulcération aphtoïde : plus ou moins creusantes, elles ont des bords réguliers, sont recouvertes d'un enduit épais, blanc jaunâtre, fermement adhérent, la muqueuse environnante est peu enflammée. La guérison de ces ulcérations est étroitement liée à l'augmentation des PN circulants.

Les gingivites ulcéreuses ou ulcéronécrotiques dont l'apparition et la gravité sont conditionnées par l'état gingival préexistant sont également en relation avec la neutropénie.

Les stomatites infectieuses opportunistes résultent de l'immunodépression et sont observées chez 35 à 50% des patients en fonction de la pathologie initiale. Elles se développent à partir de germes du tractus digestif et des voies aériennes supérieures essentiellement (plus de 50% des cas) ou à partir de germes provenant de germes hospitaliers.

Il s'agit de mono infections le plus souvent : infections bactériennes (35%), fongiques (candidose, aspergillose) (50%) et virales (herpès, zona) (15%).

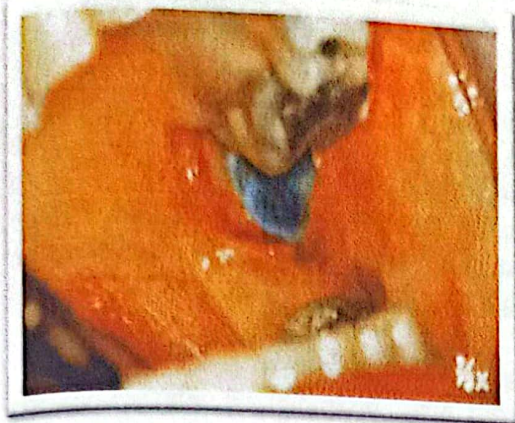


Figure 15 : Ulcération de la joue niveau contact de la dent de sagesse maxillaire pendant la phase de neutropénie.



Figure 16 : mucite siègeant au de la zone rétro-commissurale induite par la chimiothérapie. On observe une membrane d'aspect blanchâtre sur une plage érythémateuse.

Les mycoses sont surtout provoquées par *candida albicans* et se manifestent par une stomatite érythémateuse, un muguet ou une perlèche. Les infections virales les plus fréquentes sont herpétiques, à la suite de la réactivation de l'HSV 1 et touchent les lèvres et la muqueuse buccale .

En présence d'ulcérations de la muqueuse buccale, ces infections peuvent être le point de départ de complications systémiques graves.



Figure 17 : Gingivite ulcéreuse au cours de la phase d'aplasie.



Figure 18 : Ulcération linguale et herpès labial pendant la phase d'aplasie.

IV.2.1.2. La xérostomie :

Certains agents, tels que l'adriamycine, peuvent être à l'origine d'une altération de la sécrétion salivaire, favorisant l'apparition de la xérostomie. Cette sécheresse buccale dont se plaignent fréquemment les malades, est transitoire et liée au dysfonctionnement des glandes salivaires ; elle se manifeste par une salive épaisse et collante, une muqueuse sèche et atrophique, décalcification de l'émail et l'apparition des candidoses et des parodontites.

Elle est plus fréquente et plus sévère chez les patients traités par radiothérapie cervico-faciale. En général, une régénération partielle est observée plusieurs mois après l'arrêt de traitement, avec une amélioration partielle de la fonction. Cependant, pour la majorité des patients, elle reste définitivement altérée.

IV.2.1.3. La chimio carie :

Les caries liées à la chimiothérapie sont des manifestations rares qui se présentent sous forme de décalcification en regard de la gencive marginale.

Le traitement repose au stade précoce sur l'application topique de fluor. A un stade plus avancé, des techniques restauratrices seront à envisager.

IV.2.1.4. Les anomalies dentaires morphologiques :

Les enfants qui ont subi une chimiothérapie pendant la période de l'odontogénèse peuvent présenter ultérieurement :

- des agénésies dentaires ;
- des anomalies morphologiques : nanisme dentaire, racines dentaires rabougries ou absentes, constrictions radiculaire ;
- des anomalies de la structure de l'émail dentaire ;
- une plus grande sensibilité à la carie accompagne parfois ces anomalies.

Ces malformations s'observent avec le maximum d'acuité au niveau des prémolaires et des secondes molaires permanentes. Leur importance est fonction de l'âge de l'enfant au moment du traitement, de la durée de ce dernier et des protocoles utilisés.

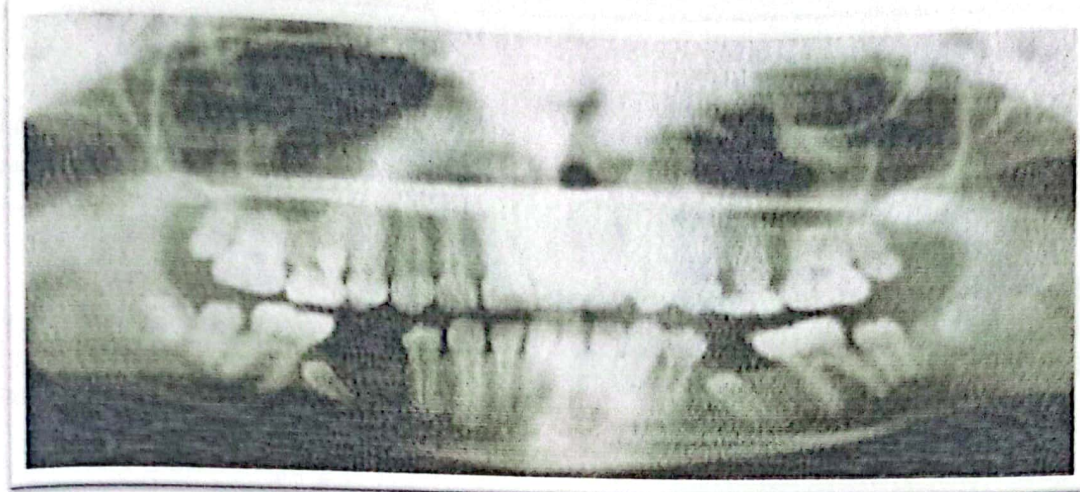


Figure 19 : Nanisme des 2èmes prémolaires et des 2èmes molaires chez une adolescente de 11 ans chimiothérapée pour une tumeur blastique de la marge anale entre 2 et 4,5 ans d'âge.

IV.2.1.5. L'ostéochimionécrose maxillo-mandibulaire :

IV.2.1.5.1. Définition :

L'ostéonécrose est caractérisée par la mise à nue de l'os avec parfois une fistulisation au niveau de la peau ou du sinus.

La définition de l'ostéochimionécrose retenue par l'American Association of Oral et Maxillo-facial surgery est la présence d'os exposé dans la région maxillo-faciale persistant plus de 8 semaines chez un patient ayant reçu ou en cours de traitement par **bisphosphonates**, sans antécédent de radiothérapie cervico-faciale, en l'absence de localisation métastatique au niveau de la zone d'ostéonécrose.

IV.2.1.5.2. Les bisphosphonates (BP) :

IV.2.1.5.2.1. Définitions des (BP) :

Les BP sont des petites molécules analogues du pyrophosphate inorganique dont la demi-vie sanguine est très courte (30-120 min), mais qui s'accumulent très rapidement dans la matrice osseuse calcifiée exposée au flux sanguin ce qui explique leur très longue durée de vie tissulaire. Ils ne sont pas métabolisés en raison de la stabilité des liens phospho-ester, mais excrétés par les reins. Les BP sont mal absorbés per os en raison de leur polarité.

Les BP sont constitués de deux phosphates réunis par des liens phospho-ester à un carbone central, présentant une chaîne latérale qui peut inclure un atome d'azote ou non.

IV.2.1.5.2.2. Le mode d'action des (BP) :

Les bisphosphonates inhibent la résorption osseuse par la fixation de façon sélective sur la structure cristalline de l'hydroxy-apatite de la phase minérale du tissu osseux. Ils sont absorbés par les ostéoclastes, perturbent leur fonctionnement et induisent leur apoptose.

L'activité inhibitrice sur les ostéoclastes dépend de la structure chimique des bisphosphonates. Les bisphosphonates de première génération, sans groupement amine, se substituent à l'adénosine triphosphate pour former un métabolite toxique pour les ostéoclastes.

Les bisphosphonates de deuxième et troisième générations, amino-bisphosphonates, interfèrent avec la voie du mévalonate perturbant la signalisation intracellulaire et inhibant ainsi l'activité des ostéoclastes. De plus, le zolédronate et le pamidronate inhibent l'angiogenèse et peuvent induire des nécroses osseuses avasculaires.

IV.2.1.5.2.3. La classification des (BP):

Selon que le radical contient ou non un atome d'azote, on distingue deux formes des BP :

- Les BP sans groupe amine (première génération) :

Ils comprennent l'étidronate et clodronate, ils sont métabolisés par les ostéoclastes en analogues d'ATP cytotoxique non hydrolysable qui à haute concentration inhibent l'ATP/ADP translocase. Ceci entraîne une perte de potentiel membranaire des mitochondries et une induction directe de l'apoptose des ostéoclastes.

- Les amino-BP (dernière génération) :

Ils sont plus puissants et non métabolisés. Ils s'accumulent donc dans l'os et induisent sa nécrose. Ils sont 10 à 100 fois plus efficaces sur la résorption osseuse que les BP de première génération. Il s'agit du pamidronate, du zolédronate, de l'alendronate, de l'ibandronate et du résidronate.

V. Les indications des (BP) :

- Les BP intraveineux sont utilisés :
 - En pathologie tumorale maligne chez des patients présentant un myélome multiple, des métastases osseuses de cancer (sein, poumon, foie).

-
- Pour réduire de manière statistiquement significative les complications squelettiques (comme fractures pathologiques, compression médullaire, hypercalcémie, douleurs).
 - Pour réduire la nécessité de la radiothérapie ou de la chirurgie osseuse.
 - Les BP oraux sont indiqués dans :
 - L'ostéoporose post ménopausique ou cortico-induite.
 - Maladie de Paget.
 - Ostéogénèse imparfaite.
 - Ostéite mandibulaire primitive.
 - Résorption parodontale.

IV.2.1.5.2.5. Les effets secondaires généraux des (BP) :

Les effets secondaires généraux habituels des BP sont :

- Un syndrome grippal avec fièvre.
- Fatigue.
- Frisson.
- Arthralgies.
- Myalgies.
- Des ostéonécroses.
- Des troubles gastro-intestinaux avec nausées et vomissements.
- Des altérations de la fonction rénale.
- Des troubles sanguins tels que l'anémie et leucopénie.
- Des troubles oculaires avec conjonctivite.
- Des ulcérations de la muqueuse orale œsophagienne et gastrique lors de la prise de BP oraux.

VI. La prise en charge d'un patient sous bisphosphonates :

Les médecins prescripteurs et les chirurgiens-dentistes ont un rôle important d'information et d'éducation du patient avant, pendant et après l'instauration d'un traitement par bisphosphonate oral ou parentéral.

- **Avant le début du traitement par (BP) :**
 - Un bilan buccodentaire clinique et radiologique doit être réalisé
 - La cavité buccale doit être remise en état.
 - Si des actes invasifs sont nécessaires ils doivent être :
 - sous antibioprofylaxie,
 - sous anesthésie locale
 - avec ou sans vasoconstricteur,

-
- avec une régularisation osseuse minutieuse et une suture hermétique du site opératoire.
 - Des contrôles de cicatrisation devront être réalisés durant deux à trois semaines.

Le traitement par bisphosphonates doit débuter après la remise en état buccodentaire et la cicatrisation complète du site opératoire. Idéalement 120 jours après la chirurgie, période difficile à observer, surtout en cas de maladie maligne.

- **Pendant le traitement par (BP) :**

- Le chirurgien dentiste doit se mettre en relation avec l'équipe médicale quant à la possibilité d'un éventuel arrêt du traitement.
- L'utilité de l'arrêt des bisphosphonates avant les actes invasifs est controversés car on évalue le temps de demi-vie osseuse de ces médicaments à plus de dix ans.
- La consultation dentaire permettra de rechercher les foyers infectieux et de donner des conseils d'hygiène au patient.
- Les soins dentaires seront effectués sous couverture antibiotique.
- Certains actes invasifs (chirurgie implantaire, parodontale) sont contre-indiqués, d'autres (avulsions dentaires) sont à éviter.
- En cas d'urgence chirurgicale nécessitant l'avulsion dentaire :
 - l'anesthésie est réalisée sans vasoconstricteur
 - la régularisation osseuse doit être rigoureuse et le site opératoire fermé hermétiquement
 - Une antibiothérapie doit être instaurée jusqu'à la cicatrisation muqueuse au niveau du site opératoire avec une évaluation clinique et radiologique régulière. L'utilité de l'antibiothérapie est controversée, sa prescription étant justifiée par le risque infectieux du patient dû à sa maladie maligne ou à ses traitements immunosuppresseurs et non par la thérapie avec bisphosphonate.

- **Après le traitement par (BP) :**

- Un contrôle buccodentaire clinique et radiologique doit être réalisé tous les quatre mois en cas de traitement intraveineux ou annuellement en cas de traitement per os.

- Les actes invasifs osseux et muqueux sont à éviter. La fréquence du suivi sera susceptible d'être modifiée en cas d'apparition d'ostéonécrose ou d'une urgence buccodentaire.

A retenir :

De nombreux essais cliniques ont montré l'efficacité des bisphosphonates dans le traitement des complications liées au BP (l'ostéolyse maligne). Ces essais ont permis de poser les indications indiscutables (hypercalcémie, prévention des complications osseuses du cancer du sein métastatique et du myélome) et les modalités d'administration des bisphosphonates.

Bien que l'efficacité des bisphosphonates soit attribuable au fait qu'ils ont des propriétés anti-resorptives (en agissant directement ou/et indirectement sur les ostéoclastes et leurs précurseurs), ceux-ci agissent sur les cellules tumorales suggérant que leur utilisation thérapeutique peut être envisagée à titre préventif. Les bisphosphonates, médicaments utilisés initialement à visée palliative, deviennent désormais une classe thérapeutique à part entière en cancérologie.

En retournant à l'ostéochimionécrose maxillaire et essentiellement mandibulaire qui représente l'effet secondaire le plus sévère du traitement par bisphosphonates :

VII. Physiopathologie :

L'incorporation osseuse des BP est proportionnelle à l'intensité du remodelage osseux au moment de leur utilisation, leur concentration est donc plus élevée dans les zones de croissance, les sites osseux en cours de cicatrisation, les sites tumoraux et ceux qui présentent naturellement un taux de remodelage physiologique plus important comme l'os alvéolaire des maxillaires.

C'est probablement la raison pour laquelle les ostéonécroses associées aux BP concernent presque toujours les maxillaires et exceptionnellement d'autres sites. Toutefois, le mécanisme étiopathogénique de l'ostéonécrose n'est pas clairement élucidé. Plusieurs hypothèses étiologiques ont été proposées.

❖ **Théorie de l'hypocellularité :**

L'ostéonécrose serait due à une diminution du remodelage osseux physiologique induite par les BP.

❖ **Théorie de l'hypo vascularisation :**

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

La vascularisation intra-osseuse serait également affectée par l'effet anti-angiogénique de certaines molécules de BP comme le zolédronate et le pamidronate.

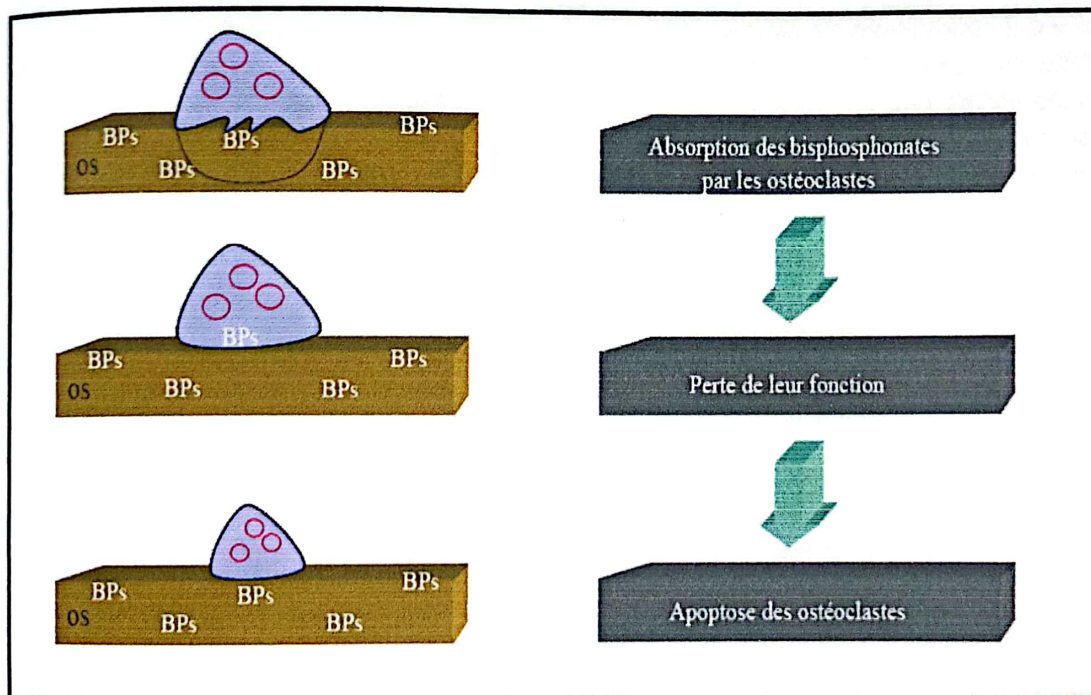


Figure 20 : Effets des BP sur les ostéoclastes.

❖ Théorie des micro-fractures :

Un traitement fortement dosé pourrait conduire à un os « gelé » dont le remodelage est inhibé de façon trop importante. Cet effet est surtout observé avec les amino-BP puissants comme le pamidronate et le zolédronate, mais il peut être aussi observé avec l'alendronate. Cet os inerte a perdu toute capacité de réparation des micro-fractures physiologiques induites par la fonction.

❖ Théorie infectieuse :

Dans la cavité buccale, les maxillaires sont soumis lors de la fonction (mastication) et des para-fonctions (bruxisme), à un stress régulier qui stimulerait l'activité de remodelage entraînant une incorporation plus importante des BP.

Cette accumulation de BP pourrait induire une réduction drastique du remodelage favorisant la nécrose osseuse. Dès la vascularisation de la muqueuse sus-jacente est réduite, tout traumatisme mineur pourrait entraîner une exposition de l'os nécrosé sous-jacent.

La colonisation secondaire par la flore buccale de l'os nécrosé exposé peut être responsable de douleurs ou d'accidents infectieux souvent révélateurs de l'ostéonécrose.

❖ Théorie toxique :

Une autre hypothèse suggère que l'ostéonécrose pourrait se développer à partir de la muqueuse. La diminution du turn-over osseux par les BP aurait un effet "toxique" sur la muqueuse buccale : ceci expliquerait l'apparition d'une déhiscence de la muqueuse, la contamination bactérienne de l'os à partir du milieu entraînant le développement d'une ostéonécrose et l'absence d'évolution favorable de la cicatrisation.

En fin certains facteurs génétiques prédisposant pourraient favoriser le développement d'une ostéonécrose.

VIII. Clinique :

L'ostéochimionécrose maxillo-mandibulaire induite par les bisphosphonates se définit cliniquement par la présence d'une zone d'exposition osseuse maxillaire et/ou mandibulaire, qui ne répond pas à un traitement d'au moins six semaines. Cette pathologie a été classée par RUGGIERO et AL en trois stades suivant l'étendue des symptômes :

- **Stade I :**

Il correspond à la nécrose aseptique de l'os et son exposition asymptotique.

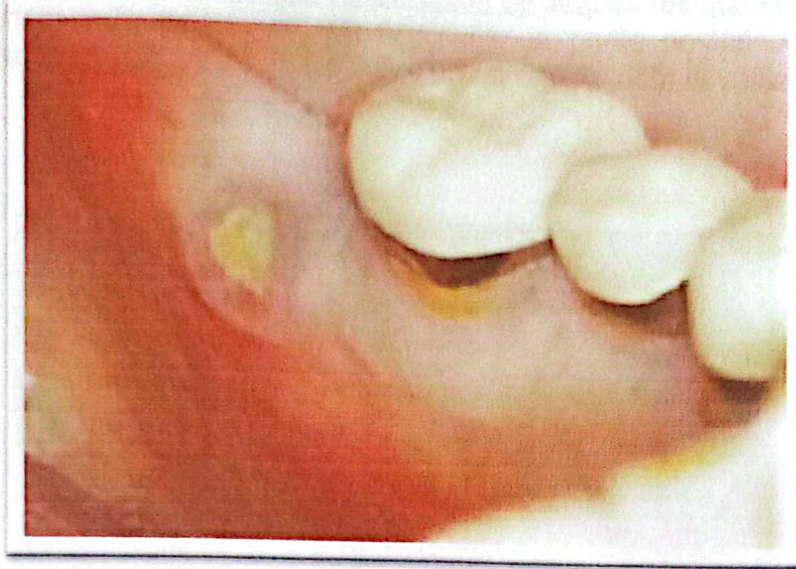


Figure 21 : exposition osseuse de faible étendue.

- **Stade II :**

Il correspond à l'infection secondaire de l'os nécrotique exposé, avec l'apparition de douleurs, d'une inflammation des parties molles, d'écoulements purulents et d'abcès dentaires de proximité aboutissant à la mobilité, voire à la perte de ces dents.



Figure 22 : ostéonécrose dans la région maxillaire antérieure : exposition osseuse qui s'est étendu progressivement après l'extraction de deux dents restantes et ayant la nécessité de la réalisation d'une maxillectomie subtotale.

- **Stades III :**

Il se caractérise par l'extension de l'infection aux parties molles péri mandibulaires et péri maxillaires, par la formation de séquestres étendus s'éliminant plus fréquemment à la mandibule, en particulier la partie postérieure de la ligne mylohyoïdienne, peut être parce qu'il s'agit d'un os dense dont la vascularisation est terminale.



Figure 23 : Exposition osseuse étendue, associée à une fistule cutanée.

L'absence de traitement peut conduire à un gêne à l'alimentation, une perte de poids importante, une dysarthrie, un trismus et des douleurs extrêmement vives. Le délai entre le début des symptômes et le diagnostic est passé de plus de dix mois avant 2005, à une moyenne de trois mois actuellement.

- ❖ **Evaluation clinique et para clinique :**

L'examen clinique initial et la radiographie panoramique permettent d'estimer la gravité des lésions osseuses, leur étendue, celle des processus inflammatoires et de leurs complications. L'importance des lésions peut être sous estimée, en particulier au début d'évolution. L'IRM est utile pour préciser l'étendue de l'inflammation dans l'os. La tomodensitométrie est très importante pour préciser l'extension de l'atteinte osseuse.

Les anomalies les plus fréquemment observées à la tomodensitométrie sont l'altération de la structure trabéculaire de l'os, l'érosion des couches corticales, l'ostéosclérose, les séquestres (inférieurs ou supérieurs à 15 mm) et la présence d'une réaction périostée. Certains signes sont spécifiques de l'ostéochimionécrose due aux BP, comme la présence d'os néoformé secondaire à la réaction persistée, y compris à l'intérieur du sinus maxillaire.

Une biopsie est nécessaire dès qu'une métastase osseuse est suspectée car l'examen de l'activité métabolique au PET-scan ou à la scintigraphie, ne sont pas suffisamment spécifique.

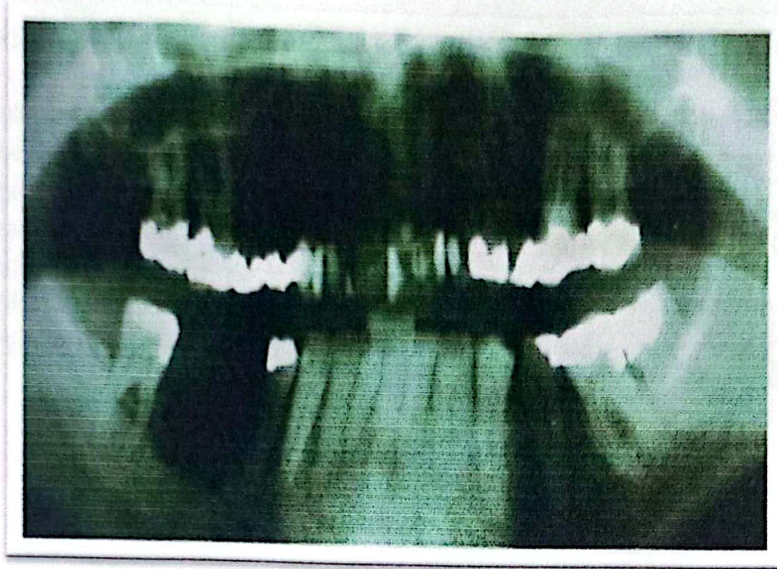


Figure 24 : Radiographie panoramique montrant une zone de résorption osseuse entre la 45 et 48.

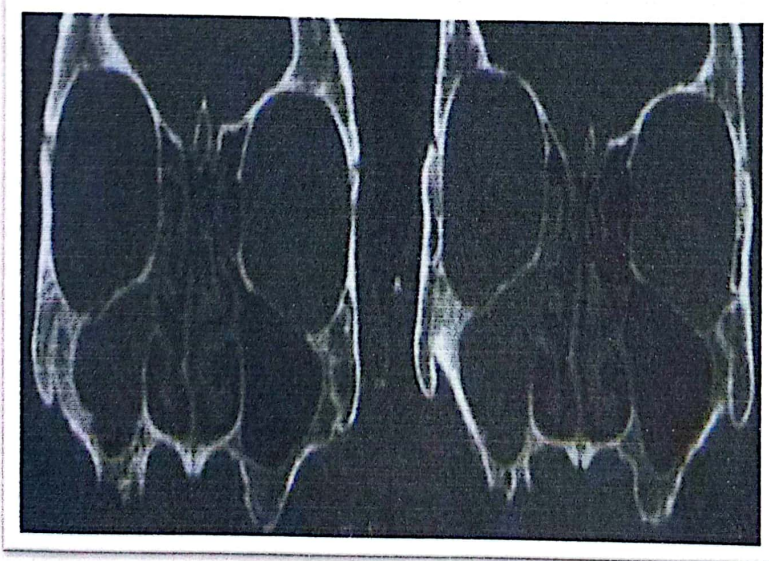


Figure 25 : examen tomographique montre une lyse osseuse dans la région de la 16 après extraction accompagnée d'une sinusite homolatérale.

IV.2.1.5.6. Diagnostique :

- **Diagnostique positif :**

Une exposition osseuse persistante, pendant plus de 2 mois, chez un sujet non irradié, traité par biphosphonates signe le début d'une ostéochimionécrose.

- **Diagnostique différentiel :**

- Les tumeurs osseuses malignes
- L'ostéomyélite
- L'alvéolite
- Traumatisme prothétique ou autre (également facteur déclenchant de l'ostéochimionécrose)
- L'alvéolite
- La gingivite ulcéro-nécrotique.

A retenir :

Compte tenu de l'augmentation importante du nombre de cas d'ostéonécrose dans le monde, les chirurgiens-dentistes doivent assurer la prévention de cette pathologie en collaboration étroite avec les médecins prescripteurs mais aussi l'information des patients sur l'utilité de pratiquer un examen buccodentaire régulier et d'avoir une bonne hygiène buccodentaire.

Le personnel soignant paramédical qui aide les personnes âgées, surtout celles dépendantes, dans la réalisation du nettoyage buccodentaire a un rôle important dans le dépistage précoce des lésions muqueuses. Ces lésions peuvent être dues au port des prothèses amovibles et se compliquer chez un patient sous bisphosphonates, d'une ostéonécrose des maxillaires dont la prise en charge doit être précoce.

La surveillance des patients porteurs de prothèses amovibles ainsi que la réparation ou la réfection des prothèses mal adaptées, blessantes, réduit l'incidence de l'ostéonécrose. Une telle attitude préventive permet de réduire le risque d'apparition des cas d'ostéonécrose des maxillaires chez les patients sous bisphosphonates. Deux études prospectives trouvent que le risque d'ostéonécrose des maxillaires diminue après l'instauration d'un suivi buccodentaire adéquat.

IV.2.2. Les manifestations indirectes :

IV.2.2.1. Les infections :

Elles peuvent être bactériennes, fongiques ou virales. Elles résultent des effets immunosuppresseurs des drogues utilisées pour la chimiothérapie. Les infections bactériennes sont essentiellement d'origine dentaire. Le traitement de ces infections nécessite l'éradication de la cause et la prescription d'antibiotiques.

Les infections fongiques (qui représentent 70% des cas d'infection) sont le plus souvent des candidoses (*Candida albicans*). Elles sont très fréquentes chez les patients immunodéprimés et quasi constantes chez les patients dont la numération des polynucléaires est inférieure à $200/\text{mm}^3$. Les territoires préférentiellement touchés sont ; la muqueuse buccale, le palais, et la muqueuse pharyngienne, elles se présentent généralement sous forme pseudomembraneuse (plaques blanches disparaissant, au frottement mais peuvent également posséder un aspect hyperplasique ou érythémateux).

Dans le cas d'infections étendues (avec une œsophagite, par exemple) ou systémiques, un traitement par voie intraveineuse sera réalisé en milieu hospitalier.



Figure 26 : Candidose oropharyngée.

Les infections virales sont dominées par les manifestations herpétiques; l'herpes simplex virus (HSV) et l'herpes zoster (HSZ) sont les principaux pathogènes viraux responsables des infections chez les patients sous chimiothérapie. Les lésions peuvent apparaître n'importe où dans la cavité buccale ou au niveau des surfaces péri-orales.



Figure 27 : Infections à HSV intéressant le vermillon de la lèvre supérieur secondaire à une chimiothérapie anti-cancéreuse.

Les symptômes présentés par le patient sont des démangeaisons, des sensations de brûlures et des douleurs suivies par l'apparition de vésicules éclatant rapidement en laissant place à de multiples ulcérations sur une base érythémateuse (mimant les ulcérations provoquées par la mucite ou la stomatite chimio-induites).

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

Ces foyers infectieux peuvent initier une infection régionale (cellulite péri maxillaire, ostéite...) et surtout générale (septicémie). Ils peuvent aussi être à l'origine d'une fièvre inexpiquée.

IV.2.2.2. Troubles de l'hémostase et de coagulation :

La chimiothérapie altère, de façon quantitative et qualitative, les plaquettes.

Les hémorragies, liées à la thrombopénie, à la coagulation intra vasculaire disséminée ou au déficit en fibrinogène, se manifestent sous forme d'hémorragies sous-muqueuses (purpura, bulles sanglantes) ou de gingivorragies survenant spontanément ou sous l'effet du brossage et de la mastication.

Elles se développent essentiellement sur des gencives qui initialement présentent un certain degré d'inflammation.

Si un saignement spontané peut être observé, notamment en cas de mucite ou de surinfection, c'est surtout le risque postopératoire qui doit être pris en considération.



Figure 28 : Purpura buccal accompagnant la thrombopénie.



Figure 29 : hémorragie spontanée chez un patient traité par chimiothérapie et présentant une thrombocytopénie, on notera des pétéchies au niveau de la face dorsale de la langue.

IV.2.2.3. La neurotoxicité :

Bien que leur manifestation siège au niveau des nerfs périphériques, certaines molécules telles que la vinblastine et la vincristine peuvent être aussi à l'origine de douleurs qui miment une pulpite.

La douleur, qui peut être bilatérale, est plus fréquente dans la région molaire. Le diagnostic nécessite de vérifier l'absence d'anomalies radiographiques et cliniques ainsi que de bien connaître les effets secondaires des agents utilisés dans le cadre de la chimiothérapie.

A retenir :

Les complications bucco-dentaires sont le fait de l'effet cytotoxique des médicaments de la chimiothérapie exercé directement sur la muqueuse buccale ou par l'intermédiaire de la moelle osseuse (cellules sanguines). Anémie, neutropénie, thrombopénie conjuguent leurs effets pour le développement de stomatites, de gingivorragies, d'épisodes infectieux dentaires et parodontaux, d'infections opportunistes. Ces complications surviennent essentiellement pendant la phase d'intercure, entre deux cycles.

Les mucites sont l'effet le plus fréquent des effets directs de la chimiothérapie ; ce sont des lésions de l'épithélium buccale passant par plusieurs phases induisant à des différents grades (quatre grades selon la classification de l'OMS).

Pour les effets indirects on trouve essentiellement les troubles de l'hémostase et de coagulation qui sont liés à la thrombopénie, et les infections liés à la leucopénie.

V. Prise en charge d'un patient sous chimiothérapie :

Les modalités globales de prévention destinées à prévenir les complications per et post chimiothérapeutiques d'origine locale et générale, diffèrent selon le stade de traitement antinéoplasique et sa nature. Ces modalités consistent :

- Avant le traitement, en une préparation du patient ;
- Pendant le traitement, à limiter les manifestations aiguës précoces telles que mucites et infections locales mais aussi l'ostéonécrose des maxillaires;
- Après le traitement, à éviter les infections, y compris l'ostéonécrose et les risques hémorragiques.

V.1. Les soins bucco-dentaires avant la chimiothérapie :

Tous les patients nécessitant une chimiothérapie doivent faire l'objet d'une évaluation pré thérapeutique. Le plus souvent, le patient est adressé par son médecin traitant pour un bilan buccodentaire à la recherche des foyers infectieux existants ou potentiels. En général, ce type de consultation est demandé juste après le diagnostic d'une tumeur et avant le début de son traitement. Cette évaluation présente différents objectifs :

- Eliminer toute pathologie buccale pouvant manifester ou s'aggraver pendant le traitement anticancéreux ;
- Obtenir une base de comparaison vis-à-vis des séquelles potentielles induites par la chimiothérapie ;
- Détecter d'éventuelles métastases ;
- Minimiser l'inconfort du patient durant sa thérapie.

L'évaluation doit inclure un examen attentif des tissus mous, parodontaux et dentaires ainsi qu'un bilan radiographique, permettant le diagnostic d'éventuelles lésions osseuses des maxillaires. Un plan de traitement précisant notamment la chronologie des soins sera proposé au médecin traitant qui suit le patient. Cette approche doit être complétée, si nécessaire, par des examens sanguins.

Si une chimiothérapie est programmée, il est recommandé de :

- supprimer les foyers infectieux par avulsion ou soins conservateurs lorsque qu'ils ; sont possibles, dans les délais disponibles et de manière optimale :
- Avulsion des dents de sagesse enclavées avec foyer péri coronaire, des dents présentant de lésions parodontales sévères (présence de poches parodontales supérieures à 6 mm, présence d'une mobilité et/ou d'une suppuration au sondage), ainsi que les dents présentant une lésion péri-apicale ;
- Eliminer les lésions inflammatoires des maxillaires et toutes les sources potentielles d'infection ;

-
- Pratiquer un détartrage et un surfaçage prophylactique avant l'initiation de traitement anticancéreux ;
 - Réaliser les traitements endodontiques des dents non vitales symptomatiques au moins une semaine avant la chimiothérapie. En absence de symptomatologie, ce type de traitement pourra être reporté ;
 - Enseignement d'une technique de brossage efficace et adaptée, est indispensable pour réduire toute inflammation gingivale avant de débiter le traitement ;
 - Contrôle et désinfection des prothèses amovibles qui sont un excellent réservoir à *candida*.
-
- supprimer les facteurs d'irritation mécanique qui vont favoriser l'apparition des ulcérations buccales :
 - Polissage ou remplacement des obturations traumatisantes ;
 - Vérification des prothèses amovibles ;
 - Dépose des appareils d'orthodontie ;
 - Extraction des dents lactéales mobiles.
 - Respecter un délai minimum entre les soins et le début de la chimiothérapie au moyen de 5 ou 7 jours selon qu'il s'agira du maxillaire ou de la mandibule.
 - Informer le patient des effets secondaires de la chimiothérapie et des risques associés à la conservation de ses dents, en cas de refus d'avulsion de sa part.

Ces traitements préventifs doivent être menés avec une rigueur d'autant plus grande que l'aplasie prévue est grande, en particulier lors d'une intensification de la chimiothérapie suivie de greffe de moelle ou de pro géniteurs périphériques.

En pratique, il est intéressant de débiter ces soins dès que la greffe est programmée, ce qui peut permettre la réalisation de soins conservateurs plutôt que de multiples extractions, ainsi qu'une bonne mise en état parodontale.

A retenir :

Avant la chimiothérapie :

▣ Mesures communes :

- Examen clinique approfondi à la recherche des signes en faveur d'un pronostic réservé à défavorable.
- Etablir un plan de prise en charge globale du patient,
- Informer le patient sur les risques possibles,
- Instruction hygiéno diététiques : hygiène bucco dentaire,
- Eliminer toutes sources d'infection,
- Etre plus radical face au patient non motivé,
- Etre plus conservateur face au patient motivé
- Réaliser des soins dentaires et parodontaux,
- Insister sur le sevrage alcoolo tabagique,

▣ Si des actes invasifs sont nécessaires :

- Demander un bilan d'hémostase, NFS, groupage sanguin
- Réaliser des actes non traumatiques
- Espacer l'acte du début de la chimiothérapie
- Prescrire une antibiothérapie de couverture flash à base de 3g d'amoxicilline une heure avant l'acte opératoire, si les taux des neutrophiles $< 1000 / \text{mm}^3$.

V.2. Les soins bucco-dentaires pendant la chimiothérapie :

D'une façon générale, aucun acte chirurgical n'est souhaitable pendant la chimiothérapie. En cas d'urgence le traitement sera discuté avec l'oncologue, dans tous les cas, il sera le plus conservateur possible.

V.2.1. Mucites et ulcérations :

La précaution et le contrôle de ces manifestations doivent faire partie intégrante de la chimiothérapie. L'hygiène buccodentaire doit être une priorité. Les bains de bouche à base de chlorhexidine sont particulièrement efficaces pour prévenir les mucites secondaires à la chimiothérapie. En fait, il est possible d'éviter ou de réduire les ulcérations buccales induites par le méthotrexate en prescrivant de l'acide folique par voie topique ou systémique. Les stomatites induites par le 5-fluorouracile et le melfalan peuvent être réduites par le froid (eau glacée ou mise en place de glaçons dans la cavité buccale).

Le traitement de la mucite ne peut être que symptomatique et doit d'abord, être destiné à assurer la prophylaxie des surinfections par des bains de bouche alcalins (14 g /L de HCO₃-Na⁺) associés à la prise d'amphotéricine B par voie buccale. La douleur, si elle est buccale, peut être calmée par des applications topiques de gel de lidocaïne à 0,5 %. Cependant, l'anesthésie du carrefour pharyngo-laryngé peut entraîner des fausses routes, ce qui limite les possibilités de soulagement du patient à d'autres médicaments telles que le gel de polysilane, le sucralfate, etc.

Les anti-inflammatoires stéroïdiens sont fréquemment utilisés afin d'éviter l'arrêt du traitement ; les antibiotiques et les antifongiques n'étant indiqués qu'en cas de surinfection évidente. L'utilisation de la photothérapie au laser s'est montrée intéressante : elle a fait l'objet de nombreuses publications (son rôle est détaillé ci-dessous).

Il est conseillé au patient d'éviter le tabac et l'alcool, ainsi que toute alimentation irritante.

La conséquence principale de la mucite est l'aggravation de la nutrition. En effet, beaucoup de patients ont déjà des difficultés alimentaires liées à leur état buccodentaire souvent catastrophique et aux symptômes propres à leur maladie tumorale. Aussi, les patients doivent-ils être encouragés, dès le début de la chimiothérapie, à adapter leur alimentation pour limiter le plus possible la perte de poids qui ne sera qu'exceptionnellement nulle. L'alimentation deviendra progressivement neutre, semi-liquide, fractionnée, lipidoprotéique pour en réduire le volume, et rééquilibrée en vitamines.

Les produits diététiques liquides, semi-élémentaires, hyperprotéiques, et hypercaloriques seront très utiles. Le soutien médical et familial est très important pour supporter cette pénible épreuve.

Dans les formes graves conduisant à une aphasie totale ou presque totale, une surinfection devra être recherchée de principe, et une nutrition entérale par sonde nasogastrique établie pendant le temps nécessaire au besoin en milieu hospitalier.

La chimiothérapie ne devra être interrompue qu'en dernier ressort, et la gastrostomie ou la nutrition parentérale ne sont à considérer que comme des solutions de recours.

L'état nutritionnel du patient conditionne son état général et immunitaire, il doit donc être soigneusement surveillé.

Le port de prothèse amovible jusqu'à résolution de la phase aiguë est à éviter. Dans tous les cas, les prothèses seront nettoyées et désinfectées quotidiennement à l'aide d'une solution antimicrobienne.

❖ Le rôle de laser dans le traitement des mucites :

- Le laser de faible puissance ("soft laser", Low Level Laser Therapy ou LLLT en anglais), requiert un appareillage parfois coûteux (laser He-Ne) et des praticiens expérimentés.
- L'utilisation du laser de faible puissance réduit l'incidence des mucites et ses douleurs chez les patients recevant de hautes doses de chimiothérapies ou radio-chimiothérapie. Le laser de faible puissance favorise la cicatrisation, et diminue douleur et inflammation.
- Le laser He-Ne possède trois mécanismes d'action reconnus ; antalgique, anti-inflammatoire, et accélérateur de la cicatrisation, par action directe sur le système énergétique mitochondrial, par diminution de la production de radicaux libres induits par les traitements anticancéreux, et par activation de la transformation des fibroblastes en myofibroblastes.
- Le traitement par le laser peut être curatif comme il peut être préventif avant la chimiothérapie pour diminuer la gravité des mucites (agit sur la membrane basale pour accélérer la genèse des cellules épithéliales).

V.2.2. La xérostomie :

Le traitement de la xérostomie repose sur l'utilisation des gouttes de citron, chewing-gum à base de sorbitol, pilocarpine afin de stimuler la sécrétion salivaire. Il en est de même avec les sialagogues tels que l'anétholtrithione (sulfarlem) qui peuvent être essayés.

Les substituts salivaires seront, le plus souvent la seule solution. Les patients, qui sont encouragés à boire abondamment de l'eau ou d'autres fluides (à l'exception des diurétiques : café, thé), adoptent spontanément l'habitude d'avoir toujours avec eux une bouteille d'eau. Des médicaments plus complexes ont fait leur apparition, tels que des gels humidifiants buccaux. Mais la xérostomie reste toujours un effet moins fréquent et moins sévère lié à la chimiothérapie que ce lié à la radiothérapie.

V.2.3. l'ostéonécrose des maxillaires :

L'ostéonécrose des maxillaires représente le principal effet indésirable d'un traitement par amino BP. La prise en charge de cet effet indésirable, décrit en 2003, reste mal codifiée.

Il convient tout d'abord de différencier les cas en fonction de l'indication de prescription des amino BP. En carcinologie où le taux de survie est relativement faible (3 à 5 ans), l'attitude thérapeutique est plus à visée palliative : l'objectif est alors de limiter au maximum les douleurs et la gêne fonctionnelle à la mastication. Chez les patients atteints d'affections bénignes, il semble légitime d'avoir une attitude curative et pour objectif une réhabilitation buccale pérenne.

Actuellement, il n'existe pas suffisamment de preuves scientifiques pour justifier et/ou conseiller un protocole de traitement pour les ostéonécroses des maxillaires plus qu'un autre. Cependant il semble que l'adjonction d'un élément biologique comme la fibrine ou le platelet-rich plasma (PRP), lors du débridement, de l'ostéectomie ou de la séquestrectomie, semble favoriser les suites post-opératoires et la cicatrisation muqueuse. Cependant, ces protocoles doivent être évalués sur un plus grand nombre de patients.

❖ Mesures à visée curative :

Elles visent à faire régresser les signes et les symptômes associés à l'exposition osseuse, à défaut d'obtenir la guérison de l'ostéonécrose.

Devant une surinfection osseuse isolée, on prescrit une antibiothérapie adaptée aux résultats de l'antibiogramme, avec un traitement local (rinçages au peroxyde d'hydrogène et bains de bouche à base de chlorhexidine) et si besoin un antalgique.

Si la surinfection s'étend aux tissus du voisinage (tissus mous, sinus maxillaire ...), on effectue un drainage de la collection purulente ou du sinus par voie alvéolaire, avec fermeture secondaire de la communication bucco-sinusienne.



Figure 30 : Aspect clinique de la tuméfaction latéro-mandibulaire gauche.

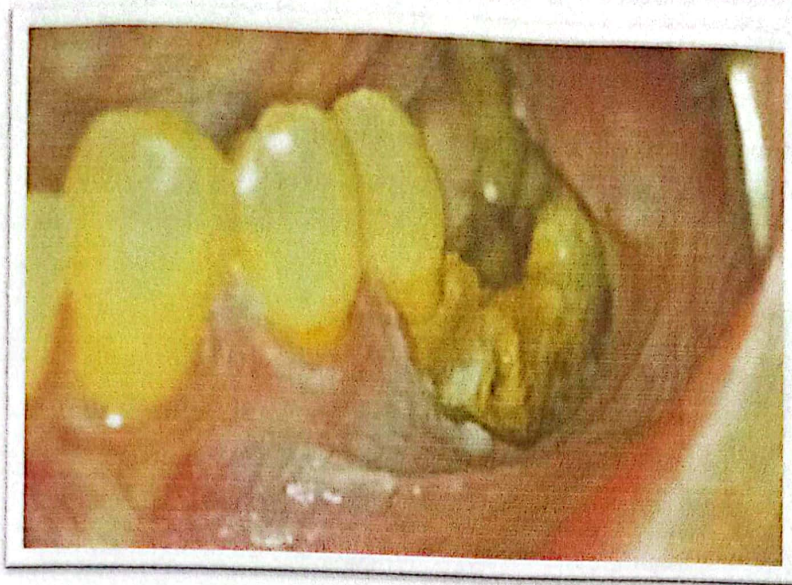


Figure 31 : Aspect de l'ostéonécrose après 12 mois d'évolution : extension de l'ostéonécrose et perte spontanée de la 36.

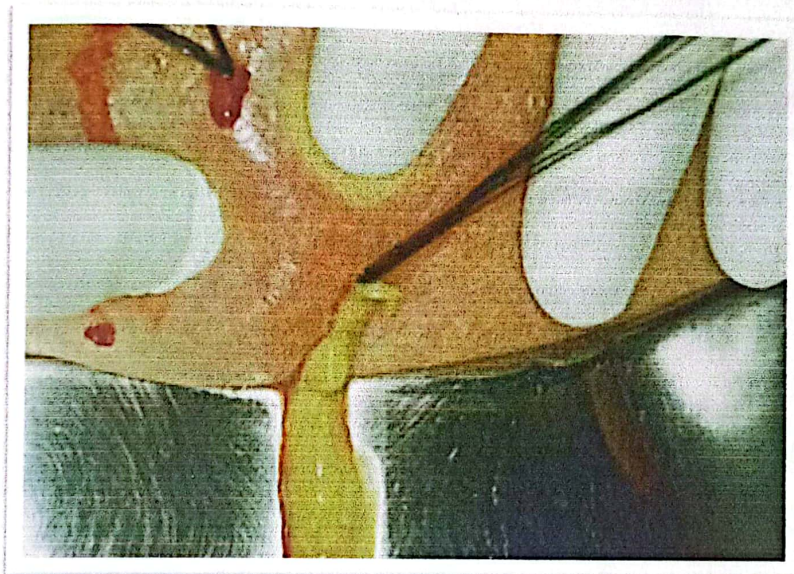


Figure 31 : drainage filiforme externe de la cellulite latéro-mandibulaire collectée

Pour l'os nécrosé, on réalise toujours une exérèse à minima en plus du traitement médical et du traitement local. Les limites de l'os nécrosé sont difficiles à cerner car le saignement est aussi absent dans l'os non nécrosé de voisinage. Pour l'intervention il faut éviter les larges décollements mais le lambeau doit être suffisamment large pour tenter de localiser la limite entre l'os nécrosé et l'os sain.

Quelquefois le périoste n'adhère plus à l'os ou il se décolle facilement : ceci signifie que l'os sous-jacent est nécrosé et qu'il doit être éliminé en grande partie. Bien que la localisation maxillaire postérieure s'accompagne presque toujours d'une

sinusite maxillaire, on réalise néanmoins une fermeture de la communication bucco-sinusienne (CBS) (déjà présente ou secondaire à l'ostéo-ectomie) en première intention, même si l'échec est fréquent.

Pour obtenir cette fermeture, il ne faut pas hésiter à intervenir une deuxième ou une troisième fois car la fermeture de la CBS évite la contamination du sinus par le milieu buccal (flore buccale et débris alimentaires).



Figure 32 : Nécrose au niveau de l'alvéole de la 13

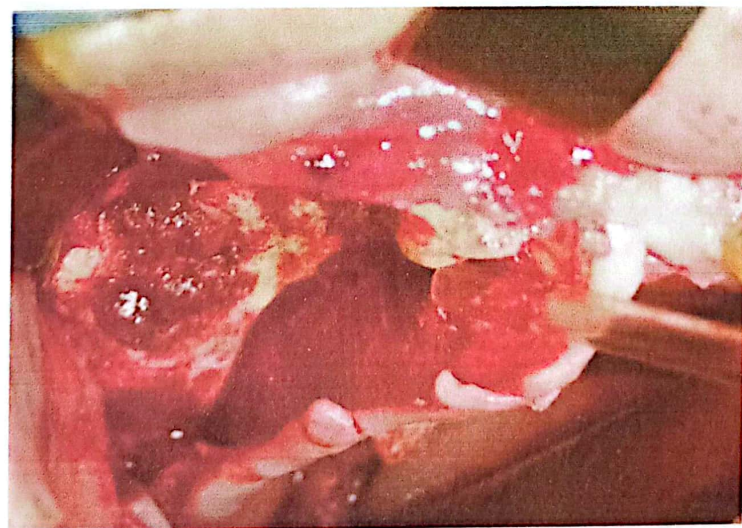


Figure 33 : Limites difficiles à établir.

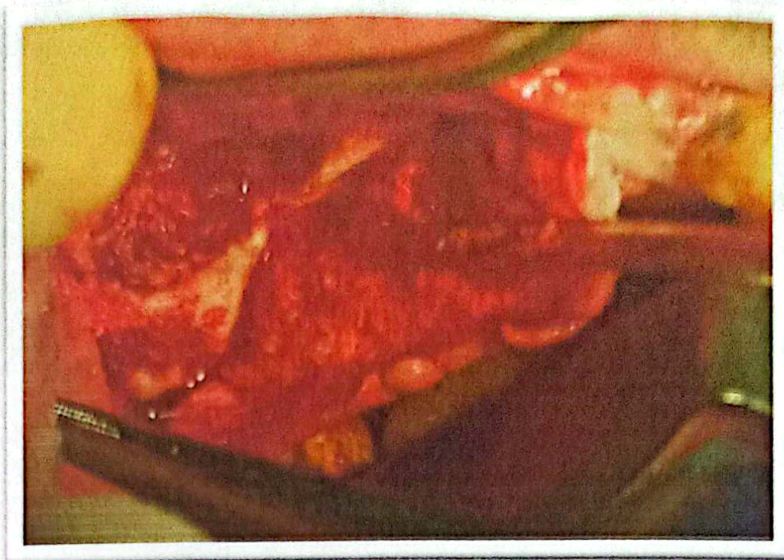


Figure 34 : Résection osseuse et muqueuse sinusienne.

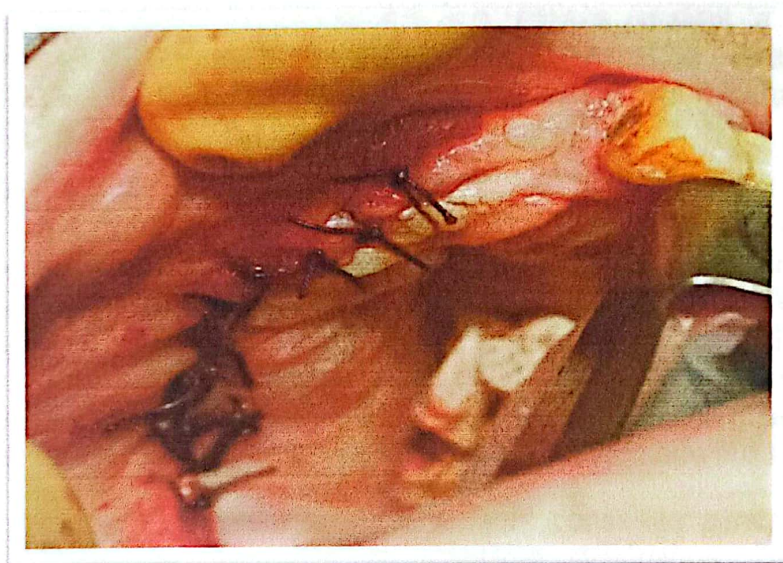


Figure 35 : Fermeture hermétique.

L'arrêt du traitement par les amino BP ne semble avoir aucun effet favorable, car la demi-vie de ces molécules est très longue dans l'os, environ 10 ans après l'injection d'une dose unique d'alendronate. De plus, surtout pour les amino BP prescrits par voie intraveineuse, l'arrêt du traitement favorise la reprise évolutive de la maladie et souvent la réapparition des douleurs.

En complément de la thérapeutique chirurgicale à minima (séquestrectomie ; curetage tissu osseux nécrosé ...) et de l'antibiothérapie, le rayonnement du laser Nd: YAP est utilisé pour 2 grands types de traitement :

- Un conditionnement du site pathologique à des fins de biostimulation et de désensibilisation de la plaie. Ces effets sont observés lors du passage de la fibre de façon percutanée et à distance (1 à 2cm) de la zone de nécrose.
- Une désinfection et stérilisation de la plaie par passage de la fibre sur le site et irrigation abondante avec de l'eau oxygénée à 3%.

V.2.4. Les infections :

V.2.4.1. Les infections bactériennes :

En règle générale, si la numération granulocytaire est inférieure à $2000/\text{mm}^3$ ou si le nombre absolu de neutrophiles est inférieure à $500/\text{mm}^3$, une antibioprofylaxie, à définir avec l'oncologue, sera préconisée si des actes invasifs inévitables doivent être réalisés.

Si des actes doivent impérativement être réalisés pendant le traitement, une prophylaxie anti-infectieuse sera prescrite. La démarche sera définie avec l'oncologue. En présence d'une infection pré-existante, une mise en culture et un test de sensibilité aux antibiotiques seront pratiqués.

V.2.4.2. Les infections fongiques :

Une prophylaxie antifongique sera envisagée chez les patients sévèrement immunodéprimés, celle-ci est habituellement prescrite sous forme d'une suspension buvable que le patient peut prendre 3 à 4 fois par jour (exp : 10ml de nystatine à 100000 U/ml , 4 fois par jour), en la gardant dans la bouche quelques minutes, puis en avalant pour effectuer en même temps une décontamination digestive, soit sous forme de gel. L'amphotéricine B et le kétoconazole peuvent être aussi utilisés.

A titre curatif, les mêmes traitements sont conseillés pendant au moins 2 semaines. En cas de résistance ou d'atteinte systémique, 200 mg /jour de Kétoconazole pendant 2 semaines minimum ou bien 100mg /jour de fluconazole pendant 10 jours seront administrés.

V.2.4.3. Les infections virales :

Les infections virales, qui sont dominées par les infections herpétiques (herpes virus), pourront être prévenues par l'administration d'aciclovir, de famciclovir ou de valaciclovir. Une dose quotidienne de 1g d'aciclovir ou équivalent est nécessaire pour supprimer les infections.

V.2.5. Les hémorragies :

Ils sont moins fréquemment rencontrés ; leur prise en charge est moins complexe. Il est fonction de la nature ou des drogues utilisés et la date approximative de sa survenue par rapport à l'administration est prévisible.

L'apparition des signes hémorragiques cliniques (gingivorragies spontanées ou provoquées, épistaxis, pétéchies, ecchymoses spontanées ou provoquées....) doit faire prescrire une numération plaquettaire, voire un bilan d'hémostase s'il y a

suspicion d'un autre facteur de saignement (insuffisance hépatique avec hypovitaminose K, patient sous anticoagulant ...).

Le risque hémorragique potentiellement grave devant une thrombopénie isolée apparaît pour un taux de plaquettes inférieur à 30000/mm³. En fait la thrombopénie n'est traitée de façon substitutive que si elle se manifeste cliniquement. En cas de thrombopénie isolée, l'attitude thérapeutique est :

- Une simple surveillance en absence de signes hémorragiques ;
- une transfusion plaquettaire devant des signes hémorragiques ;
- dans tous les cas, tous traitement pouvant majorer un saignement doit être suspendu (anticoagulant, AINS, acide acétyle salicylique...).

En cas de syndrome hémorragique plus complexe, le patient doit être hospitalisé pour exploration et traitement. Cette situation n'est pas rare, dans la mesure où la thrombose veineuse est profonde est souvent rencontrée chez le patient porteur d'un cancer.

V.2.6. Le médecin dentiste face à un patient sous chimiothérapie :

En raison de l'effet thrombocytopéniant et thrombocytopatique de la chimiothérapie, le patient peut être exposé à des complications hémorragiques per-et post opératoire mais aussi spontanées. Ces dernières sont en générale, localisées aux zones d'irritation et d'ulcération. Ainsi, toute situation favorisante :

❖ Brossage dentaire :

- Il arrive fréquemment que les thérapeutes interdisent le brossage des dents pendant la phase d'aplasie, sous prétexte qu'il favorise la bactériémie et les gingivorragies.
- Si un état gingival parfaitement sain a pu être obtenu avant de débiter le traitement, le brossage peut être poursuivi, en douceur, avec une brosse à dent très souple (plusieurs fournisseurs proposent du matériel adapté à cet usage), régulièrement désinfectée, avec une solution antiseptique.
- Le risque bactériémique et hémorragique est alors moindre que celui qui résulterait du seul effet de la mastication en présence d'une gencive enflammée, de plaque dentaire ou de tartre.
- Si le malade n'a pas bénéficié de soins gingivaux préalables, et présente une gingivite avec saignements spontanés, il convient de remplacer le brossage par un écouvillonnage gingival à l'aide de compresses ou d'éponges imbibées

de solutions antiseptiques ou d'eau oxygénée (dans les grades avancés des mucites).

❖ **Les prothèses :**

- Pendant la phase d'aplasie médullaire, les prothèses dentaires amovibles sont déposées, car source de traumatisme pour les muqueuses et excellents réservoirs à candida.
- Il arrive exceptionnellement que les malades soient autorisés à les porter au moment des repas, à condition qu'elles aient été contrôlées et qu'elles soient parfaitement désinfectées.

❖ **Les soins dentaires :**

Si les actes chirurgicaux sont nécessaires :

- Faire un bon interrogatoire (pour savoir la situation du patient c'est à dire durant ou en dehors de la cure de la chimiothérapie) et un bon examen clinique.
- Un bilan d'hémostase préopératoire comprenant une numération de formule sanguine, un temps de saignement et des tests de coagulation est indispensable.
- Demander un bilan radiologique (panoramique, rétro alvéolaire) si nécessaire.
- Concernant les leucocytes :
 - Chez les patients ayant un nombre de leucocytes supérieur à $3500 /\text{mm}^3$ traitement endodontique ou l'avulsion de la dent en cause peut être envisagé comme chez tous patient.
 - Si les leucocytes sont compris entre $1000 /\text{mm}^3$ et $3500/\text{mm}^3$:
 - ✓ une antibioprofylaxie est envisagée : exemple 3g une heure avant l'intervention ou clindamycine 600mg.
 - ✓ une antibiothérapie exemple amoxicilline 2g par jour en deux prises durant toute la période de cicatrisation.
 - Si le nombre de leucocytes est inférieur à $1000/\text{mm}^3$:
 - ✓ une hospitalisation doit être envisagée.
 - ✓ l'antibiothérapie sera administrée par voie intraveineuse.
- En cas d'infection des tissus mous, l'approche sera identique. Les infections des glandes salivaires concernant essentiellement les parotides. Là encore,

en présence des signes d'infection et tous particulièrement de fièvre, une hospitalisation doit être envisagée.

- Concernant les thrombocytes :
 - Si le taux de plaquettes compris entre 50000/mm³ et 100000/mm³ avec un profile de coagulation normal :
 - ✓ seuls les soins bucco-dentaires n'induisant pas de saignement sont réalisés.
 - ✓ dans le cas de soins chirurgicaux indispensables (urgences); appliquer les techniques locales d'hémostase : compression bi digitale, mèches hémostatique résorbable ou colle biologique et sutures hermétiques.
 - ✓ si ses mesures révèlent insuffisantes une transfusion de plaquettes s'imposera.
 - ✓ une alimentation semi liquide est recommandée au patient afin de ne pas traumatiser le site opératoire.
 - Si le taux de plaquettes est inférieur à 50000/mm³ :
 - ✓ seuls les soins buccodentaires n'induisant pas de saignement sont réalisés.
 - ✓ brossage restreint en cas de gingivorragie.
 - ✓ les actes chirurgicaux indispensables sont réalisés après transfusion plaquettaire.
 - ✓ si le risque est considéré comme important ou imprévisible, les actes sont réalisés au milieu hospitalier.

A retenir :

Pendant la chimiothérapie :

▣ Mesures communes :

- Soutien psychique du patient
- Intensifier les mesures d'hygiène,
- Ecouvillonnage des surfaces orales avec des compresses imbibées dans des solutions antiseptiques,
- Désinfection quotidienne des prothèses,
- Diminuer le temps de port de prothèses,
- Seuls les actes de prévention sont autorisés,
- Surveillance orale régulière.

▣ Si des actes invasifs sont nécessaires :

- Demander un bilan d'hémostase, NFS,
- Réaliser des actes entre deux séances de chimiothérapie,
- Couvrir la neutropénie par une antibiothérapie : 3g /jour, de 2 jours avant jusqu'à cicatrisation complète,
- Traiter les complications possibles :
 - La xérostomie : prescription des sialogogues,
 - Les mucites : rinçage buccal par un bain de bouche à solution tampon, et éviter les aliments acides,
 - Les gingivorragies : utiliser les moyens d'hémostase locaux,
 - Prophylaxie antivirale
 - Prophylaxie anti fongique

V.3. Les soins buccodentaires après chimiothérapie :

Le patient sera suivi jusqu'à rémission complète des effets secondaires. Dès une lésion carieuse sera détectée, elle sera traitée dans les mesures de possible, toute infection sera évitée et le maintien d'une bonne hygiène buccodentaire sera de rigueur.

Il est fondamental de garder à l'esprit que la prise en charge des patients avant ou après la chimiothérapie, est complexe. Elle ne peut être efficace que si elle résulte d'une collaboration étroite entre différents spécialistes concernés : le médecin dentaire, cancérologue (chimiothérapeute ou radiothérapeute), chirurgien, médecin traitant et psychologue.

A retenir :

Après la chimiothérapie :

Les complications régressent progressivement par une surveillance régulière :

- Après la phase de rémission, aucun soin dentaire n'est contre-indiqué.
- Surveillance de l'hygiène bucco dentaire.
- Compléter la remise en état de la cavité buccale.
- Réalisation prothétique.

Conclusion :

Les traitements anticancéreux donnent des effets plus ou moins néfastes à court ou à long terme sur les tissus sains de l'organisme dont la cavité buccale est l'une des zones les plus concernées et ciblées.

L'exposition des tissus buccaux et péribuccaux à de fortes doses provoque de nombreux changements tels que les mucites, l'ostéochimionécrose, la xérostomie dont le médecin stomatologue doit tenir compte avant que l'oncologue s'amorce le traitement ; de même, la chimiothérapie entraîne une perturbation du bilan d'hémostase ainsi que du bilan immunologique ce qui augmente le risque de développer des complications au cours du traitement stomatologique. A ce propos le stomatologue doit impérativement avoir de bonnes connaissances concernant les effets secondaires des thérapeutiques oncologiques sur la sphère buccale afin de faire bénéficier le patient d'une prévention optimale de lésions per ou poste thérapeutique.

Au cours du traitement anticancéreux, le stomatologue doit prendre toutes les mesures nécessaires et les directives pour une réalisation d'un acte invasif, et enfin un suivi et des contrôles réguliers s'imposent après le traitement pour assurer le bien être du patient.

Bibliographie –Références :

Livres:

1. Bernard H Rni ; 2011 ; La cancérologie au quotidien : Médecine et patients unis face au cancer : 117-118.
2. Gaetan Des Guetz/Jean-Yves Blay, édition 2008, Les thérapies ciblées : 151-157.
3. H.TARRAGANO/B.ILLOZ/P.MISSIKA/L.BenSlama, édition 2008, Cancer de la cavité buccale du DC aux applications thérapeutiques, pages : 108-109-110-123.
4. Jacques.chauvergue,Bernard.Hoerni, édition Masson 2011,La chimiothérapie anticancéreuse,pages :3,34,35.
5. Jean-FrancoisMorère/FrancoiseMornex/Denis Soulières, édition 2011, Thérapeutique du cancer : 23-45.
6. Molinier, édition 2008 ; Pathologie médicale et pratique infirmière :95-98.
7. Thierry DORVAL, édition 1998, surveillance d'un patient sous chimiothérapie et radiothérapie, pages : 22-33.
8. y.cohen,C.Jacquot, édition 2008, Pharmacologie :411-428.
9. Yvon Roche ; 2010 ; Risques médicaux au cabinet dentaire en pratique quotidienne : chapitre 40 radiothérapie bucco-faciale et cervico-chimiothérapie anticancéreuses : 611-631.

EMC :

1. J.-M.Maes,M.-H.Vieillard ,G.Penel,G.Raoul ;J.Ferri;28-410-G-10 : Medecine buccale :Ostéonécrose des maxillaires sous bisphosphonates :1-18.
2. L.Védrine,S.Le Moulec,C.Chargari,T.Fagot,O.Bauduceau ;28-555-M-10 ;chimiothérapie des cancers de la cavité orale :1-12.

Les revues et les articles :

1. A.Pierré ; 2005 ; Annales pharmaceutiques françaises 63 : Séance thématique organisée le 14 juin 2004 par l'académie national de pharmacie : recherche des anticancéreux passé et présent : 10-16.

2. A.Woeller, A.Gering, M.Brix, G.Bettega, J.Lebeau ; 2006 ; Revue de stomatologie et de chirurgie maxillo-faciale 107 : Ostéonécrose des maxillaires sous bisphosphonates : cinq cas : 417-422.
3. C.Monneret ; 2010 ; Annales pharmaceutiques françaises68 : Impact actuel des produits naturels sur la découverte de nouveaux médicaments anticancéreux : 218-232.
4. L.Radoi,M.Folliguet ;2010 ;NPG Neurologie,Pdychiatrie ,Gériatrie ;Santé buccodentaire et patients sous bisphosphonates :243-247.
5. L.Védrine,C.Chargari ,S.LeMoulec,M.Fayolle,B.Ceccaldi,O.Bauduceau ; décembre 2008 ; Cancer/Radiothérapie : Chimiothérapie des cancers des voies aérodigestives supérieures : 110-119.
6. M.ELFAROUKI/S.MIKOU/K.AMINE/J.KISSA ;décembre 2011 ; article prise en charge du patient cancéreux en parodontologie.
7. M.Guichaed,P.-O.Planchand ;1999 ;les cahiers de l'ADF N°41 :conduite à tenir chez le parient sous chimiothérapie anticancéreuse :10-17.
8. M.Magremanne, C.Vervaet, L.Dufrasne, I.Declerq, W.Legrand, Ph Daelemans ; 2006 ; Revue de stomatologie et de chirurgie maxillo-faciale107 : Bisphosphonates et ostéo(chimio)nécrose maxillo-mandibulaire : 423-428.
9. Philippe Clézardin,Joseph Gligorov,Pierre Delmas ;2000 ;Revue Phum 67:mécanismes d'action des bisphosphonates sur les cellules tumorales et perspectives d'utilisation dans le traitement de l'ostéolyse maligne :28-36.
10. Philippe Letonturles ; 2007 ; La presse médicale tome 36 N°3 : Les bisphosphonates en questions : 440.
11. Pierre-Henri Bougeon ; novembre 2008 ; Actualités pharmaceutiques N°479 : Les bisphosphonates mécanismes d'action et donnés pratiques : 12-13.
12. Pierre-Henri Bougeon ; novembre 2008 ; Actualités pharmaceutiques N°479 : Les bisphosphonates quelles indications aujourd'hui? : 14-19.
13. S.Abi Najim ,S.Lysitsa,J.P.Carrel,P.Lesclous,T.Lombardi,J.Samson ;2005 ;La presse médicale 34 :Ostéonécrose des maxillaires chez des patients traités par bisphosphonates :1073-1077.

14. Sébastien Faure ; juin 2010 ; Actualités pharmaceutiques n°407 :
Anticancéreux cytotoxiques : 51-54.
15. Sébastien faure ; Mai 2010 ; Actualités pharmaceutiques N°496 :
L'hormonothérapie anticancéreuse : 49-52.
16. Sébastien Faure ; janvier 2008 ; Actualités pharmaceutiques N°470 : Les
traitements adjuvants à la chimiothérapie anticancéreuse : 10-20.
17. S.Saussez, O.Filleul, I.Loeb ; 2008 ; Revue de stomatologie et de chirurgie
maxillo-faciale 109 : Bisphosphonates et ostéonécrose
maxillo-mandibulaire : 367-373.

18. René-Jean Ben Sadoun, le 7 avril 2011, conférence les mucites chimio ou
radio-induites 5ème journée annuelle du réseau ONCO POITOU-
CHARENTES.

Les sites d'internet :

1. www.caradent.net.
2. www.em-consulte.com.
3. www.google.fr.
4. www.sciencedirect.com.

