



**HAL**  
open science

# Prescriptions et précautions en odontologie chez les patients sous traitement anti-cancéreux

Pauline Tamburini

► **To cite this version:**

Pauline Tamburini. Prescriptions et précautions en odontologie chez les patients sous traitement anti-cancéreux. Sciences du Vivant [q-bio]. 2015. hal-01733305

**HAL Id: hal-01733305**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01733305v1>**

Submitted on 14 Mar 2018

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : [ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

ACADEMIE DE NANCY-METZ

**UNIVERSITE DE LORRAINE  
FACULTE D'ODONTOLOGIE DE NANCY**

Année 2015

N° 6 700

**THESE**

Pour le

**DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR  
EN CHIRURGIE DENTAIRE**

Par

**Pauline TAMBURINI**

Née le 17 janvier 1989 à Nancy (Meurthe-et-Moselle)

**PRESCRIPTIONS ET PRECAUTIONS EN  
ODONTOLOGIE CHEZ LES PATIENTS SOUS  
TRAITEMENT ANTI-CANCEREUX**

Présentée et soutenue publiquement

Le vendredi 10 juillet 2015

**Examineurs de la Thèse:**

Pr. J-M. MARTRETTE

Dr. B. PHULPIN

Dr. D. VIENNET

Dr. G. BON

Dr. B. DELAITRE

Professeur des Universités

Maître de Conférences des Universités

Maître de Conférences des Universités

Assistant Hospitalo-Universitaire

Assistant Hospitalo-Universitaire

Président

Juge

Juge

Juge

Juge

Vice-Doyens : Pr Pascal AMBROSINI — Dr Céline CLEMENT

Membres Honoraires : Dr L. BABEL – Pr. S. DURIVAUX – Pr A. FONTAINE – Pr. G. JACQUART – Pr D. ROZENCWEIG - Pr M. VIVIER – Pr ARTIS -

Doyen Honoraire : Pr J. VADOT, Pr J.P. LOUIS

Professeur Emérite : Pr J.P. LOUIS

Maître de conférences CUM MERITO : Dr C. ARCHIEN

<b>Sous-section 56-01</b> Odontologie pédiatrique	Mme M. Mlle Mlle Mlle	<b><u>DROZ Dominique (Desprez)</u></b> PREVOST Jacques HERNANDEZ Magali JAGER Stéphanie LAUVRAY Alice	Maître de Conférences* Maître de Conférences Assistante* Assistante* Assistante
<b>Sous-section 56-02</b> Orthopédie Dento-Faciale	Mme M. Mlle Mlle	<b><u>FILLEUL Marie Pierryle</u></b> EGLOFF Benoît BLAISE Claire LACHAUX Marion	Professeur des Universités* Maître de Conf. Associé Assistante Assistante
<b>Sous-section 56-03</b> Prévention, Epidémiologie, Economie de la Santé, Odontologie légale	Mme M. Mme	<b><u>CLEMENT Céline</u></b> CAMELOT Frédéric LACZNY Emily	Maître de Conférences* Assistant* Assistante
<b>Sous-section 57-01</b> Parodontologie	M. Mme M. M. Mlle Mlle	<b><u>AMBROSINI Pascal</u></b> BISSON Catherine PENAUD Jacques JOSEPH David BOLONI Eszter PAOLI Nathalie	Professeur des Universités* Maître de Conférences* Maître de Conférences Maître de Conf. Associé Assistante Assistante*
<b>Sous-section 57-02</b> Chirurgie Buccale, Pathologie et Thérapeutique  Anesthésiologie et Réanimation	Mme M. Mlle M. Mlle M. Mlle M.	<b><u>GUILLET-THIBAUT Julie</u></b> BRAVETTI Pierre PHULPIN Bérengère VIENNET Daniel BALZARINI Charlotte DELAITRE Bruno KICHENBRAND Charlene MASCHINO François	Maître de Conférences* Maître de Conférences Maître de Conférences* Maître de Conférences Assistante Assistant Assistante* Assistant
<b>Sous-section 57-03</b> Sciences Biologiques (Biochimie, Immunologie, Histologie, Embryologie, génétique, Anatomie pathologique, Bactériologie, Pharmacologie)	M. M. M.	<b><u>YASUKAWA Kazutoyo</u></b> MARTRETTE Jean-Marc WESTPHAL Alain	Maître de Conférences* Professeur des Universités* Maître de Conférences*
<b>Sous-section 58-01</b> Odontologie Conservatrice, Endodontie	M. M. M. M. M. Mlle M.	<b><u>ENGELS-DEUTSCH Marc</u></b> AMORY Christophe BALTHAZARD Rémy MORTIER Éric BON Gautier MUNARO Perrine VINCENT Marin	Maître de Conférences Maître de Conférences Maître de Conférences* Maître de Conférences Assistant Assistante Assistant*
<b>Sous-section 58-02</b> Prothèse complète, Prothèse maxillo-faciale)	M. x M. Mlle M. M. Mlle Mme	<b><u>DE MARCH Pascal</u></b> xxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxx SCHOUVER Jacques CORNE Pascale LACZNY Sébastien MAGNIN Gilles SIMON Doriane VAILLANT Anne-Sophie	Maître de Conférences Maître de Conférences* Maître de Conférences Assistante* Assistant Assistant Assistante Assistante*
<b>Sous-section 58-03</b> Sciences Anatomiques et Physiologiques Occlusodontiques, Biomatériaux, Biophysique, Radiologie	Mlle M. Mme M. M.	<b><u>STRAZIELLE Catherine</u></b> RAPIN Christophe (Sect. 33) MOBY Vanessa (Stutzmann) SALOMON Jean-Pierre HARLE Guillaume	Professeur des Universités* Professeur des Universités* Maître de Conférences* Maître de Conférences Assistant Associé

souligné : responsable de la sous-section \* temps plein

Mis à jour le 01.10.2014

*Par délibération en date du 11 décembre 1972,  
la Faculté de Chirurgie Dentaire a arrêté que  
les opinions émises dans les dissertations  
qui lui seront présentées  
doivent être considérées comme propres à  
leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner  
aucune approbation ni improbation.*

# *Remerciements*

**À notre Président de thèse,**

**Monsieur le Professeur Jean-Marc MARTRETTE**

Docteur en Chirurgie Dentaire  
Professeur des Universités – Praticien Hospitalier des Centres de Soins,  
d'Enseignement et de Recherche Dentaire  
Doyen de la Faculté d'odontologie de Nancy  
Chef de Service du CSERD de Nancy  
Docteur en Sciences Pharmacologiques  
Habilité à diriger des Recherches  
Sous-section : Sciences biologiques (Biochimie, Immunologie, Histologie,  
Embryologie, Génétique, Anatomie pathologique, Bactériologie,  
Pharmacologie).

*Nous sommes très sensibles à l'honneur  
que vous nous faites en acceptant la  
présidence de notre Jury de Thèse.*

*Nous vous remercions du temps  
consacré à la lecture de cette thèse.*

*Nous vous prions de trouver dans ce  
travail l'expression de notre sincère  
estime.*

**À notre juge et Directrice de thèse,**

**Mademoiselle le Docteur Bérengère PHULPIN**

Docteur en Chirurgie Dentaire

Maître de Conférences des Universités - Praticien Hospitalier

Sous-section : Chirurgie Buccale, Pathologie et Thérapeutique, Anesthésiologie  
et Réanimation.

*Nous vous sommes très reconnaissants  
d'avoir accepté la direction de cette thèse  
avec la disponibilité, la rigueur et la  
gentillesse qui vous caractérise.*

*Nous vous remercions pour le stage à  
l'ICL passé à vos côtés qui fut très  
enrichissant. Nous portons une grande  
estime à vos qualités professionnelles et  
humaines.*

*Veillez trouver ici l'expression de  
notre profonde reconnaissance et de nos  
sincères remerciements.*



**A notre juge,**

**Monsieur le Docteur Daniel VIENNET,**

Docteur en Chirurgie Dentaire

Docteur en Sciences Odontologiques

Maître de Conférences des Universités - Praticien Hospitalier

Sous-section: Chirurgie buccale, Pathologie et Thérapeutique, Anesthésiologie  
et Réanimation.

*Que ce travail soit l'occasion pour nous  
de vous témoigner notre sincère gratitude  
et notre profond respect.*

**À notre juge,**

**Monsieur le Docteur Gautier BON**

Docteur en Chirurgie Dentaire  
Assistant Hospitalier Universitaire  
Sous-section : Odontologie Conservatrice, Endodontie

*Nous vous sommes très reconnaissants de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.*

*Veillez trouver, ici, le témoignage de notre profonde gratitude et de notre grande estime.*

**À notre juge,**

**Monsieur le Docteur Bruno DELAITRE**

Docteur en Chirurgie Dentaire

Assistant Hospitalier Universitaire

Sous-section : Chirurgie Buccale, Pathologie et Thérapeutique, Anesthésiologie  
et Réanimation.

*Vous nous avez fait l'honneur  
d'accepter notre invitation à siéger parmi  
le jury de cette thèse et nous vous en  
remercions.*

*Veillez trouver ici le témoignage  
de notre gratitude et de notre profond  
respect.*

## **A ma famille,**

**A mes parents**, sans votre éducation, votre soutien, votre amour, et tous les sacrifices que vous avez faits pour nous, je n'en serais pas là aujourd'hui. Je vous dois tout ce que je suis. Il n'y a aucun mot pour vous témoigner tout l'amour et toute la reconnaissance que je vous porte.

A mon Papounet, Sébastien, Papi jardinier/planier ou encore Grincheux, à toutes vos recommandations et mises en garde qui peuvent être super reloues... mais je sais qu'au fond c'est pour notre bien et parce que tu nous aimes ;)

A ma Moumoun d'amour, je suis fière d'être ta mini toi, ton « clone » même si il y a quelques défauts que j'aurais aimé ne pas hériter mais bon sinon après j'aurais été parfaite lol ;)

Ps : Club Med : note = 9/10. Super séjour familial. Joli cadre reposant. Bonne restauration. Equipe très accueillante. Seul point négatif : pas de piscine pour les beaux jours ;) Un grand merci à vous et promis bientôt je vous laisse tranquille maintenant que ma thèse est terminée.

**A mes sœurs**, à notre belle complicité. Je sais que je pourrai toujours compter sur vous. Je vous aime fort.

A Céline, merci de m'avoir gentiment tendue la main (ou l'épaule devrais-je dire ;) dans les moments difficiles de ma P1.

A Marie, à toutes nos insultes qui en choquent plus d'un mais pas nous...

**A Antoine**, je suis contente que ma sœur t'ait trouvé. Bonne chance pour la vie avec elle ;) ! Prenez bien soin l'un de l'autre.

**A mes cousines et cousins Tambu**, Adrien, Hélène, Hugo, Jeanne et Clément, à tous ces bons repas de famille. C'est toujours un plaisir de vous retrouver.

**A Dougidoug, Georgette et Piperle**, mon oxygène !!

## **A mes Viternoises,**

**Léo, Grande Paupau et Roxane,** merci de m'avoir prise sous vos ailes et pour tous ces souvenirs inoubliables: les étés entiers sous la tente, les soirées pyjamas, les bains de minuit du 14 juillet, et j'en passe...

**A ma Mélo,** nous avons grandi ensemble et même si nous n'avons pas suivi les mêmes études supérieures, et qu'on ne se voit pas si souvent, tu restes toujours dans mon cœur !

## **A mes amis de la fac**

Merci à tous pour ces belles années d'études et pour votre amitié qui m'est si précieuse.

**A ma Nadj,** merci pour tous ces très bons moments partagés ensemble depuis la P2 : les soirées, les journées de clinique, l'assistantat chez les Artis, Brabois, les vacances et par dessus tout la coloc (« Nadège c'est ma coloc »). Merci pour ton écoute et tes conseils, sache que j'apprécie ta franchise. Je regrette de ne pas avoir su aborder les choses pour te consoler lors de tes coups durs l'an passé et de ce fait de ne pas t'avoir soutenue autant que je l'aurais souhaité. Mais sache que je suis là et que tu pourras toujours compter sur moi. A notre belle amitié et qu'elle perdure à jamais. Prépare toi, car je débarque enfin à Toulouse ma poulette !

**A Brice,** à nos « toin toin toin », à nos danses (avec les stars), tant de fous rires partagés. Merci pour ta bonne humeur communicative, je t'adore.

**A Benji,** à tous les kms parcourus ensemble (que ce soit à pieds, à la piscine ou en snow), à cette nouvelle belle amitié.

**A ma Soso,** par bien des points de vue, nous nous ressemblons... Je suis si heureuse de t'avoir rencontrée, tu es une fille formidable. J'ai vraiment hâte qu'on travaille ensemble !

**A Silvou,** à tous ces supers moments passés chez toi. Merci pour tes cours de cuisine (grâce à toi je sais désormais couper des légumes... ;) ) et pour toutes ces bonnes tisanes réconfortantes.

**A Elo,** tu m'as sauvée la vie face aux petits nains... Mille merci.

**A Gautier**, à notre inoubliable danse « Goldenaaïïïï », à notre fameux karaoké, à tous ces bons repas de midi passés en ta compagnie (désolé pour ta sieste ;) ). Encore merci d'avoir accepté d'être la roue de secours de mon jury de thèse ;) Tu sais que rien ne m'aurait fait plus plaisir !!!

**A Jéjé**, merci pour ta bienveillance et ton déhanché sur le dancefloor qui me fait tant rire.

**A Laulau**, a ta simplicité et ta générosité. Merci pour toutes ces séances de sports (FAC, running), tes délicieux burgers au saumon et galettes de pommes de terre, ce féérique séjour à Disney et pour tous les autres bons moments passés ensemble.

**A Père Maxtore**, à toutes tes fameuses anecdotes intellectuelles (parfois inventées), à tous tes cours de défense (maintenant que je connais tes failles, tu dois sûrement le regretter ;) ), à toutes ces danses de folie en soirée et tous ces bons moments de franches rigolades.

**A Raph**, à ta grande amabilité et merci pour tous ces délires improbables (vivement la saison prochaine de The Voice !!).

**A Alice**, à ce mémorable aprem « snow-ski » à Valmo et à ces soirées gonz devant Grey's Anatomy : à quand la saison 2 ?!

**A Brouns**, à notre duo de choc, merci pour cette première et inoubliable plongée en autonomie à Nice !! Vivement les prochaines !!

**A Pinou**, un seul mot me vient à l'esprit : FRANCIS !!!!!

**A Céloche**, pour ta bonne humeur et ta joie de vivre. Merci pour toutes les histoires qui rythment ta vie et que tu nous racontes si bien. C'est toujours un plaisir de t'écouter.

**A Déboche**, pour ta douceur et ta gentillesse qui te caractérisent. Merci pour ces bons moments passés à tes côtés.

**A Améloche**, à ces moments passés à rêver de nos futures escapades dans les DOM-TOM et qui je l'espère vraiment se concrétiseront très bientôt et pourquoi pas ensemble !!!

**A Nora**, en souvenir de notre stage à Brabois. Au fait, à quand ce week-end entre brabounettes... ?! car non je n'ai pas oublié et je l'attends avec impatience !!

**A Dédé**, merci pour ces week-ends en Bourgogne, forts sympathiques.

**A Constance**, à cette époque où tu me surnommais PAMPAM et où nous faisons « partie de la même famille » !! A ces génialissimes et mémorables vacances à Saint-Raph, à ces musiques qui nous ont marquées : « Double Je » de Christophe Willem pour nous détendre dans le couloir avant les TPs de physique du bac et « The way i are » de Timbaland qu'on mettait à fond au bord de la piscine...

**A Alice**, à ces années de terminale et de P1 passées ensemble. Ravie de t'avoir retrouvée au CAV.

*A Florine, Mélanie A, Cynthia, Magali, Myriam, Paul, David, Valentin, Sébastien, Anthony, Baptiste, Nacer* et tous ceux que je n'ai pas cités... je garde pleins de bons souvenirs avec chacun de vous!!

### **A mes amies du cheval**

**A Clem, Julie, Marie, Sandrine et Yasmine**, merci de m'avoir fait découvrir tous ces bons restaurants. Partager ces moments avec vous est un vrai régal !!

### **Aux chirurgiens-dentistes qui m'ont formée**

**Merci au Dr Olivier Artis**, ce fut un plaisir de vous assister durant mes années d'étude. Vos conseils avisés, vos compétences et votre professionnalisme font de vous un modèle pour moi.

**Merci au Dr Michel Demond**, pour votre gentillesse et votre disponibilité lors de mon stage actif de 6<sup>ème</sup> année. Merci de m'avoir initiée au métier et de m'avoir accueillie si chaleureusement dans vos cabinets et dans votre maison.

**Merci à toute l'équipe de l'ICL, au Dr Dolivet, à Bérengère, Caroline, Julie, Géraldine, et Martine...** pour votre accueil et votre sympathie. Travailler avec vous est un vrai plaisir. Je vous dis à très vite.

**PRESCRIPTIONS ET PRECAUTIONS EN  
ODONTOLOGIE CHEZ LES PATIENTS SOUS  
TRAITEMENT ANTI-CANCEREUX**



# SOMMAIRE

## Introduction

## Première partie : Le cancer et ses traitements

### I Le cancer

- I.1 Définition
- I.2 Caractéristiques du tissu cancéreux
- I.3 Classification
- I.4 Facteurs de la cancérogénèse
- I.5 Epidémiologie

### II Les traitements anti-cancéreux

#### II.1 Prise en charge et coordination multidisciplinaire

- II.1.1 Les participants à une RCP
- II.1.2 Quand une RCP est-elle nécessaire ?
- II.1.3 Le déroulement de la RCP
- II.1.4 L'objectif de la RCP

#### II.2 La chirurgie carcinologique

- II.2.1 La chirurgie au sein des démarches pré-thérapeutiques
- II.2.2 Chirurgie du cancer
  - II.2.2.1 Chirurgie d'exérèse à visée curative
  - II.2.2.2 Chirurgie des territoires de drainage lymphatique
  - II.2.2.3 Chirurgie des masses résiduelles, chirurgie des métastases, chirurgie des récidives
  - II.2.2.4 Chirurgie des complications et des séquelles
  - II.2.2.5 Chirurgie de reconstruction
  - II.2.2.6 Autres aspects de la chirurgie carcinologique

#### II.3 La radiothérapie

- II.3.1 Radiothérapie externe transcutanée
  - II.3.1.1 Définition
  - II.3.1.2 Indications
  - II.3.1.3 Objectifs
  - II.3.1.4 Principes de la radiothérapie
    - II.3.1.4.1 Les particules utilisées
    - II.3.1.4.2 Mécanisme d'action
    - II.3.1.4.3 Notions de dose, fractionnement, étalement
  - II.3.1.5 Les appareils et techniques de radiothérapie externe
  - II.3.1.6 Le déroulement de la radiothérapie externe
    - II.3.1.6.1 La simulation ou centrage
      - II.3.1.6.1.1 Définition des volumes cibles et critiques
      - II.3.1.6.1.2 Calcul de la dose
      - II.3.1.6.1.3 Marquage et contrôle du positionnement
    - II.3.1.6.2 La séance d'irradiation
    - II.3.1.6.3 Le suivi
- II.3.2 Curiethérapie
  - II.3.2.1 Définition
  - II.3.2.2 Indications
  - II.3.2.3 Objectifs
  - II.3.2.4 Les sources radioactives
  - II.3.2.5 Le déroulement de la curiethérapie

- II.3.2.5.1 Mise en place du dispositif
- II.3.2.5.2 Calcul du débit de dose
- II.3.2.5.3 Irradiation

## **II.4 La chimiothérapie**

- II.4.1 Définition
- II.4.2 Indications
- II.4.3 Principes de la chimiothérapie
- II.4.4 Les molécules cytotoxiques et cytostatiques de chimiothérapie
- II.4.5 Le déroulement de la chimiothérapie

## **II.5 L'hormonothérapie**

- II.5.1 Définition
- II.5.2 Mode d'action
- II.5.3 Les différents médicaments d'hormonothérapie
- II.5.4 Les indications

## **II.6 Les bisphosphonates et autres anti-résorbeurs osseux**

- II.6.1 Définition et structure des bisphosphonates
- II.6.2 Modes d'action des bisphosphonates
- II.6.3 Les différentes molécules de bisphosphonates et leurs indications
- II.6.4 Autres anti-résorbeurs osseux

## **II.7 Les thérapies ciblées**

- II.7.1 Définition
- II.7.2 Molécules et leurs mécanismes d'action
  - II.7.2.1 Les anti-angiogéniques
  - II.7.2.2 Les inhibiteurs de HER
  - II.7.2.3 Les inhibiteurs de KIT
  - II.7.2.4 Les inhibiteurs de mTOR

# **Deuxième partie: Conséquences des traitements anti-cancéreux au niveau de la cavité buccale et prise en charge de ces complications par l'odontologiste**

## **I Les conséquences au niveau des muqueuses buccales**

### **I.1 Les mucites buccales**

- I.1.1 Définition et épidémiologie
- I.1.2 Physiopathologie
- I.1.3 Signes cliniques et évaluation de la sévérité de la mucite
- I.1.4 Facteurs de risque
  - I.1.4.1 Facteurs liés au type de cancer et au traitement cytotoxique
  - I.1.4.2 Facteurs liés au patient
- I.1.5 Conséquences
  - I.1.5.1 Conséquences psychologiques
  - I.1.5.2 Conséquences fonctionnelles/cliniques
  - I.1.5.3 Conséquences sur les soins
- I.1.6 Prise en charge de la mucite buccale
  - I.1.6.1 Recommandations et pratiques actuelles
  - I.1.6.2 Traitements préventifs
  - I.1.6.3 Traitements curatifs
  - I.1.6.4 Prise en charge de la douleur
  - I.1.6.5 Prise en charge nutritionnelle

### **I.2 Hyposalie – Asialie et Xérostomie**

- I.2.1 Définition
- I.2.2 Etiopathogénie

- I.2.2.1 Rappel de physiologie
- I.2.2.2 Xérostomie radio-induite
- I.2.2.3 Xérostomie chimio-induite
- I.2.3 Evaluation de la xérostomie et signes cliniques
- I.2.4 Facteurs de risques
- I.2.5 Conséquences
  - I.2.5.1 Conséquences au niveau de la cavité buccale
  - I.2.5.2 Conséquences fonctionnelles / psychologiques
- I.2.6 Prise en charge de la xérostomie
  - I.2.6.1 Traitements prophylactiques
  - I.2.6.2 Traitements actuels
    - I.2.6.2.1 Stimulateurs de salive
      - I.2.6.2.1.1 Stimulants non pharmacologiques
      - I.2.6.2.1.2 Sialagogues et substances diverses
    - I.2.6.2.2 Substituts salivaires ou salives artificielles
  - I.2.6.3 Perspectives de prévention et de traitement
    - I.2.6.3.1 Modalités d'irradiation
    - I.2.6.3.2 Evolutions pharmacologiques
      - I.2.6.3.2.1 Phytothérapie
      - I.2.6.3.2.2 Antioxydant
      - I.2.6.3.2.3 Médicaments cytoprotecteurs
      - I.2.6.3.2.4 Concept des agonistes de récepteur
    - I.2.6.3.3 Evolutions chirurgicales et thérapies géniques
      - I.2.6.3.3.1 Thérapie génique/Transplantation de cellules souches
      - I.2.6.3.3.2 Transfert d'une glande submandibulaire
      - I.2.6.3.3.3 Transplantation de glandes salivaires
    - I.2.6.3.4 Autres thérapeutiques
      - I.2.6.3.4.1 Acupuncture
      - I.2.6.3.4.2 Auriculothérapie
      - I.2.6.3.4.3 Neurostimulation
      - I.2.6.3.4.4 Oxygénothérapie hyperbare

### **I.3 Dysgueusies**

- I.3.1 Définitions
- I.3.2 Etiopathogénies
- I.3.3 Conséquences
- I.3.4 Prise en charge des dysgueusies

## **II Les conséquences sur les muscles et les articulations temporo-mandibulaires**

### **II.1 La limitation de l'ouverture buccale ou trismus**

- II.1.1 Définition
- II.1.2 Etiopathogénies
- II.1.3 Signes cliniques et facteurs de risque
- II.1.4 Conséquences
- II.1.5 Prise en charge du trismus
  - II.1.5.1 Prévention
  - II.1.5.2 Traitement

## **III Les conséquences au niveau des tissus durs de la cavité buccale**

### **III.1 Les séquelles dentaires**

- III.1.1 Les anomalies dentaires
- III.1.2 Les caries
  - III.1.2.1 Etiopathogénies
  - III.1.2.2 Formes cliniques des caries radio-induites
  - III.1.2.3 Prévention des caries post-radiques

## **III.2 Les conséquences au niveau du tissu osseux : les ostéonécroses des maxillaires**

### III.2.1 Définitions

### III.2.2 Epidémiologie

### III.2.3 Physiopathologie

#### III.2.3.1 Physiopathologie de l'ORN

III.2.3.1.1 Théorie se fondant sur l'irradiation, le traumatisme et l'infection

III.2.3.1.2 Théories des « 3 H » et des « 2 I »

III.2.3.1.3 Théorie de la fibroatrophie induite par l'irradiation

#### III.2.3.2 Physiopathologie de l'OCN

III.2.3.2.1 La théorie de l'hypocellularité

III.2.3.2.2 Théorie de l'hypovascularisation

III.2.3.2.3 Théorie des microfractures

III.2.3.2.4 Théorie infectieuse

III.2.3.2.5 La théorie de la toxicité directe des bisphosphonates sur les tissus mous

### III.2.4 Facteurs déclenchants

### III.2.5 Facteurs de risque

III.2.5.1 Facteurs de risque de l'ORN

III.2.5.2 Facteurs de risque de l'OCN

### III.2.6 Aspect clinique

### III.2.7 Aspect radiologique

### III.2.8 Classifications

### III.2.9 Diagnostic différentiel

### III.2.10 Prise en charge thérapeutique des patients atteints d'une ONM avérée

III.2.10.1 Traitements conservateurs

III.2.10.2 Chirurgie

III.2.10.2.1 Chirurgie localisée

III.2.10.2.2 Chirurgie radicale

III.2.10.3 Traitements adjuvants

## **IV Les conséquences hématologiques : hématotoxicité**

### **IV.1 Valeurs hématologiques normales**

### **IV.2 Classification des myélotoxicités selon l'OMS**

### **IV.3 Anémie et risque cardio-circulatoire**

### **IV.4 Leucopénie / Neutropénie et risque infectieux**

IV.4.1 Infections buccales fongiques

IV.4.1.1 Définition

IV.4.1.2 Clinique

IV.4.1.3 Traitement

IV.4.2 Infections buccales virales

IV.4.2.1 Clinique

IV.4.2.2 Traitement

IV.4.3 Infections buccales bactériennes

IV.4.4 Neutropénie fébrile / Septicémie

### **IV.5 Thrombopénie et risque hémorragique**

## **Troisième partie: Prise en charge odontologique des patients traités pour cancer et précautions à prendre**

### **I La prise en charge odontologique des patients traités par radiothérapie cervico-faciale**

#### **I.1 Radiothérapie externe cervico-faciale**

I.1.1 Prise en charge du patient AVANT une radiothérapie cervico-faciale

I.1.1.1 Bilan bucco-dentaire pré-radiothérapie

- I.1.1.2 Plan de traitement
  - I.1.1.2.1 Indications d'avulsions ou de conservations dentaires avant radiothérapie
  - I.1.1.2.2 Cas particulier des édentés totaux
- I.1.1.3 Mise en état bucco-dentaire avant radiothérapie
  - I.1.1.3.1 Précautions générales
  - I.1.1.3.2 Précautions vis-à-vis de l'anesthésie
  - I.1.1.3.3 Précautions lors des avulsions dentaires
  - I.1.1.3.4 Précautions vis-à-vis des prothèses amovibles transitoires
  - I.1.1.3.5 Précautions lors des soins conservateurs
  - I.1.1.3.6 Précautions vis-à-vis des soins parodontaux
- I.1.1.4 Conduites à tenir avant radiothérapie sous forme d'arbres décisionnels
- I.1.2 Prise en charge du patient PENDANT une radiothérapie cervico-faciale
- I.1.3 Prise en charge du patient APRES une radiothérapie cervico-faciale
  - I.1.3.1 Soins bucco-dentaires après radiothérapie
    - I.1.3.1.1 Précautions vis-à-vis de l'anesthésie
    - I.1.3.1.2 Précautions lors des soins conservateurs
    - I.1.3.1.3 Précautions lors des soins de parodontie
    - I.1.3.1.4 Précautions lors des avulsions dentaires
    - I.1.3.1.5 Précautions vis-à-vis de l'implantologie
      - I.1.3.1.5.1 Indications – Contre-indications
      - I.1.3.1.5.2 Critères de décision à la pose d'implant
      - I.1.3.1.5.3 Précautions lors de la pose d'un implant

## **I.2 Curiethérapie et protections plombées**

## **II La prise en charge odontologique des patients traités par chimiothérapie**

### **II.1 Prise en charge du patient AVANT une chimiothérapie**

- II.1.1 Bilan bucco-dentaire pré-chimiothérapie
- II.1.2 Mise en état bucco-dentaire avant chimiothérapie
- II.1.3 Précautions vis-à-vis de la pose du cathéter
- II.1.4 Conduite à tenir avant chimiothérapie sous forme d'un arbre décisionnel

### **II.2 Prise en charge du patient EN COURS de chimiothérapie**

- II.2.1 Conseils d'hygiène bucco-dentaire et précautions particulières
- II.2.2 Précautions vis-à-vis du port des prothèses amovibles
- II.2.3 Précautions à prendre lors des soins bucco-dentaires
  - II.2.3.1 Périodes du cycle de chimiothérapie pendant lesquelles les soins dentaires peuvent être réalisés
  - II.2.3.2 Préalable : connaître le statut hématologique du patient
  - II.2.3.3 Précautions à prendre lors d'actes non ou peu invasifs
  - II.2.3.4 Précautions à prendre lors d'actes invasifs
    - II.2.3.4.1 Précautions vis-à-vis de l'anesthésie
    - II.2.3.4.2 Précautions vis-à-vis des avulsions dentaires
    - II.2.3.4.3 Gestion du risque hémorragique et protocole d'hémostase locale
  - II.2.3.5 Cas particulier de l'urgence dentaire lors de l'aplasie médullaire
- II.2.4 Précautions vis-à-vis des prescriptions courantes en odontologie

### **II.3 Prise en charge du patient APRES une chimiothérapie**

## **III La prise en charge odontologique des patients traités par hormonothérapie**

## **IV La prise en charge odontologique des patients traités par bisphosphonates ou autre anti-résorbeur osseux (Dénosumab)**

- IV.1 Prise en charge des patients candidats à un traitement par bisphosphonates ou dénosumab dans le cadre d'une pathologie maligne
- IV.2 Prise en charge des patients traités par bisphosphonates ou dénosumab dans le cadre d'une pathologie maligne sans évidence d'ostéonécrose

IV.2.1 Précautions à prendre lors d'actes invasifs

IV.2.1.1 Précautions vis-à-vis de l'anesthésie

IV.2.1.2 Précautions vis-à-vis des soins parodontaux

IV.2.1.3 Précautions lors d'avulsions dentaires

IV.2.1.4 Précautions vis-à-vis de l'implantologie

### **IV.3 Prise en charge des patients ayant reçu un traitement par bisphosphonates ou dénosumab dans le cadre d'une pathologie maligne**

## **V La prise en charge odontologique des patients traités par thérapies ciblées**

**V.1 Prise en charge des patients avant la mise en place d'un traitement par thérapie ciblée**

**V.2 Prise en charge des patients traités par une thérapie ciblée**

V.2.1 Précautions lors de soins non chirurgicaux

V.2.2 Précautions lors de soins chirurgicaux

V.2.3 Précautions vis-à-vis de l'implantologie

## **Conclusion**

## **Liste des abréviations**

## **Table des figures**

## **Liste des tableaux**

## **Bibliographie**

## **Table des matières**

# INTRODUCTION

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

L'odontologiste a un rôle privilégié et essentiel dans le dépistage précoce des cancers de la cavité buccale, ainsi que dans le dépistage de leurs éventuelles récidives. Il intervient également dans la prise en charge des séquelles induites par les thérapeutiques anti-cancéreuses. Enfin, certains confrères refusent purement et simplement de soigner ces patients qui les inquiètent alors que d'autres, au contraire, proposent des plans de traitements dentaires trop lourds et trop agressifs incompatibles avec les traitements reçus. L'amélioration des résultats thérapeutiques, la qualité de la guérison, ainsi que le suivi du malade incombe aussi au chirurgien-dentiste.

Cette thèse est donc destinée aux odontologistes omnipraticiens dans le but de guider leur pratique quotidienne. Elle propose de familiariser les chirurgiens-dentistes avec les problèmes induits par le cancer, tant par le malade et sa maladie que par les traitements et leurs conséquences.

Dans un premier temps, après un rappel sur le cancer, nous décrirons les différentes thérapeutiques anti-cancéreuses. Dans un deuxième temps, nous traiterons des conséquences de ces traitements au niveau de la cavité buccale, ainsi que de leurs gestions et les prescriptions nécessaires. Pour finir, nous synthétiserons les précautions particulières à prendre en odontologie et nous établirons des arbres décisionnels.

## **PREMIERE PARTIE**

### **LE CANCER ET SES TRAITEMENTS**



# I Le cancer

## I.1 Définition

Le cancer est une maladie génétique somatique clonale résultant d'une accumulation d'anomalies génétiques (mutations acquises non létales et déficit de l'apoptose) <sup>1</sup>.

C'est un terme désignant l'ensemble des tumeurs malignes.

Les tumeurs malignes présentent :

- ✓ des monstruosité nucléaires et cytoplasmiques de leurs cellules
- ✓ une architecture tissulaire désorganisée
- ✓ des limites floues avec des invasions locales et infiltrantes
- ✓ des sécrétions anormales au niveau de l'aspect fonctionnel

« Le cancer est donc le résultat de la prolifération d'une famille ou clone de cellules anormales, mal contrôlées qui ont la capacité d'envahir les tissus sains et de donner des métastases à distance. La maladie cancéreuse est le résultat de l'ensemble des relations hôte-tumeur. En l'absence de traitement, ces cellules prolifèrent jusqu'à la mort de l'individu. » <sup>2</sup>

## I.2 Caractéristiques du tissu cancéreux

- ✓ **La fertilité** : le tissu cancéreux est dit fertile car il est le siège de nombreuses mitoses. Ces divisions cellulaires sont anormales car elles donnent naissance à des cellules filles monstrueuses.
- ✓ **L'autonomie de croissance** : le tissu cancéreux n'obéit pas aux incitations ou aux freins biologiques normaux, sa fertilité est autonome et incontrôlée.
- ✓ **L'anaplasie** : les cellules cancéreuses perdent les caractéristiques morphologiques et architecturales du tissu dont elles sont issues. C'est la dé-différenciation des cellules tumorales. Cela aboutit à la naissance d'un tissu désorganisé sur le plan architectural et fait de cellules peu ou pas différenciées.

Le degré d'anaplasie définit le grade histologique de la tumeur et donne une valeur pronostique. En effet, moins les cellules sont différenciées, plus la tumeur est agressive et le pronostic est sombre.

- ✓ **Le pouvoir invasif local** : les tumeurs malignes développent des prolongements invasifs qui infiltrent et détruisent les tissus sains environnants de proche en proche. Contrairement aux tumeurs bénignes qui sont expansives et refoulantes.
- ✓ **Le pouvoir d'angiogénèse** : le tissu cancéreux a la particularité de stimuler la formation de nouveaux vaisseaux ce qui aboutit à une néo-vascularisation abondante au sein du tissu tumoral.
- ✓ **Le pouvoir d'essaimage à distance = les métastases** : à partir d'une tumeur primaire, les cellules cancéreuses gagnent la circulation sanguine et/ou lymphatique, migrent à distance et se développent dans d'autres organes.

### **I.3 Classification**

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

- ✓ Carcinomes : tumeurs malignes se développant aux dépens des tissus épithéliaux
  - Carcinomes malpighiens ou épidermoïdes : épithélium de revêtement
  - Adénocarcinomes : épithélium glandulaire
- ✓ Sarcomes : tumeurs malignes se développant aux dépens du tissu conjonctif
- ✓ Mélanomes : tumeurs malignes se développant aux dépens des mélanocytes
- ✓ Leucémies, lymphomes : cancers hématopoïétiques (sang, organes lymphoïdes)
- ✓ Choriocarcinomes, séminomes : tumeurs malignes du tissu embryonnaire...etc...

Les examens oncologiques permettent eux de classer la tumeur selon la classification TNM (T = Tumeur, N = Ganglion, M = Métastase). Cette classification oriente sur le pronostic de la tumeur. <sup>3</sup>

**T = Tumeur :**

- Tis : tumeur in situ
- T1 : tumeur dont le grand axe est inférieur ou égal à 2 cm
- T2 : tumeur dont le grand axe est compris entre 2 et 4 cm
- T3 : tumeur dont le grand axe est supérieur à 4 cm
- T4 : tumeur étendue à l'os, au plan cutané ou au muscle
- Tx : tumeur non retrouvée (présence d'une adénopathie mais cancer d'origine inconnue)

**N = Ganglion :**

- N0 : absence d'atteinte ganglionnaire visible ou palpable (n'exclut pas un envahissement histologique)
- N1 : adénopathie unique homolatérale, inférieure à 3 cm
- N2a : adénopathie unique homolatérale, comprise entre 3 et 6 cm
- N2b : adénopathies multiples homolatérales, comprises entre 3 et 6 cm
- N2c : adénopathies bilatérales ou controlatérales, inférieures à 6 cm
- N3 : adénopathies supérieures à 6 cm
- Nx : extension non précisable

**M = Métastase :**

- M0 : absence
- M1 : présence
- Mx : imprécisable

## I.4 Facteurs de la cancérogénèse<sup>4,5</sup>

La cancérogénèse est un processus complexe et multifactoriel, lié à une association de plusieurs facteurs susceptibles d'interagir entre eux.

D'une part, les **facteurs endogènes** sont:

- ✓ **Prédisposition familiale – hérédité** : Seuls 5 à 10% des cancers sont liés à la transmission d'une mutation héréditaire connue et, dans la plupart des cas, ils sont associés à des histoires familiales de cancer très évocatrices. Les mutations héréditaires prédisposant au cancer les plus connues concernent les gènes BRCA1 et BRCA2 ; elles engendrent un surrisque important de cancers du sein et de l'ovaire.
- ✓ **Prédispositions génétiques** : les mutations acquises provoquent une instabilité génomique et favorisent la prolifération cellulaire faisant intervenir des mécanismes d'activation d'oncogènes et d'inactivation de gènes suppresseurs de tumeurs. Par exemple, la mutation de l'anti-oncogène p53 entraîne son inactivation et de ce fait une prolifération cellulaire. Les mutations de p53 sont les anomalies les plus constamment retrouvées dans le génome des cellules tumorales, toutes tumeurs confondues<sup>1</sup>.
- ✓ **Vieillesse** : les cancers peuvent apparaître à tout âge, mais ils sont néanmoins beaucoup plus fréquents à partir de 60 ans. Cela est dû à l'accumulation des altérations subies par les cellules tout au long de la vie et, probablement à la moindre efficacité des mécanismes de réparation cellulaire chez les personnes âgées.

D'autre part, les **facteurs exogènes**, liés à l'environnement et au mode de vie sont:

- ✓ **Facteurs chimiques** : alcool, tabac, alimentation, exposition professionnelle (amiante, benzène, arsenic, bois exotiques, nickel...), pollution atmosphérique et de l'eau.
- ✓ **Agents physiques** : radiations ionisantes (rayons X, radium, radon : relation effet-dose), rayons UV (Ultra-Violet) (soleil et cancers de la peau).

- ✓ **Facteurs biologiques ou viraux** : HPV (Human Papilloma Virus) dans les cancers du col de l'utérus, de l'oropharynx et de la cavité buccale ; EBV (Epstein-Barr Virus) dans les cancers du cavum et le lymphome ; Virus Hépatite B dans les cancers hépatiques.

A noter que ces facteurs de risques exogènes sont connus et en partie évitables.

## **I.5 Epidémiologie** <sup>6-9</sup>

### ❖ **Incidence**

En 2012, le nombre de nouveaux cas de cancer en France métropolitaine est estimé à 355 000 dont 200 000 chez l'homme et 155 000 chez la femme.

Le cancer de la prostate reste de loin le cancer le plus fréquent chez l'homme (56 841 nouveaux cas par an) devant le cancer du poumon (28 211 nouveaux cas) et le cancer colorectal (23 266 nouveaux cas).

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme (48 763 nouveaux cas par an), devant le cancer colorectal (18 926 nouveaux cas) et le cancer du poumon (11 284 nouveaux cas).

En 32 ans, le nombre de nouveaux cas de cancers a quasiment doublé, mais ce du fait de l'augmentation de la population et de son vieillissement. Depuis 2005, le taux d'incidence baisse chez l'homme et tend à se stabiliser chez la femme.

### ❖ **Mortalité**

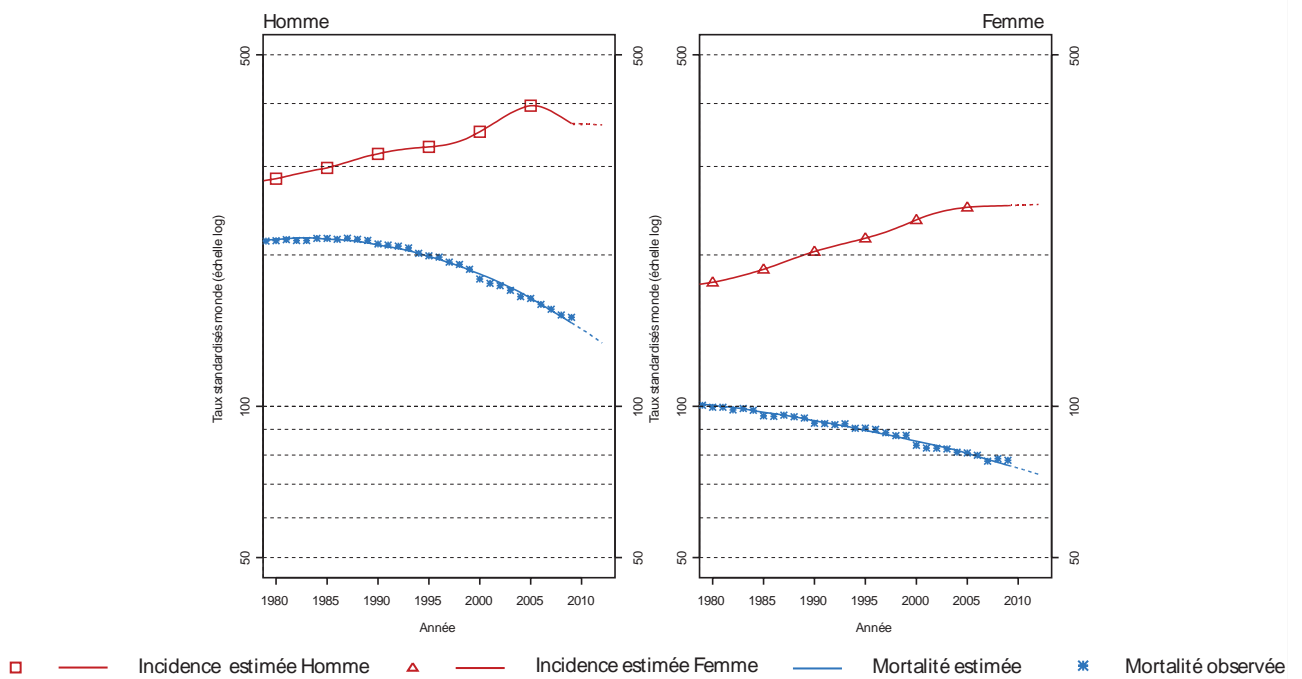
Le nombre de décès par cancer en 2012 est estimé à 148 000 décès dont 85 000 chez l'homme et 63 000 chez la femme.

Le cancer du poumon est la 1<sup>ère</sup> cause de décès par cancer chez l'homme (21 326 décès par an) devant le cancer colorectal (9 275 décès) et le cancer de la prostate (8 876 décès).

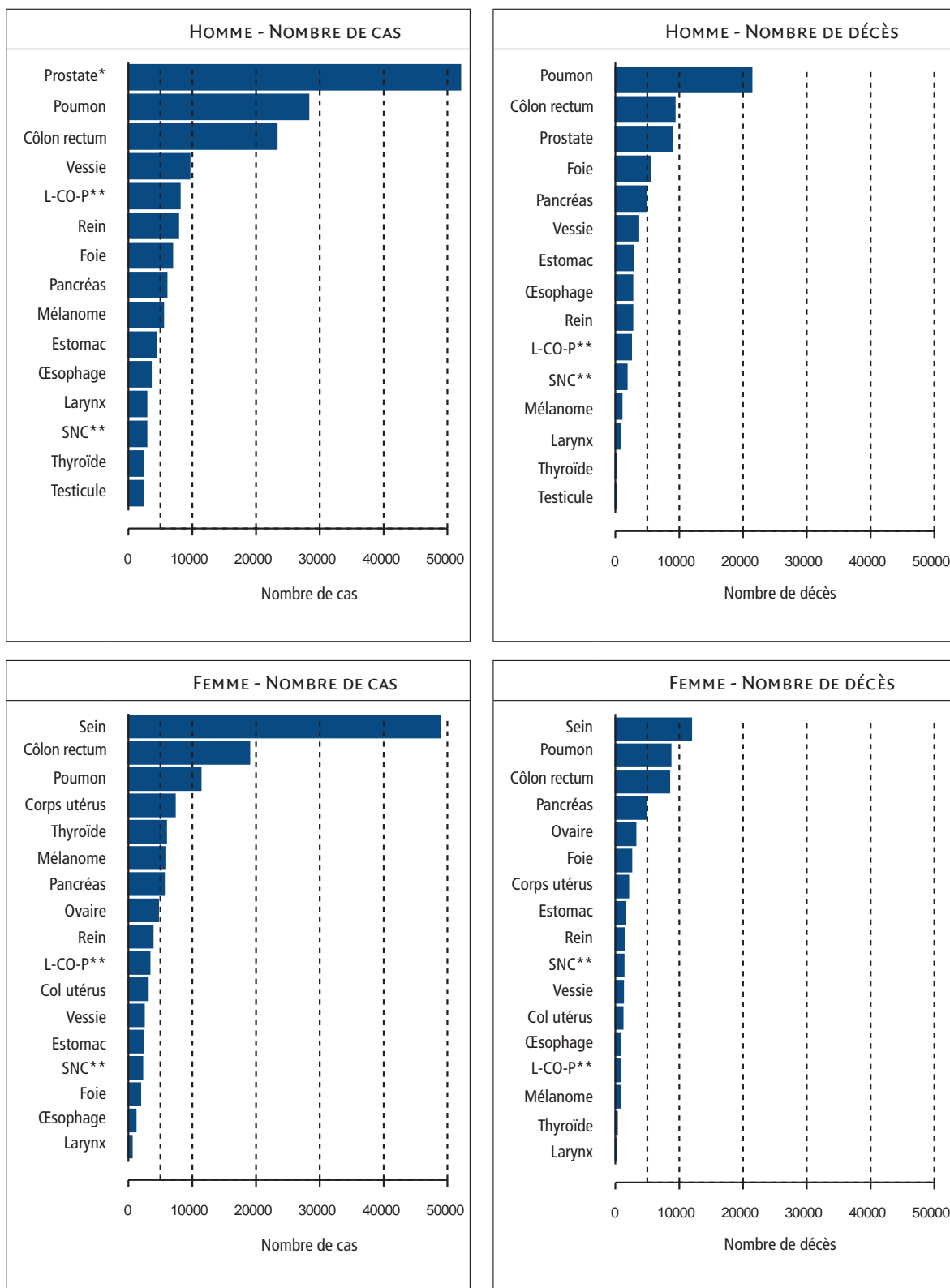
Chez la femme, le cancer du sein se situe au premier rang (11 886 décès par an) devant le cancer du poumon (8 623 décès par an) et le cancer colorectal (8 447 décès).

En raison de l'augmentation du nombre de cas de cancers, on assiste à une hausse du nombre de décès par cancer, alors qu'en réalité le risque de décéder d'un cancer a

notablement diminué, cette diminution étant plus marquée chez l'homme. Cette baisse du taux de mortalité est liée à des diagnostics plus précoces, des traitements plus efficaces et à la diminution globale du risque d'avoir un cancer.



**Figure 1:** L'évolution de l'incidence et de la mortalité en France, tous cancers confondus, de 1980 à 2012, chez l'homme et la femme <sup>6</sup>



**Figure 2:** Estimation du nombre de cas et de décès par localisation en 2012, chez l'homme et chez la femme<sup>6</sup>

\*\*L-CO-P = lèvre, cavité orale, pharynx ; SNC = système nerveux central

### ❖ Evolutions selon les localisations de cancer

Les évolutions, tous cancers confondus, reflètent des variations importantes selon le type de cancer. En effet, on note des divergences entre l'évolution de l'incidence et celle de la mortalité en fonction de la localisation tumorale. L'incidence des cancers de mauvais pronostic (cancers de l'œsophage, de l'estomac, des voies aéro-digestives supérieures) diminue, alors que celle des cancers de meilleur pronostic augmente. Cette augmentation est liée, en partie, à une évolution des pratiques médicales conduisant à des diagnostics plus précoces. Désormais, un dépistage généralisé est organisé en France pour les cancers du sein, du col utérin, colorectaux et de la prostate.

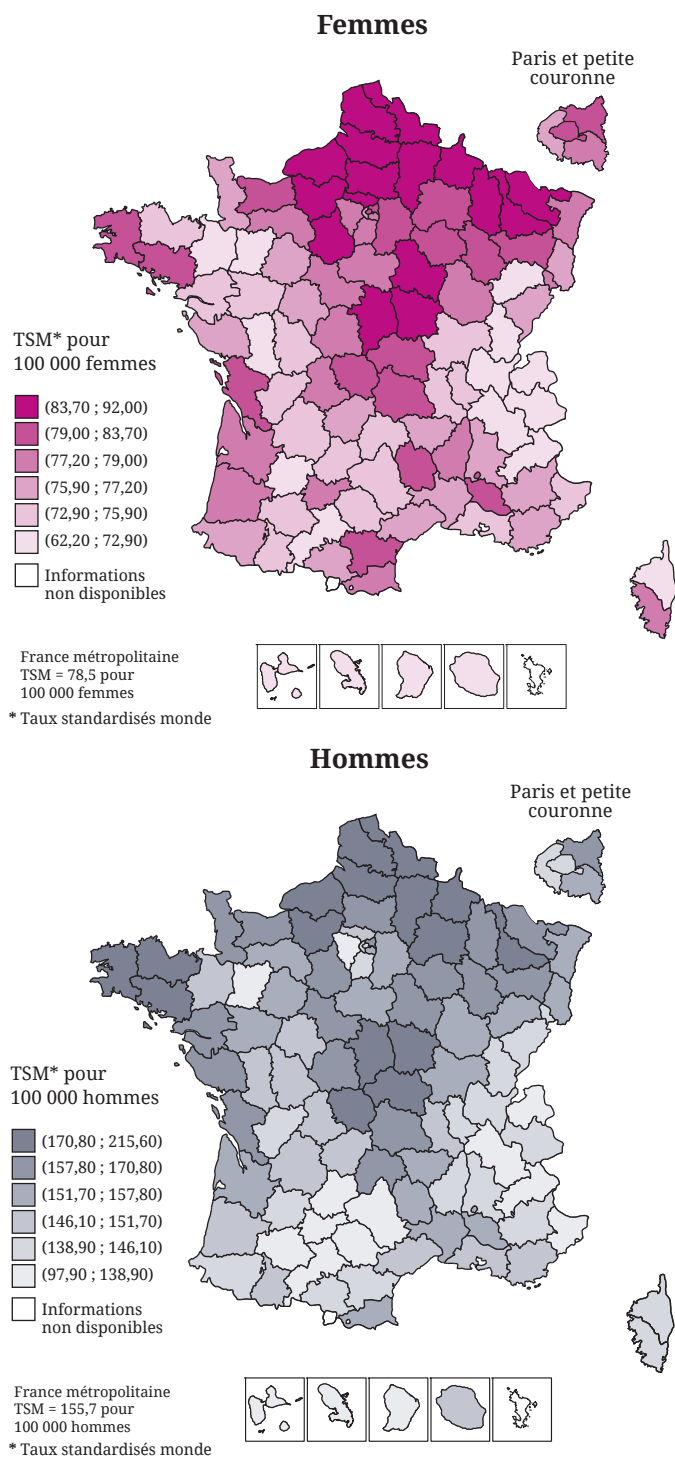
**Tableau 1:** Les divergences dans l'évolution de l'incidence et de la mortalité selon le type de cancer en France métropolitaine<sup>9</sup>

		HOMMES	FEMMES
Incidence	Mortalité	Localisations	Localisations
↘	↘	Lèvre-bouche-pharynx -larynx Œsophage Estomac Vessie Poumon	Estomac Col de l'utérus Ovaire Rein Vessie
↘	→	Maladie de Hodgkin	
→ ou début de ↘	↘	Côlon rectum	Côlon-rectum Corps de l'utérus
↗	→ ou ↘	Prostate Rein SNC LMNH Testicules Thyroïde	Sein Thyroïde Lèvre-bouche-pharynx Larynx Œsophage LMNH, SNC Myélome multiple Mélanome cutané Maladie de Hodgkin
↗	↗	Mélanome cutané Myélome multiple	Poumon



### ❖ Disparités géographiques de la mortalité par cancer en France

Il existe d'importantes disparités géographiques de la mortalité par cancer en France avec une situation globalement plus favorable dans le Sud du pays par rapport aux régions du Nord.



**Figure 3: Disparités géographiques de la mortalité par cancer en France** <sup>8</sup>

## II Les traitements anti-cancéreux

Ils regroupent :

- la chirurgie
- la radiothérapie :
  - la radiothérapie par voie externe
  - la curiethérapie
- les traitements médicamenteux :
  - la chimiothérapie
  - l'hormonothérapie
  - les bisphosphonates et autres anti-résorbeurs osseux
  - les thérapies ciblées : anticorps monoclonaux, anti-angiogéniques

Ils sont à visée curative ou palliative.

Le *traitement curatif* vise à guérir définitivement le cancer ou, au moins, à induire une rémission. La rémission signifie l'absence de signes cliniques ou de symptômes en faveur d'un cancer : la maladie est donc indétectable.

Le *traitement palliatif ou symptomatique* vise à ralentir l'évolution du cancer et à offrir un confort de vie au patient en calmant ou supprimant les symptômes pénibles de la maladie. A défaut de pouvoir guérir la maladie, le traitement palliatif allonge l'espérance de vie et améliore sa qualité.

### II.1 Prise en charge et coordination multidisciplinaire<sup>10-13</sup>

Compte tenu de la diversité et de la complexité de la maladie cancéreuse, la prise en charge d'un patient exige l'association de plusieurs disciplines.

La décision d'une stratégie ou d'un plan de traitement est désormais  *systématiquement*  discuté lors d'une réunion appelée « *réunion de concertation pluridisciplinaire* » (RCP).

### **II.1.1 Les participants à une RCP**

Les réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP) regroupent des professionnels de santé de différentes disciplines, associant le plus souvent :

- des chirurgiens
- des radiothérapeutes
- des oncologues médicaux (ou chimiothérapeutes)
- des anatomopathologistes.

Selon la pathologie, peuvent s'ajouter d'autres médecins :

- spécialistes (Oto-Rhino-Laryngologiste (ORL), dermatologues, gynécologues, etc...)
- chirurgiens-dentistes
- biologistes
- psychologues
- spécialistes de la douleur, etc...

Idéalement, le médecin traitant du malade participe à cette concertation.

### **II.1.2 Quand une RCP est-elle nécessaire ?**

Elle est toujours réalisée en pré-thérapeutique, lors d'une récurrence et parfois lorsqu'un événement (toxicité ou autre) impose de modifier le traitement.

### **II.1.3 Le déroulement de la RCP**

Au cours de la RCP, les dossiers des patients, présentés par le médecin référent, sont discutés de façon collégiale. La situation du patient, les traitements possibles en fonction des dernières études scientifiques, l'analyse des bénéfices et les risques encourus, ainsi que l'évaluation de la qualité de vie qui va en résulter, sont exposés et un avis est émis à l'issue de cette réunion. Cet avis est ensuite communiqué et expliqué au patient. Le médecin l'informe sur les bénéfices attendus des traitements proposés, leurs effets secondaires possibles, les risques qu'ils comportent et sur le déroulement des traitements. La décision de traitement, comprise et acceptée par le patient, est alors formalisée par écrit et lui est remise sous la forme d'un document appelé « programme personnalisé de soins » (PPS). Outre la proposition thérapeutique, ce document comporte les dates des différents traitements, leur durée, ainsi que les coordonnées des différents membres de l'équipe soignante. Le programme personnalisé de

soins contribue ainsi à clarifier l'information donnée au patient et à assurer la continuité des soins entre l'équipe hospitalière et la médecine de ville.

#### **II.1.4 L'objectif de la RCP**

Le but de ces réunions collégiales est de proposer à chaque malade un traitement uni ou pluridisciplinaire à la fois adéquat en termes d'efficacité et de toxicité mais aussi personnalisé, tenant compte des conditions particulières et individuelles du patient.

Par ailleurs, l'objectif de cette démarche est de s'assurer que la stratégie thérapeutique proposée au patient s'est appuyée sur des protocoles validés scientifiquement et qu'elle a été choisie en concertation entre différents spécialistes impliqués dans le diagnostic et le traitement de son cancer. En cas de situation clinique faisant l'objet d'une prise en charge standard de validité incontestable, celle-ci peut être mise en route sans attendre une réunion de concertation, mais le dossier devra être ultérieurement présenté pour être entériné et cette prise en charge enregistrée et archivée.

La RCP est le passage **obligatoire** légal pour la prise en charge de tous les cancers. Elle doit être mise en place au sein d'établissements autorisés en cancérologie.

Les *critères de qualité* des RCP sont précisés dans le *plan cancer*, la *circulaire n° DHOS/SDO/2005/101* du 22 février 2005 et repris dans les recommandations de la *Haute Autorité de Santé* et *l'Institut Nationale du Cancer* (HAS-INCa).

##### En résumé :

La pluridisciplinarité correspond à la présence d'au moins trois spécialités différentes qui doivent être adaptées au type de la RCP ;

Tous les dossiers de cancer doivent être archivés mais ne nécessite pas systématiquement une discussion en RCP, seules les situations de soins hors consensus doivent être discutées en RCP ;

Les propositions thérapeutiques sont fondées sur des référentiels de pratique implémentés à un niveau régional à partir de recommandations de pratique clinique nationales ou supra-nationales. Ils doivent être régulièrement actualisés.

La RCP permet de définir un PPS qui résume les objectifs et les modalités du traitement.

## **II.2 La chirurgie carcinologique <sup>14,15</sup>**

Historiquement, ayant longtemps constitué l'unique modalité thérapeutique des cancers, la chirurgie demeure la " pierre angulaire " du traitement des tumeurs solides et s'intègre de nos jours dans une stratégie multidisciplinaire. Cette synergie de moyens a pour objectif de permettre, par un gain en efficacité, une meilleure conservation de l'organe et de sa fonction et, par delà, un respect de l'intégrité corporelle.

### **II.2.1 La chirurgie au sein des démarches pré-thérapeutiques**

#### **❖ La biopsie**

La mise en œuvre d'un traitement anti-cancéreux, quel qu'il soit, exige impérativement un diagnostic anatomo-pathologique préalable affirmant la malignité et précisant le type histologique de la tumeur.

Différents modes de prélèvements biopsiques peuvent être envisagés selon le siège et l'accessibilité tumorale comme :

- la *biopsie chirurgicale* ;
- la *biopsie transcutanée*, également appelée ponction-biopsie, guidée ou non par l'imagerie ;
- ou la *biopsie endoscopique*.

La biopsie chirurgicale est devenue plus rare grâce au progrès et à la plus grande utilisation des procédés de biopsie transcutanée ou par endoscopie.

#### **❖ Le bilan d'extension tumorale**

Le bilan d'extension pré-thérapeutique fait appel aux techniques d'imagerie, aux marqueurs biologiques voire enfin, dans certains cas à la chirurgie.

Cette appréciation du degré d'extension de la maladie conduit à l'établissement d'une classification internationale en stade (TNM).

### **II.2.2 Chirurgie du cancer**

La chirurgie est un traitement local ou loco-régional du cancer qui a pour objectif d'enlever la tumeur primitive, les éventuels ganglions correspondants et les éventuelles métastases.

On parle aussi d'ablation ou d'exérèse de la tumeur.

### II.2.2.1 Chirurgie d'exérèse à visée curative

L'exérèse chirurgicale occupe une place majeure au sein de la stratégie thérapeutique de la plupart des tumeurs solides, et procure leur guérison dans une forte proportion des cas. Une chirurgie d'exérèse carcinologiquement satisfaisante et, avec une conception conservatrice, est devenue de plus en plus courante.

Cette exérèse localisée doit cependant garder une bonne radicalité, c'est-à-dire que le plan de coupe chirurgical doit passer en tissu sain avec une marge de sécurité vis-à-vis du tissu néoplasique. Cette marge de sécurité est la garantie d'un contrôle loco-régional satisfaisant, et a pour but de limiter le risque de récurrence locale. Elle est imposée par le caractère habituellement irrégulier des limites des tumeurs malignes et la possibilité d'envahissements microscopiques en périphérie de la tumeur. La taille de la marge de sécurité varie selon le type histologique de la tumeur (les marges seront plus étendues pour un sarcome que pour un carcinome, par exemple).

Cette notion d'exérèse curative est cependant purement macroscopique; en effet une extension tumorale microscopique peut toujours échapper au chirurgien et être précisée dans un second temps sur les résultats histologiques de l'analyse de la pièce d'exérèse issus de l'examen extemporané. De nouvelles techniques de contrôle per-opératoire sont actuellement mises à la disposition du chirurgien pour le guider dans l'exérèse des tissus cancéreux : certaines méthodes reposent sur l'adaptation de systèmes d'imagerie anatomique standards, comme l'échographie ultrasonore, la tomographie X ou l'IRM et d'autres méthodes s'appuient sur des traceurs radioactifs ou optiques spécifiques des lésions tumorales recherchées et couplés à des systèmes de détection miniaturisés <sup>16</sup>.

**La chirurgie de réduction tumorale ou cytoréductrice** entre dans le cadre d'une stratégie à visée curative bien qu'elle ne permette pas d'obtenir des marges de sécurité saines. Elle s'applique principalement aux tumeurs solides chimio et/ou radio sensibles (ovaire, testicule) et a pour but de réduire au maximum le volume tumoral afin d'optimiser l'action des traitements adjuvants.

### II.2.2.2 Chirurgie des territoires de drainage lymphatique<sup>17,18</sup>

Les évidements ganglionnaires (ou curages ganglionnaires ou encore lymphadénectomies) consistent à enlever en bloc des réseaux lymphatiques et des groupes de ganglions atteints ou susceptibles d'être atteints par des cellules cancéreuses. On les distingue des biopsies ganglionnaires (adénectomies) : chirurgies limitées et destinées à préciser un diagnostic.

Le curage ganglionnaire peut être à visée thérapeutique ou prophylactique (préventive).

- Le **curage à visée thérapeutique** est dit « **de nécessité** » : il s'adresse aux ganglions cliniquement envahis.
- Le **curage à visée prophylactique** est dit « **de principe** » : il s'adresse à des ganglions présumés sains à l'examen clinique mais pouvant contenir des foyers microscopiques de cellules tumorales.

Par ailleurs, on distingue les *lymphadénectomies extensives* touchant tous les groupes ganglionnaires drainant l'organe en cause et les *lymphadénectomies sélectives* touchant un ou des groupes ganglionnaires privilégiés.

La **technique du « ganglion sentinelle »** permet d'identifier et de retirer un nombre réduit de ganglions présentant un envahissement micro-métastatique, tout en évitant la morbidité liée à un curage complet (infection, douleur, lymphœdème). Elle est essentiellement utilisée dans le cadre du cancer du sein et du mélanome, mais aussi de la sphère ORL.

Le ganglion dit « sentinelle » est le premier ganglion recevant le drainage lymphatique d'une tumeur. Il est donc celui qui est le plus susceptible de contenir des métastases. Comme l'extension métastatique ganglionnaire se fait de façon ordonnée par envahissement successif des groupes ganglionnaires, ce concept du « ganglion sentinelle » consiste donc à arrêter le curage au premier relais non envahi.

Le ou les ganglions sentinelles sont détectés grâce à l'injection d'un traceur (radio-isotopique et/ou colorimétrique) au voisinage de la tumeur. Souvent, on y associe une lymphoscintigraphie (acquisition d'images scintigraphiques à l'aide d'une gamma caméra). Lorsque les ganglions sentinelles passent inaperçus sur les images planaires, on a recours à une technique d'imagerie hybride (tomoscintigraphie couplée à une tomодensitométrie (TEMP/TDM)).

Une fois le ou les ganglions sentinelles repérés, ils sont retirés et soumis à un examen anatomo-pathologique. Si l'analyse du ganglion sentinelle met en évidence des cellules cancéreuses, l'ablation d'un plus grand nombre de ganglions lymphatiques est réalisée. A l'inverse, si le ganglion n'est pas atteint, les ganglions suivants ne sont pas retirés.

### **II.2.2.3 Chirurgie des masses résiduelles, chirurgie des métastases, chirurgie des récidives**

Ces chirurgies sont très spécifiques. L'acte chirurgical prend place ici soit dans l'évolution au cours du traitement (chirurgie des masses résiduelles, chirurgie de métastases synchrones), soit dans l'évolution de la maladie c'est-à-dire lors de la rechute locale ou métastatique.

#### **➤ Chirurgie des masses résiduelles**

On parle de masses résiduelles, lorsqu'il persiste après une chimiothérapie des images anormales dans les régions où existaient initialement des métastases ganglionnaires ou viscérales. L'exérèse chirurgicale de ces masses résiduelles fait partie intégrante du traitement initial et s'inscrit dans un protocole thérapeutique bien défini.

#### **➤ Chirurgie des métastases**

Elle est indiquée dans le cadre de métastases uniques ou en nombres limités, localisées au niveau d'un seul organe et apparaissant en dehors de toute évolution loco-régionale.

#### **➤ Chirurgie des récidives**

Aussi appelée chirurgie de rattrapage, elle concerne les récidives localisées en l'absence de toutes métastases à distance.

### **II.2.2.4 Chirurgie des complications et des séquelles**

Le chirurgien peut être amené à prendre en charge des complications iatrogènes engendrées par l'agressivité des thérapeutiques anti-cancéreuses (exemples : Ostéochimionécroses (OCN), Ostéoradionécroses (ORN)...).



### **II.2.2.5 Chirurgie de reconstruction**

Les séquelles morphologiques ou fonctionnelles occasionnées par la chirurgie radicale, peuvent être réparées et/ou reconstruites par la chirurgie. Des techniques spécifiques utilisant le plus souvent du matériel prothétique, des lambeaux musculo-cutanés voire musculaires purs, ou des transplants libres vascularisés, sont mises en place. Cette chirurgie reconstructrice peut être contemporaine (reconstruction immédiate) de la chirurgie radicale ou être effectuée à distance (reconstruction différée) de celle-ci. Grâce à cette chirurgie, le patient retrouve son intégrité corporelle et une meilleure réinsertion sociale lui est donc possible.

### **II.2.2.6 Autres aspects de la chirurgie carcinologique**

#### **➤ Chirurgie prophylactique**

La chirurgie prophylactique consiste à intervenir sur un organe avant qu'un cancer ne s'y développe. Ceci est rendu possible grâce aux progrès de la génétique et aux dépistages précoces des cancers.

Cette chirurgie est indiquée chez les personnes qui sont atteintes de pathologies dont on sait qu'elles augmentent fortement leur risque de développer un cancer (exemple : polypose adénomateuse familiale où l'on procède préventivement à l'ablation du côlon). Elle peut être utilisée pour traiter des patients atteints de lésions précancéreuses (exemple : néoplasies intra épithéliales du col utérin et conisation). Enfin, elle peut s'adresser aux personnes porteuses de mutations génétiques augmentant très fortement le risque de cancer (mutation des gènes BRCA1 ou BRCA2 qui prédisposent aux cancers du sein et de l'ovaire), mais dans ce cas là, elle est controversée.

#### **➤ Chirurgie palliative**

A un stade avancé de la maladie, il n'est souvent plus possible d'enlever la tumeur dans sa totalité: il se peut que celle-ci soit localisée dans un endroit difficile d'accès, qu'elle fasse corps avec le tissu avoisinant ou encore qu'il y ait déjà des métastases inopérables. L'exérèse palliative laisse donc en place du tissu tumoral inextirpable. L'intervention chirurgicale permet de limiter les douleurs, les complications et d'autres effets indésirables liés à la maladie et de maintenir une certaine qualité de vie. Elle doit être la moins agressive et la moins invalidante possible, efficace immédiatement et le plus durablement.

## **II.3 La radiothérapie**<sup>19,20</sup>

Dans la lutte contre le cancer, la radiothérapie est avec la chirurgie et la chimiothérapie, une des méthodes de traitement les plus anciennes et les plus utilisées. Apparue il y a plus de cent ans avec la découverte de la radioactivité, elle s'est beaucoup développée au cours de ces 30 dernières années avec l'apparition des rayonnements de haute énergie et des accélérateurs de particules. Les progrès de l'informatique, de l'imagerie médicale, de la radiophysique et de la balistique ont permis d'accéder à une radiothérapie moderne. L'avenir de la radiothérapie passera par son association avec la biologie tumorale et le développement de thérapeutiques issues des biotechnologies et du génie génétique.

Deux types de radiothérapies sont à distinguer:

- Radiothérapie externe : radiothérapie transcutanée.
- Radiothérapie interne : curiethérapie

### **II.3.1 Radiothérapie externe transcutanée**

#### **II.3.1.1 Définition**

La radiothérapie est une thérapeutique locorégionale qui vise à détruire les cellules tumorales en utilisant des rayonnements ionisants. Dans le cas de la radiothérapie externe, les rayons sont émis à partir d'une source externe à l'organisme.

#### **II.3.1.2 Indications**

De nombreux cancers peuvent être traités par radiothérapie. La radiothérapie sera proposée en fonction du type de cancer, de sa localisation et de son stade d'évolution mais également en fonction de la situation personnelle et de l'état général du patient.

La radiothérapie peut être utilisée :

- seule (radiothérapie exclusive) : en cas de cancer très radio-sensible et limité
- en association avec la chirurgie
- en association avec un traitement médicamenteux (chimiothérapie, hormonothérapie ou thérapie ciblée)

On parle de :

- **Radiothérapie néo-adjuvante ou pré-opératoire**, lorsqu'elle est réalisée avant la chirurgie : elle a pour but de réduire la taille de la tumeur, faciliter l'intervention et/ou minimiser le risque de récurrence locale du cancer.
- **Radiothérapie adjuvante ou post-opératoire**, lorsqu'elle est réalisée après la chirurgie : elle complète la chirurgie en détruisant les éventuelles cellules cancéreuses résiduelles dans le but de diminuer le risque de récurrence locale.
- **Radiothérapie per-opératoire**, lorsqu'elle est réalisée au cours d'une intervention chirurgicale : elle a pour but d'exposer directement la tumeur résiduelle ou la zone où se trouvait la tumeur à une dose unique élevée de rayons, ce qui réduit l'irradiation des tissus sains.
- **Radio-chimiothérapie concomitante**, lorsqu'on associe radiothérapie et chimiothérapie : certains médicaments de chimiothérapie rendent les cellules cancéreuses plus sensibles aux rayons et augmentent ainsi leur efficacité. Ceux sont des médicaments radio-sensibilisants.

### **II.3.1.3 Objectifs**

#### ➤ **Radiothérapie à visée curative**

Son but est de guérir un cancer en visant à détruire la totalité des cellules cancéreuses.

#### ➤ **Radiothérapie à visée palliative**

Son objectif est de ralentir l'évolution d'une tumeur et de contrôler les symptômes gênant la qualité de vie du patient, sans espoir majeur de guérison. On parle aussi de radiothérapie symptomatique.

### **II.3.1.4 Principes de la radiothérapie**

#### **II.3.1.4.1 Les particules utilisées**

La radiothérapie utilise des radiations ionisantes sous forme de particules projetées dans les tissus. Ces particules traversent d'abord la peau, puis s'enfoncent dans les tissus sous-jacents, plus ou moins loin en fonction de leur énergie.

Actuellement, les deux types de rayonnement les plus fréquemment employés (dans 90% des cas) sont:

- **les photons ou rayons X** : ces particules pénètrent loin sous la peau et permettent de traiter des tumeurs profondes (thorax, abdomen, petit bassin) sans irradier de façon importante la peau.
- **les électrons** : ces particules sont destinées à traiter les tumeurs plus superficielles, situées près de la peau.

**Les protons et neutrons** sont d'utilisation exceptionnelle.

#### II.3.1.4.2 Mécanisme d'action <sup>21</sup>

Les particules (photons ou électrons) créent dans les tissus qu'elles traversent des ionisations. Cette formation d'ions se fait en arrachant des électrons aux atomes des molécules des tissus traversés, qu'ils soient cancéreux ou sains. Ces atomes ayant perdus des électrons, et ainsi modifiés, deviennent instables et réagissent avec les atomes voisins restés normaux, provoquant ainsi des ruptures des liaisons existant entre les atomes des molécules. Ces ruptures de liaison modifient la forme de la molécule provoquant des réactions au sein des cellules normales et cancéreuses, et peuvent aboutir à la mort de la cellule. Cette mort cellulaire se rencontre lorsque les atomes ionisés, et donc les molécules rompues, sont de l'ADN (double chaîne d'acide désoxyribonucléique).

Cette interaction entre les particules de radiothérapie et les tissus irradiés se décompose en quatre temps :

- ✓ Etape physique : elle est très courte et correspond à la création d'ionisations dans les molécules du tissu traversé par les radiations. Les molécules rencontrées par les particules sont avant tout des molécules d'eau. On assiste alors à la radiolyse de l'eau, et plus secondairement de l'ADN des chromosomes.
- ✓ Etape physico-chimique : la rupture de la molécule d'eau (radiolyse de l'eau) crée des radicaux libres très réactifs sur les molécules voisines. Ces radicaux libres peuvent alors agir sur l'ADN voisin, provoquant des ruptures de la molécule d'ADN.

- ✓ Etape chimique : les ionisations induites vont rompre l'ADN soit sur un seul de ses deux brins (rupture monocaténaire); soit sur ses deux brins (ruptures bicaténares). Ces lésions et ruptures des chaînes d'ADN peuvent être réparées par des enzymes de réparation (ADN polymérase, exonucléase, ligase, topoisomérase...) qui peuvent ainsi corriger les destructions de l'ADN et rendre leur action désuète. L'efficacité de ces enzymes est variable d'un tissu à l'autre, ce qui explique les différences de radiosensibilités observées aussi bien dans les tissus cancéreux que dans les tissus sains. Les cellules dont le matériel génétique est particulièrement instable ou qui disposent de systèmes de réparation défectueux vont être plus vulnérables aux rayonnements ionisants. Les cellules cancéreuses sont donc plus radio-sensibles que les cellules différenciées des tissus sains inclus dans les champs d'irradiation.
  
- ✓ Etape cellulaire : c'est l'étape finale de réaction de la cellule aux dommages engendrés par les rayons au sein de l'ADN.

On observe deux grands types de réaction :

- les lésions létales, irréparables, aboutissent à la mort de la cellule, mais ce de façon souvent différée (quelques jours ou quelques semaines après la radiothérapie).
- les lésions de l'ADN sont réparées par les enzymes de réparation de la cellule, aboutissant à la survie cellulaire. Les réparations sont soit complètes laissant en place des cellules vivantes et normales qui vont continuer à se multiplier, ou soit incomplètes laissant en vie des cellules porteuses de mutations génétiques non mortelles mais non fonctionnelles ou avec une synthèse protéique anormale et/ou incapable de se multiplier après quelques mitoses.

*L'efficacité thérapeutique de la radiothérapie repose sur l'existence d'un différentiel des capacités de réparations des lésions sublétales, qui s'effectuent de façon plus satisfaisante pour les cellules saines que pour les cellules cancéreuses<sup>22</sup>.*

### **II.3.1.4.3 Notions de dose, fractionnement, étalement**

**La dose** est exprimée en Gray (Gy). Le Gray est une unité d'énergie absorbée par unité de masse. Il correspond à une énergie de 1 joule par Kg.

La dose nécessaire pour stériliser une tumeur dépend :

- du type histologique de la tumeur et de sa radio-sensibilité. Les tumeurs, du plus au moins radio-sensibles, sont : les séminomes (très radio-sensibles), les lymphomes, les carcinomes épidermoïdes, les adénocarcinomes, les sarcomes et les mélanomes (plus radio-résistants) <sup>21</sup>.
- de la taille tumorale : les tumeurs volumineuses sont moins radio-sensibles.
- de l'aspect macroscopique de la tumeur : les tumeurs bourgeonnantes sont beaucoup plus sensibles que les tumeurs infiltrantes.

**Le fractionnement** correspond au nombre total de séances d'irradiation ainsi que la dose par séance.

**L'étalement** est la durée totale du traitement.

Dans les irradiations à visée curative, la dose est généralement de 1,8 à 2 Gy par séance, à raison de 5 séances par semaine. La dose totale varie selon les cas de 30 à 70 Gy.

Les cellules saines restaurent plus facilement les lésions sublétales que les cellules cancéreuses. C'est la raison pour laquelle on fractionne l'irradiation en plusieurs séances afin d'exploiter au mieux cet effet différentiel.

### **II.3.1.5 Les appareils et techniques de radiothérapie externe**

Les appareils modernes utilisés sont représentés par les accélérateurs linéaires de particules. L'utilisation des appareils au cobalt-60 ou « bombes au cobalt » disparaît progressivement.

La radiothérapie conformationnelle 3D (trois dimensions) est actuellement la technique la plus employée. Elle permet de faire correspondre le plus précisément possible le volume irradié, au volume de la tumeur.

D'autres techniques se développent comme :

- la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (IMRT)
- la radiothérapie guidée par l'image
- la radiothérapie asservie à la respiration
- la radiothérapie stéréotaxique
- la tomothérapie
- le cyberknife®
- ou encore la protonthérapie

Elles ont pour objectif de focaliser les rayons le plus précisément possible sur la tumeur et d'épargner au maximum les tissus sains voisins.



*Figure 4: CyberKnife® (Institut de Cancérologie de Lorraine : ICL)<sup>23</sup>*

### **II.3.1.6 Le déroulement de la radiothérapie externe**

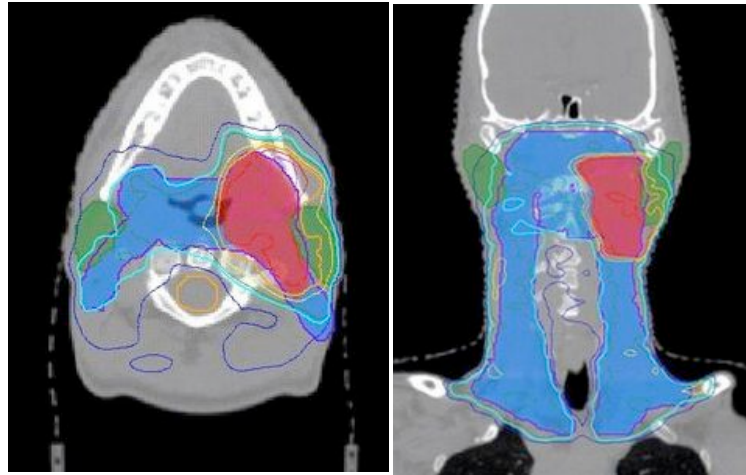
#### **II.3.1.6.1 La simulation ou centrage**

##### **II.3.1.6.1.1 Définition des volumes cibles et critiques**

Le volume cible de l'irradiation, englobant le volume tumoral, va être repéré à l'aide d'un simulateur scanner qui est un appareil de radiologie spécifique possédant toutes les caractéristiques mécaniques géométriques de la machine de radiothérapie utilisée pour le traitement. Il va planifier précisément le traitement du patient en simulant les paramètres de l'irradiation prévue.

### II.3.1.6.1.2 Calcul de la dose

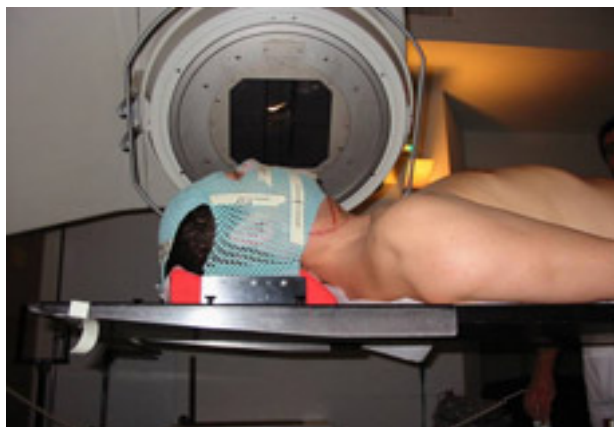
Elle se fait à partir des images du scanner, sous forme de courbes isodoses qui illustrent la distribution de la dose dans la tumeur. Cette dosimétrie en 3D permet de calculer de façon très précise la dose reçue en chaque point du tissu cancéreux et du tissu sain.



*Figure 5: Exemples de dosimétrie de lésion ORL selon une vue axiale (à gauche) et coronale (à droite) <sup>24</sup>*

### II.3.1.6.1.3 Marquage et contrôle du positionnement

La position du patient sur la table doit être précise, confortable et reproductible, d'où l'utilisation d'accessoires de contention (masques thermoformés, coussin de position et de maintien). Elle est repérée par des faisceaux émis par des lasers mobiles, dans les trois plans de l'espace, à partir de dispositifs fixés aux murs de la salle de centrage. Les champs d'irradiation, repérés par la position de ces lasers sur le patient, sont alors tracés sur la peau sous forme de marques de feutre, de fuchsine ou de tatouages indélébiles de petite taille.

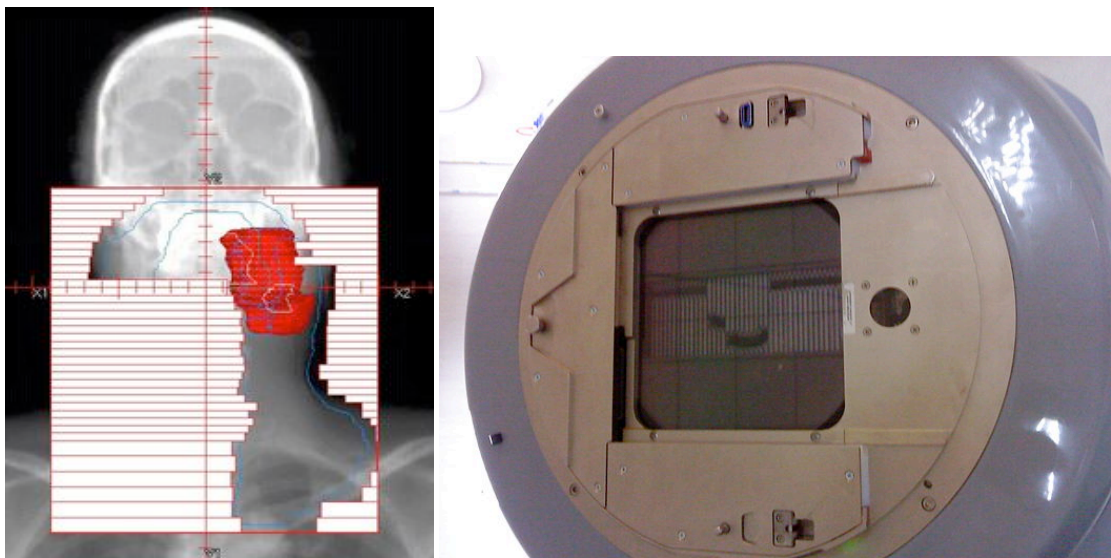


*Figure 6: Masque de contention et marquage lors du centrage d'une radiothérapie <sup>25</sup>*



### II.3.1.6.2 La séance d'irradiation

Le patient est installé sur la table de traitement de façon parfaitement identique à la position prise lors du centrage. Des caches ou des lames sont interposés entre le patient et l'appareil d'irradiation afin de protéger les zones à risque qui ne doivent pas être irradiées. Toute une série de contrôle est ensuite effectuée afin de bien vérifier que les champs d'irradiation et les calculs de dosimétrie concordent avec la simulation. Tous ces contrôles étant faits, la séance d'irradiation débute. Une séance dure entre 5 et 10 minutes. Pendant la séance, le patient reste seul dans la pièce. En cas de problème, une surveillance visuelle et auditive permet de prévenir le manipulateur.



*Figure 7: Exemple de collimation réalisée avec un collimateur multilames*<sup>24</sup>

### II.3.1.6.3 Le suivi

Afin de contrôler l'efficacité de la radiothérapie et l'apparition d'éventuels effets secondaires et leur prise en charge, une surveillance régulière est nécessaire pendant et après le traitement. Lors du traitement, une consultation avec le radiothérapeute est prévue toutes les semaines. Après le traitement, le patient est revu au minimum une fois par an pendant cinq ans. Cette fréquence peut varier selon l'état de santé du patient et le bilan de surveillance.

## **II.3.2 Curiethérapie**<sup>26</sup>

Aujourd'hui, la curiethérapie représente environ 4 % de l'activité totale de radiothérapie (radiothérapie externe et curiethérapie) et le nombre d'implantations pour cancers des VADS représente environ 2,6 % des curiethérapies<sup>27</sup>.

### **II.3.2.1 Définition**

La curiethérapie est une technique particulière de radiothérapie qui consiste à introduire la source d'irradiation directement au contact ou à l'intérieur de la tumeur.

Il existe deux types de curiethérapie :

- ✓ **La curiethérapie interstitielle** : cette technique repose sur l'introduction de fils radioactifs à l'intérieur de tissus.
- ✓ **La curiethérapie endocavitaire** : cette technique consiste à introduire la source radioactive dans les cavités naturelles de l'organisme touchées par le cancer (vagin, utérus...).

### **II.3.2.2 Indications**

La curiethérapie concerne les tumeurs de faible volume, sans envahissement osseux, parfaitement localisées et accessibles.

Les principales indications de curiethérapie des cancers des VADS sont les tumeurs localisées de la cavité buccale (plancher buccal, langue mobile, face interne de joue), de l'oropharynx (voile, amygdale, base de langue) et du cavum.

Ses contre-indications sont l'atteinte de la gencive ou du trigone rétromolaire, une lésion trop proche de la gencive (< 5 mm) , l'infiltration de la commissure intermaxillaire, et l'extension au parapharynx, au cavum pour une tumeur de l'oropharynx, à l'union des trois replis ou au larynx<sup>28</sup>.

La curiethérapie peut être réalisée seule ou être associée soit à une radiothérapie externe soit à une chirurgie. Dans toutes les situations, l'association d'une curiethérapie à une chimiothérapie concomitante n'est pas recommandée en dehors d'essai<sup>29</sup>.

### **II.3.2.3 Objectifs**

La curiethérapie permet de délivrer une dose d'irradiation élevée dans un volume tissulaire limité, épargnant les tissus sains de voisinage en raison de la décroissance rapide de la dose au fur et à mesure que l'on s'éloigne de la source radioactive.

Cela permet de limiter les effets secondaires et dans certains cas de conserver l'organe atteint.

### **II.3.2.4 Les sources radioactives**

Les éléments radioactifs les plus souvent utilisés lors d'une curiethérapie sont :

- l'iridium
- le césium
- l'iode

Ces sources peuvent se présenter sous forme de grains, de fils ou de micro-sources en fonction de la nature du radio-élément.

Mais, en France, depuis le début de l'année 2014, les fils d'iridium 192 ne sont plus commercialisés. Cela a donc favorisé le développement des techniques avec projecteurs de source de débit pulsé ou de haut débit de dose<sup>30</sup>.

### **II.3.2.5 Le déroulement de la curiethérapie**

#### **II.3.2.5.1 Mise en place du dispositif**

Premièrement, un dispositif non radioactif (tubes plastiques ou métalliques creux, applicateurs, tubes spécifiques) est placé par le radiothérapeute dans la zone à traiter. Cette étape est réalisée sous anesthésie (générale ou loco-régionale) au bloc opératoire. Ce matériel vecteur servira par la suite de support aux sources radioactives.

#### **II.3.2.5.2 Calcul du débit de dose**

Pour permettre la dosimétrie, une scanographie est réalisée (duplicata résine de la protection plombée en place). Ensuite, la dose totale, le débit de dose, le nombre de fractions ou pulses par heure et par jour, délivrés par le dispositif lorsqu'il recevra les radio-éléments sont calculés. Les traitements sur 24 heures sont à privilégier, à raison d'une séance toutes les

heures avec un débit idéal de 0,5 Gy/h (ce débit peut varier de 0,3 à 0,7 Gy/h). Pour la curiethérapie de haut débit de dose, il est préconisé deux séances par jour, espacées de plus de six heures en dix séances.

Si la curiethérapie de bas débit de dose est la référence, la *curiethérapie de débit pulsé* par sa maîtrise du débit de dose et de l'optimisation de la distribution de la dose est désormais la *technique à privilégier*. En ce qui concerne la curiethérapie de haut débit de dose, c'est une option qui commence à se développer dans les cancers des VADS.

### II.3.2.5.3 Irradiation

Le patient est hospitalisé en chambre isolée dite secteur protégé dans le service de curiethérapie. Les radio-éléments sont alors mis en place dans le dispositif non radioactif et délivrent ainsi la dose d'irradiation (les tubes sont connectés à un projecteur de source pour la curiethérapie de haut débit de dose ou sont chargés avec des sources d'iridium de bas débit de dose). Cette dose correspond parfaitement à la dose préalablement calculée. La durée totale de la curiethérapie peut durer de quelques minutes à huit jours, selon le débit de dose et la dose totale à atteindre.

Pour les cancers de la cavité buccale ou de l'oropharynx afin de minimiser le risque d'ostéoradionécrose, une protection plombée est systématiquement mise en place pendant toute la durée du traitement.

Une fois le traitement terminé, les éléments radioactifs puis le dispositif non radioactif sont déposés. Le patient peut alors quitter l'hôpital et rentrer à son domicile, il n'est plus radioactif.



*Figure 8: Curieithérapie (photos du Dr PHULPIN.B)*

## II.4 La chimiothérapie <sup>11,31</sup>

La chimiothérapie est une thérapeutique relativement récente qui est utilisée depuis les années 1940 et qui s'est beaucoup développée à partir des années 1970 grâce à la découverte de nouveaux médicaments.

### II.4.1 Définition

La chimiothérapie utilise des substances médicamenteuses qui vont empêcher la croissance et le développement des cellules cancéreuses et/ou les détruire. Il s'agit d'un traitement systémique agissant tant sur les cellules cancéreuses que sur certaines cellules saines (particulièrement les cellules à division rapide).

### II.4.2 Indications

- **Chimiothérapie néo-adjuvante** : avant un acte chirurgical et/ou radiothérapie. Elle permet de diminuer le volume tumoral facilitant ainsi l'opération et permettant une chirurgie plus conservatrice ou d'augmenter l'efficacité de la radiothérapie. Elle permet enfin d'évaluer l'efficacité des médicaments sur la tumeur.
- **Chimiothérapie adjuvante** : après une chirurgie pour prévenir l'apparition d'une récurrence locale ou à distance sous forme de métastases.
- **Radio-chimiothérapie concomitante** : pour potentialiser l'effet des radiations ionisantes.
- **Chimiothérapie métastatique des phases disséminées** : curatif ou palliatif
- **Chimiothérapie intensive** : associée à une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) pour intensifier les doses sans toxicité hématologique létale.

### II.4.3 Principes de la chimiothérapie

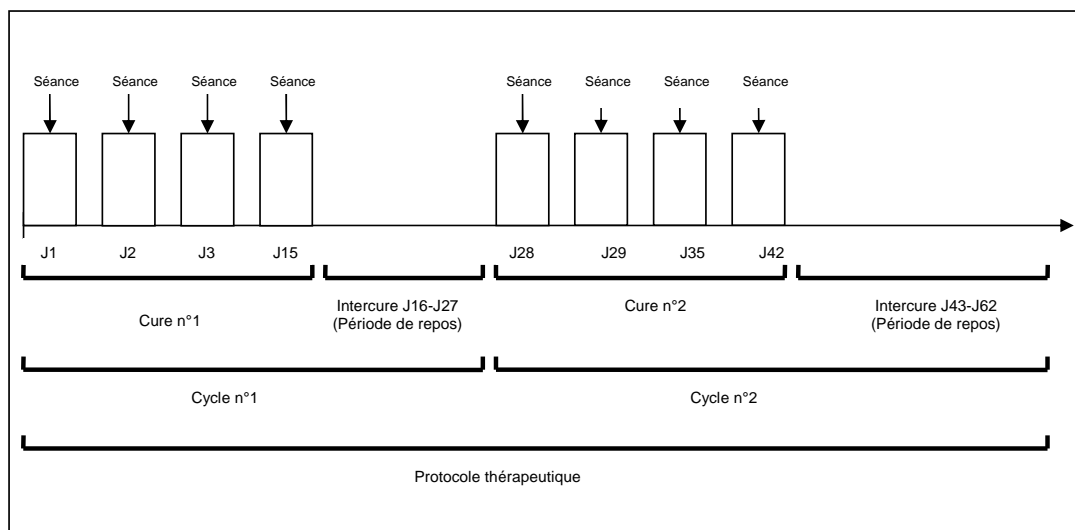
La plupart des chimiothérapies agissent sur les facteurs responsables d'une croissance cellulaire excessive. Les molécules inhibent la progression des cellules à l'intérieur des phases du cycle cellulaire et induisent leurs apoptoses.

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

Ces médicaments cytotoxiques ou cytostatiques agissent à la fois sur les cellules cancéreuses mais aussi sur les cellules saines ayant un renouvellement rapide (cellules hématopoïétiques, des cheveux, de la peau et des muqueuses).

Les cellules tumorales restent plus sensibles à l'action toxique de ces molécules que les cellules normales.

Les cures de chimiothérapie sont administrées de manière discontinue, alternant périodes de traitement et de repos. En fonction des protocoles, les médicaments sont administrés sur un ou plusieurs jours (on parle de cure) et l'intervalle entre deux cures (appelé intercure) peut s'étendre de une à quatre semaines. Dans la majorité des cas, un intervalle de 21 jours est nécessaire à la reconstitution des cellules saines (notamment les précurseurs hématopoïétiques). Quatre à six cures sont généralement suffisantes pour atteindre une décroissance tumorale maximale.



**Figure 9:** Exemple d'un schéma d'administration d'une chimiothérapie <sup>32</sup>

## II.4.4 Les molécules cytotoxiques et cytostatiques de chimiothérapie<sup>33</sup>

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

Les principaux médicaments utilisés sont classés en plusieurs catégories :

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

**Tableau 2:** Les différentes molécules de chimiothérapie<sup>34</sup>

Catégorie	Type	Molécules : DCI (Nom commercial)
Agents alkylants	Moutarde à l'azote	Méchloréthamine (Mustargen®) Melphalan (Alkeran®, L-PAM®) Chlorambucil (Leukeran®) Cyclophosphamide (Cytoxan®, Procytox®) Ifosfamide (Ifex®, Holoxan®) Estramustine (Emcyt®)
	Sulfonates d'alkyle	Busulfan (Myleran® [oral], Busulfex® [IV])
	Triazines	Dacarbazine (DTIC®) Témozolomide (Temodal®)
	Nitrosourées	Carmustine (BiCNU®, BCNU®) Lomustine (CeeNU®, CCNU®) Streptozocine (Zanosar®)
	Sels métalliques	Cisplatine (Platinol AQ®, Platinol®) Carboplatine (Paraplatin®, Paraplatin AQ®) Oxaliplatine (Eloxatin®)
	Dérivés des aziridines	Thiotépa (ThioTEPA®)

Catégorie	Type	Molécules : DCI (Nom commercial)
Antimétabolites	Antifoliques	Méthotrexate Raltitrexed (Tomudex®) Pemetrexed (Alimta®)
	Analogues de la purine	Cladribine (Leustatin®) Fludarabine (Fludara®) Mercaptopurine (Purinethol®, 6-MP®) Thioguanine (Lanvis®, 6-TG®)
	Analogues de la pyrimidine	Azactidine (Vidaza®) Capécitabine (Xeloda®) Cytarabine (Cytosar®, Ara-C®) 5-fluorouracil (Adrucil®, 5-FU®, Efudex® [topique]) Gemcitabine (Gemzar®)
Produits naturels	Antibiotiques (anthracyclines)	Bléomycine (Blenoxane®) Dactinomycine (Cosmegen®, Actinomycin-D®) Daunorubicine (Cérubidine®, daunomycine®) Doxorubicine (Adriamycin®) Epirubicine (Pharmorubicin®) Idarubicine (Idamycin®) Mitomycine (Mutamycin®) Mitoxantrone (Novantrone®) Daunorubicine liposomale (DaunoXome®) Doxorubicine liposomale (Myocet®) Doxorubicine liposomale pégylée (Caelyx®)
	Enzymes	Asparaginase (Kidrolase®)
	Taxanes (stabilisateurs des microtubules)	Docétaxel (Taxotere®) Paclitaxel (Taxol®)
	Alcaloïdes de la pervenche (antimitotiques)	Vinblastine (Velbe®) Vincristine (Oncovin®) Vinorelbine (Navelbine®) Vindésine (Eldesine®)
	Inhibiteurs de la topoisomérase I	Irinotécane (Camptosar®) Topotécan (Hycamtin®)
	Inhibiteurs de la topoisomérase II	Etoposide (Vepesid®, VP-16®) Téniposide (Vumon®, VM-26®)



## **II.4.5 Le déroulement de la chimiothérapie**

### **Bilan pré-thérapeutique**

La chimiothérapie ne débute qu'après un bilan pré-thérapeutique (examens biologiques, examens d'imagerie, bilan cardiaque) permettant de contrôler l'état de santé du patient. L'oncologue établit ensuite un calendrier avec le patient selon le protocole établi par l'équipe médicale.

### **Les séances de chimiothérapie**

Les séances de chimiothérapie ont lieu dans la majorité des cas à l'hôpital ou en clinique, en ambulatoire. Pour certains médicaments, une hospitalisation d'un ou deux jours, voire plus, est nécessaire à chaque cure. Certains cas particuliers autorisent la chimiothérapie à domicile.

### **Prescription et préparation de la chimiothérapie**

Le médecin prescrit les médicaments de chimiothérapie adaptés au patient, puis le pharmacien vérifie l'ordonnance et prépare les produits qui sont ensuite acheminés jusqu'à la salle de chimiothérapie où ils sont administrés. Les médicaments ne sont pas préparés à l'avance, mais au début de chaque séance.

### **L'administration de la chimiothérapie**

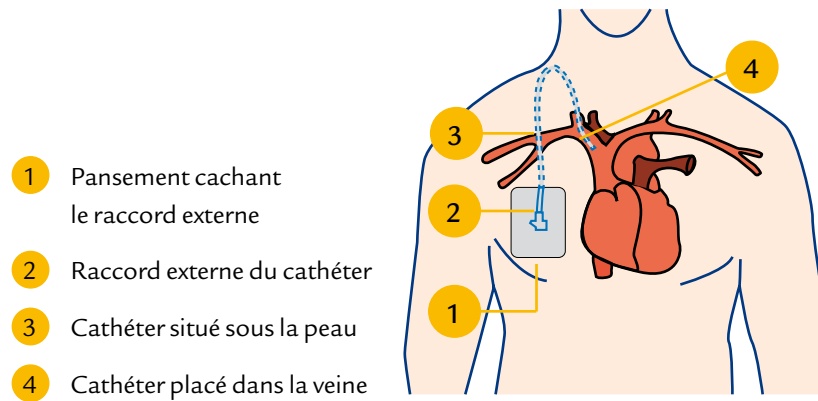
Les médicaments de chimiothérapie peuvent être administrés principalement de trois manières différentes:

- par voie intra-veineuse
- par voie intra-musculaire
- ou par voie orale.

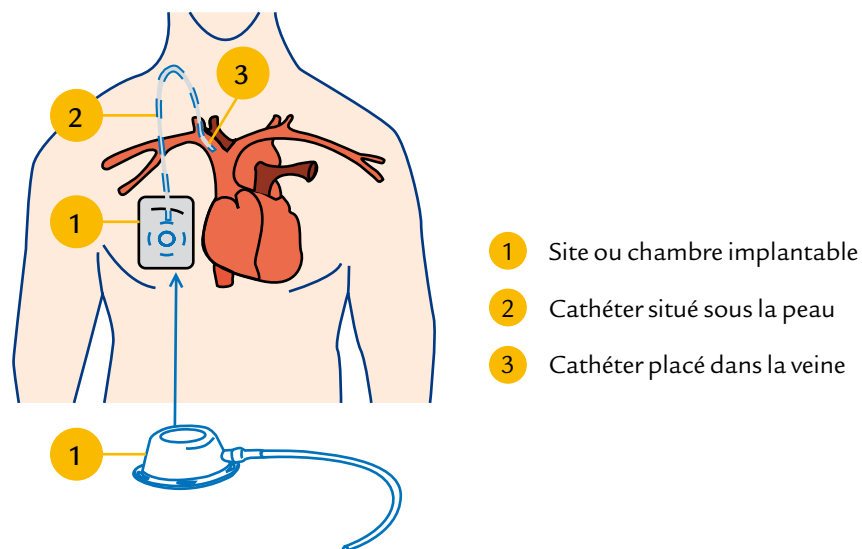
Pour une administration par voie intra-veineuse continue, fréquente ou prolongée, plusieurs systèmes peuvent être mis en place chirurgicalement dans le système vasculaire afin d'y maintenir un accès. Ces systèmes sont appelés cathéters.

Un cathéter est un tuyau stérile, très fin, introduit le plus souvent dans une veine à la base du cou. Il facilite les perfusions de chimiothérapie en évitant de piquer dans le bras à chaque cure et permet ainsi d'administrer les médicaments en toute sécurité. Il en existe deux

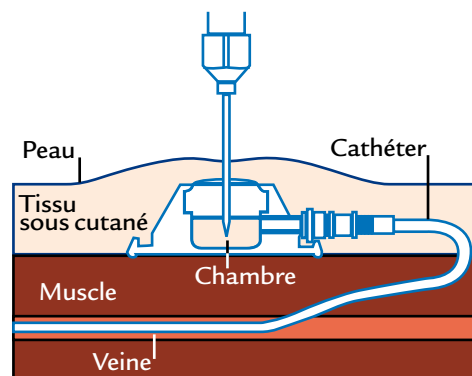
types : le cathéter simple ou cathéter veineux central et le cathéter à site d'injection implantable (appelé Port-à-Cath® ou encore PAC).



**Figure 10:** Cathéter simple ou cathéter veineux central (INCa, 2011)<sup>31</sup>



**Figure 11:** Cathéter à site implantable (INCa, 2011)<sup>31</sup>



**Figure 12:** Site implantable (INCa, 2011)<sup>31</sup>

Le cathéter est posé lors de la première cure de chimiothérapie, reste en place entre les cures et est retiré à la fin de la dernière séance de chimiothérapie ou plus tard.

### **Consultations de surveillance**

Les effets du traitement sur la tumeur et la tolérance du patient sont évalués régulièrement le long du traitement. Une fois le traitement terminé, un calendrier de surveillance est défini avec le patient.

## **II.5 L'hormonothérapie**

### **II.5.1 Définition**

L'hormonothérapie est un traitement qui empêche la production ou l'action d'hormones naturelles susceptibles de stimuler la croissance des cellules cancéreuses.

Elle concerne les cancers dits hormono-dépendants ou hormono-sensibles qui sont surtout les cancers du sein et de la prostate.

### **II.5.2 Mode d'action**

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

L'hormonothérapie agit:

- ✓ soit en bloquant la production et la sécrétion hormonale :
  - par des traitements non médicamenteux comme la chirurgie ou la radiothérapie (castration physique)
  - par des traitements médicamenteux (castration chimique) : anti-aromatases et médicaments analogues agonistes de la LH-RH
- ✓ soit en bloquant l'action des hormones au niveau des récepteurs des cellules cancéreuses par des traitements médicamenteux systémiques : anti-androgènes pour les cancers de la prostate ; anti-œstrogènes pour les cancers du sein.

### II.5.3 Les différents médicaments d'hormonothérapie

*Tableau 3: Les différentes molécules d'hormonothérapie*

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

### II.5.4 Les indications

L'hormonothérapie est indiquée comme:

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

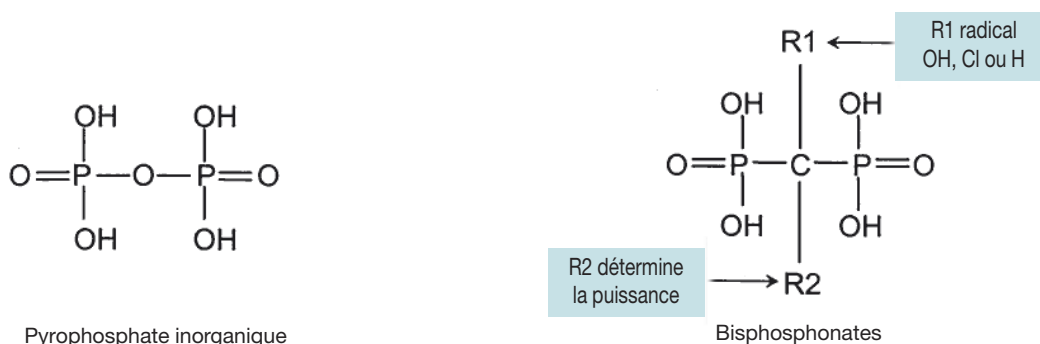
## II.6 Les bisphosphonates et autres anti-résorbeurs osseux<sup>35,36</sup>

### II.6.1 Définition et structure des bisphosphonates

Les bisphosphonates (BPs) ont fait leurs premières apparitions à la fin du XIX<sup>ème</sup> siècle, en Allemagne. Anciennement nommés diphosphonates, les bisphosphonates sont des molécules synthétiques, dont la structure est analogue aux pyrophosphates inorganiques.

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

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



**Figure 13:** Analogie structurelle entre le pyrophosphate inorganique et le bisphosphonate<sup>35</sup>

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

- Les bisphosphonates non aminés, de 1<sup>ère</sup> génération, encore appelés bisphosphonates simples. Ils ne contiennent pas d'atome d'azote.
- Les bisphosphonates aminés de 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> générations appelés aminobisphosphonates, contenant un atome d'azote appartenant à une amine primaire, secondaire, tertiaire ou cyclique.

Les aminobisphosphonates sont 10 à 20 000 fois plus puissants que les molécules de 1<sup>ères</sup> générations.

**Tableau 4:** Structure moléculaire et puissance des BPs commercialisés <sup>35</sup>

DCI	Nom commercial	R1	R2	Puissance
BPs de 1 <sup>ère</sup> génération : sans fonction amine				
Etidronate	Didronel®	OH	CH <sub>3</sub>	1
Tiludronate	Skelid®	H	S-Cl	10
Clodronate	Clastoban® Lytos®	Cl	Cl	10
Aminobisphosphonates de 2 <sup>ème</sup> génération				
Pamidronate	Aredia® Ostepam®	OH	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub>	100
Alendronate	Fosamax® Fosavance® Adrovanse®	OH	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub>	1 000
Aminobisphosphonates de 3 <sup>ème</sup> génération				
Risédrionate	Actonel®	OH	CH <sub>2</sub> -N	5 000
Ibandronate	Bondronat® Bonviva®	OH	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -N-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	10 000
Zolédronate	Zometa® Aclasta®	OH	CH <sub>2</sub> -N N	20 000

## II.6.2 Modes d'action des bisphosphonates

L'effet principal des bisphosphonates est d'inhiber la résorption osseuse : ils se fixent de manière sélective sur la structure cristalline de l'hydroxyapatite de la matrice minérale du tissu osseux, puis sont phagocytés par les ostéoclastes et entraînent leur apoptose.

Les bisphosphonates préviennent également les calcifications des tissus mous grâce à leur action sur le cholestérol, l'élastine et le collagène des parois artérielles.

Quelques molécules de bisphosphonates ont une activité anti-angiogénique comme le zolédronate et l'ibandronate.

### **II.6.3 Les différentes molécules de bisphosphonates et leurs indications**

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

- **BPs et pathologies malignes**

- myélomes multiples
- hypercalcémies malignes
- métastases osseuses et complications associées (fractures pathologiques, compressions médullaires, douleurs...)

Dans ces indications, l'administration des bisphosphonates se fait par voie intra-veineuse (IV), à fortes doses et pour des durées prolongées.

- **BPs et pathologies bénignes**

- ostéoporoses (post-ménopausique, masculine ou cortico-induite) et prévention des fractures
- maladie de Paget
- dysplasies fibreuses des os
- ostéogénèse imparfaite
- nécrose aseptique de la hanche
- syndrome SAPHO (Synovite, Acné, Pustulose palmo-plantaire, Hyperostose et Ostéite)

Ils sont dans ces indications principalement administrés par voie orale mais peuvent l'être également par voie intra-veineuse.

Par ailleurs, ils peuvent être indiqués dans le traitement de certaines affections calcifiantes comme la myosite ossifiante ou la calcinose.

**Tableau 5: Voie d'administration et indication des bisphosphonates commercialisés** <sup>36,37</sup>

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



## II.6.4 Autres anti-résorbeurs osseux

D'autres classes pharmaceutiques d'anti-résorbeurs osseux ont été développées plus récemment. Il s'agit notamment du dénosumab, un anticorps monoclonal, neutralisant la protéine RANK-L.

Le dénosumab est un traitement anti-ostéoclastique qui empêche la destruction du tissu osseux en bloquant le développement et l'activation des ostéoclastes. Il agit donc sur le remodelage osseux mais à la différence des BPs, il ne reste pas dans l'os et son action cesse rapidement une fois le traitement éliminé.

**Tableau 6:** Anti-résorbeurs osseux (autres que BPs) <sup>38</sup>

DCI	Nom commercial	Voie d'administration	Indications
Dénosumab	Prolia® Xgeva®	Sous-cutanée	Ostéoporose Oncologie
Ranélate de strontium	Protelos®	Orale	Ostéoporose

## II.7 Les thérapies ciblées

Les progrès réalisés au cours de ces vingt dernières années dans les domaines de la biologie moléculaire et génétique ont permis une meilleure compréhension des mécanismes moléculaires impliqués dans la cancérogénèse. Ainsi de nouvelles molécules ciblant spécifiquement une étape de l'oncogénèse ont été mises au point. Elles sont appelées « thérapies ciblées ».

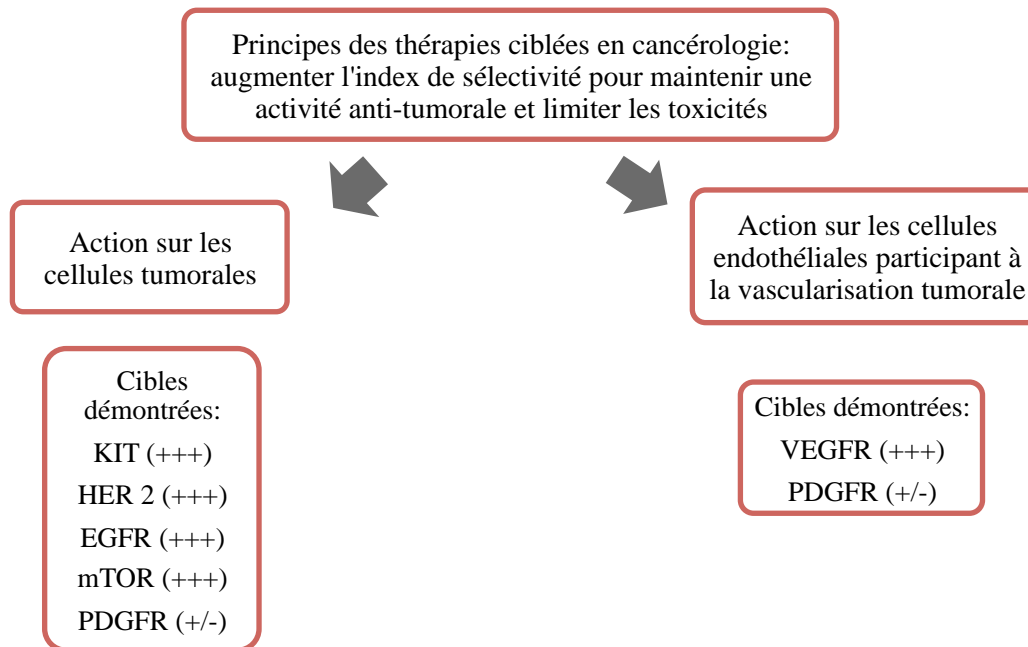
### II.7.1 Définition <sup>39</sup>

Les "thérapies ciblées" sont des traitements dirigés contre des cibles moléculaires (récepteurs, gènes ou protéines) qui jouent un rôle dans la transformation néoplasique et la prolifération tumorale.

Elles ont pour avantage d'être moins toxiques en ciblant spécifiquement les cellules cancéreuses et en épargnant les cellules saines et permettent d'individualiser le traitement selon la pathologie et la biologie moléculaire du patient.

## II.7.2 Molécules et leurs mécanismes d'action<sup>40,41</sup>

Ces traitements ciblent les mécanismes qui permettent à la tumeur de se développer. Ils agissent ainsi sur les facteurs de croissance tumoraux et leurs récepteurs au niveau des cellules tumorales et également sur le micro-environnement en inhibant l'angiogénèse.



**Figure 14:** Principaux modes d'action des thérapies ciblées dans les cancers<sup>41</sup>

Selon la nature de la molécule utilisée, on distingue :

- les **anticorps monoclonaux** qui interagissent avec les ligands de récepteurs membranaires ou bien avec la partie extracellulaire du récepteur en empêchant la fixation de la molécule. Ils portent le suffixe « mab ». Ils sont administrés par voie intra-veineuse.
- les **inhibiteurs tyrosine kinase (ITK)** qui sont de petites molécules pénétrant dans la cellule où elles inhibent les voies de signalisation en agissant sur la portion intracellulaire des récepteurs. Ils portent le suffixe « nib » et sont administrés per os.

Les molécules de thérapies ciblées peuvent également être classées selon leur mode d'action. On distingue donc :

- les anti-angiogéniques
- les inhibiteurs de HER
- les inhibiteurs de KIT, un récepteur membranaire
- enfin, les inhibiteurs de mTOR

### II.7.2.1 Les anti-angiogéniques

En 1971, Folkman a émis pour la première fois l'hypothèse d'un effet anti-tumoral d'une thérapeutique anti-angiogénique.

Les anti-angiogéniques bloquent l'angiogenèse tumorale en agissant sur le VEGF ou ses récepteurs. Ces médicaments peuvent être des anticorps monoclonaux dirigés contre le VEGF ou contre le VEGFR, ou des inhibiteurs de tyrosine kinase ciblant le VEGFR.

**Tableau 7:** Les molécules anti-angiogéniques et leurs indications

Type	Cible(s)	Molécule DCI	Nom commercial	Indications
Anticorps monoclonal humanisé	VEGF	Bevacizumab	Avastin®	Cancers sein, rein, poumon, colorectal
ITK multicible	VEGF, PDGFR, FLT, Kit	Sunitinib	Sutent®	Cancer rein métastatique, GIST
ITK	VEGFR, PDGFR, Raf/Ras	Sorafénid	Nexavar®	Carcinome hépatocellulaire avancé, Cancer rein métastatique

**Tableau 8:** Autres molécules anti-angiogéniques en cours de développement

Type	Cible(s)	Molécule DCI	Nom commercial	Indications
ITK	VEGFR, PDGFR- $\beta$ , KIT	Axitinib	Aguron®	Cancers sein, pancréas, rein métastatiques, poumon, thyroïde
	VEGFR-2, EGFR	Vandetanib	Zactima®	Cancers médullaires de la thyroïde et du poumon

### II.7.2.2 Les inhibiteurs de HER (Human Epidermal Growth Factor Receptor)

Ils agissent en bloquant ces récepteurs, qui contrôlent différentes voies de signalisation intracellulaires impliquées dans la survie et la prolifération cellulaire, et comprennent un inhibiteur de l'HER2 et différents inhibiteurs de HER1 ou EGFR.

Les signaux de transduction peuvent être bloqués par deux molécules différentes : d'une part les anticorps monoclonaux permettant d'inhiber la fixation du ligand sur son récepteur, d'une autre part les inhibiteurs de tyrosine kinase, qui sont des petites molécules capables de se fixer sur le site de phosphorylation du récepteur.

**Tableau 9:** Les molécules de thérapies ciblées inhibitrices de HER et leurs indications

Type	Cible(s)	Molécule DCI	Nom commercial	Indications
Anticorps monoclonaux	CD 20	Rituximab	MabThera® Rituxan®	Lymphomes non hodgkiniens, Leucémie lymphoïde chronique
	EGFR (ou HER-1)	Cetuximab	Erbitux®	Cancer colorectal métastatique, Cancers ORL
	HER-2	Trastuzumab	Herceptin®	Cancer du sein métastatique, Cancer de l'estomac
	EGFR	Panitumumab	Vectibix®	Cancer colorectal métastatique
ITK	HER-1, HER-2	Lapatinib	Tyverb®	Cancer du sein métastatique
	EGFR	Gefitinib	Iressa®	Cancer bronchique non à petites cellules métastatique
	EGFR	Erlotinib	Tarceva®	Cancer bronchique non à petites cellules métastatique, Cancer pancréas

### II.7.2.3 Les inhibiteurs de KIT

**Tableau 10:** Les molécules de thérapies ciblées inhibitrices de KIT et leurs indications

Type	Cible(s)	Molécule DCI	Nom commercial	Indications
ITK	Récepteurs KIT, ABL, PDGFR	Imatinib	Glivec®	Leucémie myéloïde chronique, GIST, DFSP (dermatofibrosarcome protuberans non résecable)

### II.7.2.4 Les inhibiteurs de mTOR (*mammalian Target Of Rapamycin*)

Les inhibiteurs de mTOR sont des dérivés de la rapamycine. Ils agissent sur la voie de signalisation PI3K/AKT/mTOR impliquée dans la dérégulation des cellules tumorales.

**Tableau 11:** Les molécules de thérapies ciblées inhibitrices de mTOR et leurs indications

Type	Molécule DCI	Nom commercial	Indications
Inhibiteur de mTOR	Temsirolimus	Torisel®	Cancer du rein métastatique, Cancer du sein métastatique
Inhibiteur de mTOR	Everolimus	Afinitor®	Cancer du rein métastatique

Toutes ces molécules peuvent être utilisées en monothérapie ou en association à d'autres thérapeutiques comme la chimiothérapie ou la radiothérapie.

En oncologie, ces molécules font désormais partie de l'arsenal thérapeutique: tout patient métastatique a été, est ou sera traité par thérapie ciblée. Et afin d'élargir leurs indications, de nombreux essais thérapeutiques sont en cours.

Mais, à l'heure actuelle, elles sont controversées et sont l'objet de nombreuses questions, notamment dans la détermination de facteurs prédictifs permettant d'adapter pour chaque patient son traitement en fonction des caractéristiques biologiques propres de sa tumeur.

## **DEUXIEME PARTIE**

# **CONSEQUENCES DES TRAITEMENTS ANTI-CANCEREUX AU NIVEAU DE LA CAVITE BUCCALE ET PRISE EN CHARGE DE CES COMPLICATIONS PAR L'ODONTOLOGISTE**

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

Les thérapeutiques anti-cancéreuses peuvent ainsi causer des dommages directs aux tissus mous et durs des structures orales, alors que leur toxicité systémique peut donner lieu à des dommages indirects. Ces complications buccales secondaires, multiples et variées, peuvent apparaître rapidement ou tardivement et être réversibles ou non.<sup>42</sup>

## **I Les conséquences au niveau des muqueuses buccales**

### **I.1 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.

#### **I.1.1 Définition et épidémiologie<sup>43</sup>**

Les mucites sont des lésions inflammatoires de la muqueuse oro-pharyngée résultant de la toxicité des traitements anti-cancéreux.

Les mucites buccales sont considérées comme étant les complications des thérapeutiques anti-cancéreuses les plus sévères, touchant 20 à 40% des patients sous chimiothérapie conventionnelle, 80 % des patients recevant un conditionnement myéloablatif en vue d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) et presque tous les patients sous radiothérapie de la tête et du cou.<sup>44,45</sup>

Elles ont également été décrites chez les patients recevant des thérapies ciblées. Leur incidence, leur aspect clinique et leur réponse au traitement sont nettement différents des mucites induites par la chimiothérapie et /ou l'irradiation de la tête et du cou<sup>46</sup>. Les mucites

induites par les thérapies ciblées ont une fréquence et une intensité moindres. Parmi ces molécules, ce sont les inhibiteurs mTOR qui induisent le plus fréquemment ce type de manifestations endo-buccales (au moins 40 % des cas).<sup>47</sup>

### **I.1.2 Physiopathologie**<sup>46,48-52</sup>

En 1998, Sonis a proposé un modèle en 4 étapes de la pathogénèse de la mucite. Par la suite, ce modèle a été modifié grâce aux nouvelles découvertes scientifiques qui ont émergées au cours de ces dernières années. Le nouveau modèle de l'American Cancer Society comprend désormais 5 phases qui sont les suivantes :

- **Phase 1 : initialisation :**

Cette phase correspond aux lésions directes des traitements oncologiques (irradiation / chimiothérapie) sur les brins d'ADN et les cellules de l'épithélium basal et de la sous muqueuse. Des radicaux libres (Reactive Oxygen Species, ou ROS) également générés vont déclencher une cascade d'événements biologiques conduisant à la mucite.

- **Phase 2 : réponse primaire à l'altération des cellules et de l'ADN (production et potentialisation de médiateurs actifs) :**

Les ROS induisent à la fois une apoptose cellulaire par des lésions directes de l'ADN et indirectement par une activation des facteurs de transcription tels que le NF- $\kappa$ B (nuclear factor – kappa B). Le NF- $\kappa$ B stimule de nombreux gènes entraînant la synthèse de cytokines pro-inflammatoires comme le TNF- $\alpha$  (tumor necrosis factor alpha), l'IL-1 $\beta$  (interleukin-1 bêta) et l'IL-6 (interleukin-6). La formation et la potentialisation de ces médiateurs sont à l'origine de dommages tissulaires complexes.

- **Phase 3 : amplification du signal**

La libération de cytokines pro-inflammatoires conduit à un rétrocontrôle positif qui amplifie le processus biologique et les lésions tissulaires initiées par la radiothérapie ou la chimiothérapie. Lors de cette phase, le tissu semble relativement sain puisque les effets néfastes sont concentrés au niveau de l'épithélium basal et de la sous-muqueuse.

- **Phase 4 : ulcération**

Les cytokines pro-inflammatoires finissent par entraîner des dommages tissulaires complexes à tous les niveaux de la muqueuse qui se manifestent par des ulcérations



douloureuses. Ces lésions peuvent se compliquer d'une colonisation bactérienne, virale ou fongique. Cette prolifération microbienne peut potentialiser les dommages tissulaires en activant des cellules mononucléaires infiltrantes et en majorant ainsi la production et la libération de cytokines pro-inflammatoires.

Le risque d'une infection systémique (septicémie) est augmenté chez les patients immunodéprimés.

- **Phase 5 : cicatrisation**

Dans la majorité des cas, la mucite est un événement aigu disparaissant progressivement après l'arrêt des traitements cytotoxiques. De toutes les étapes de la mucite, la phase de cicatrisation est probablement la moins bien comprise. COX-2 (Cyclooxygénase-2) exprimée dans les fibroblastes et l'endothélium vasculaire jouerait un rôle dans la reconstruction de la sous-muqueuse en potentialisant l'angiogénèse. La matrice extracellulaire (MEC) fournit des signaux influençant la migration, la prolifération et la différenciation épithéliale, ainsi que le rétablissement de la flore microbienne locale.

Après cicatrisation, la muqueuse apparaît normale mais il persiste une néo-vascularisation résiduelle. Elle est donc plus fragile et sensible aux agressions cytotoxiques et est donc à risque plus élevé de mucite sévère lors de cures de chimio et/ou radiothérapies futures.

*Les récentes études ont donc montré que la mucite était une altération non seulement de l'épithélium, mais aussi de l'ensemble de la muqueuse et du tissu conjonctif sous-jacent, se traduisant par l'apparition d'une ulcération.*

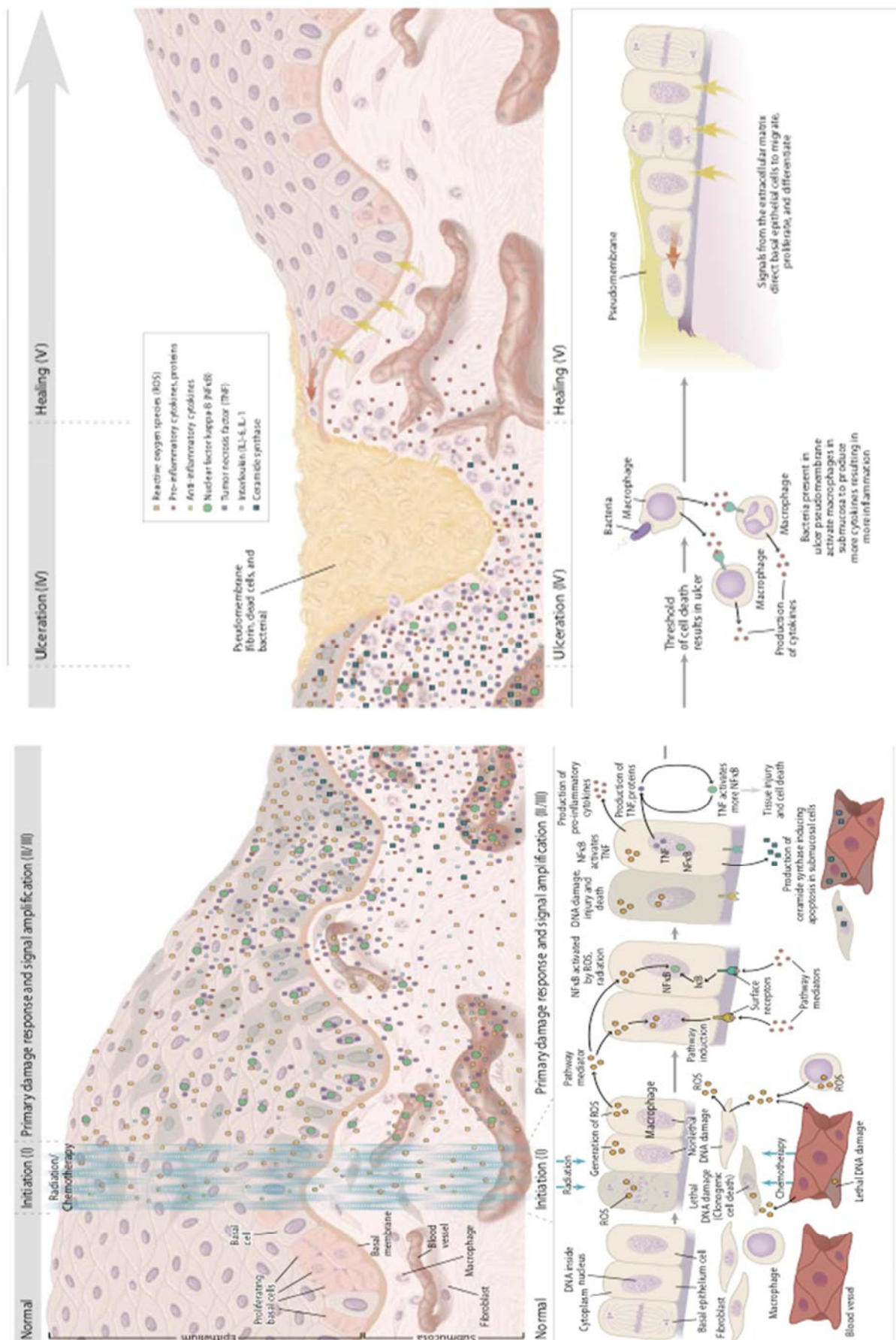


Figure 15 : Schéma d'évolution de la mucite en 5 phases: initialisation, réponse primaire à l'altération des cellules et de l'ADN, amplification du signal, ulcération et cicatrisation, (d'après Sonis et coll. <sup>46,48</sup>)

### **I.1.3 Signes cliniques et évaluation de la sévérité de la mucite** <sup>53</sup>

#### **❖ Signes cliniques**

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

Les symptômes de la mucite radio-induite, eux, apparaissent plus tardivement, en général après 2 semaines (à partir de 25 à 30 Gy) et peuvent alors persister jusqu'à 8 semaines après la fin du traitement. La mucite radio-induite guérit lentement en 2 à 3 semaines à partir de la fin du traitement.

La mucite affecte plus particulièrement les muqueuses non kératinisées : face interne des joues et des lèvres, plancher buccal, voile du palais, face ventrale et bords de la langue. La mucite radio-induite, quant à elle, se développe uniquement dans les champs d'irradiation.

Les patients peuvent alors ressentir diverses manifestations buccales comme des picotements, des brûlures, une xérostomie (sècheresse buccale), une dysphagie (difficulté à manger et à avaler), une odynophagie (douleur à la déglutition), une dysgueusie/agueusie (altération ou perte du goût), des sensibilités ou douleurs plus ou moins sévères des muqueuses et des gencives.

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

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

petites tailles et douloureuses. On parle alors de stomatite mIAS (mTOR *Inhibitor-Associated Stomatitis*). Ces mucites sont présentes surtout en début de traitement et sont le plus souvent transitoires.<sup>47</sup>

#### ❖ **Evaluation de la sévérité de la mucite**<sup>51,52</sup>

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) (utilisée dans 38% des cas) et l'échelle américaine NCI-CTC (National Cancer Institute - Common Terminology Criteria), validée aussi par le RTOG (RadioTherapy Oncology Group) (utilisée dans 43% des cas).

#### 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 12:** Classification des mucites selon l'OMS<sup>49,52</sup>

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>

### Echelle NCI-CTC

Cette échelle classifie la gravité de la mucite selon l'aspect clinique de la muqueuse et la symptomatologie.

**Tableau 13:** Classification des mucites selon le NCI-CTC (et du RTOG) <sup>51,52</sup>

Grade	Aspect clinique de la muqueuse	Symptomatologie
Grade 0	Pas de réaction muqueuse	Aucun symptôme
Grade 1	Erythème de la muqueuse	Symptômes minimes <i>Alimentation normale</i>
Grade 2	Plaques pseudo-membraneuses non confluentes, $\leq$ à 1,5 cm	Symptomatique, mais <i>peut manger et avaler des aliments modifiés</i>
Grade 3	Plaques pseudo-membraneuses confluentes $>$ à 1,5 cm	Symptomatique et <i>incapacité à s'alimenter ou se désaltérer correctement par voie orale</i>
Grade 4	Ulcérations profondes, nécroses, hémorragies	Symptômes associés à des conséquences mortelles
Grade 5	Décès en relation avec la toxicité	



**Figure 16:** Mucite buccale érythémateuse de grade 1 (photo du Dr PHULPIN.B)



**Figure 17:** *Mucites buccales avec érythèmes et plaques pseudo-membraneuses non confluentes de grade 2 (photo 1 du Dr PHULPIN ; photo 2 du Dr MAIRE)*



**Figure 18:** *Mucite buccale avec erythème et plaques pseudo-membraneuses confluentes de grade 3 (photo du Dr MAIRE)*



**Figure 19:** *Mucite buccale hémorragique de grade 4 (photo du Dr MAIRE)*



#### **I.1.4 Facteurs de risque** <sup>50,51,53</sup>

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

##### **I.1.4.1 Facteurs liés au type de cancer et au traitement cytotoxique**

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

En général, les mucites sont plus importantes chez les patients atteints d'un cancer de la tête et du cou nécessitant une radiothérapie et chez ceux atteints d'hémopathies malignes dont le traitement conduit à une neutropénie.

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

- En ce qui concerne le traitement par chimiothérapie, l'apparition d'une mucite est influencée par la nature de la molécule, la dose et le nombre de cycles administrés. Les antimétabolites et les agents alkylants sont plus particulièrement mucitogènes entraînant une plus grande incidence et une plus grande sévérité de la mucite.
- 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).
- Les divers agents ciblés provoquent une mucite en fonction de la réactivité croisée des récepteurs de la muqueuse en cause, ou en présence de leur cible connue dans la muqueuse <sup>43</sup>.

L'association des thérapeutiques entre elles va augmenter le risque et l'intensité de la mucite. Par exemple : une radio-chimiothérapie concomitante potentialise la sévérité de la mucite. Ou encore, il est dit qu'une thérapie ciblée par Cetuximab augmente très probablement la toxicité de la radiothérapie sur la muqueuse <sup>47</sup>.

La mucite devient également plus sévère à chaque cycle de chimiothérapie ou séance de radiothérapie du fait d'une cicatrisation partielle et d'une régénération incomplète de la muqueuse buccale entre chaque cycle.

#### I.1.4.2 Facteurs liés au patient<sup>51,54</sup>

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

#### I.1.5 Conséquences

La mucite buccale est source de diverses complications pour le patient et impacte considérablement sa qualité de vie. La ***douleur*** est le principal symptôme de la mucite buccale. Elle est très invalidante et est la première cause de plainte des patients depuis que les nausées et vomissements sont pris en charge de façon active et efficace.



### **I.1.5.1 Conséquences psychologiques**

#### **❖ Isolement social**

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

### **I.1.5.2 Conséquences fonctionnelles/cliniques**

#### **❖ Nutrition**

Des dysphagies (difficultés pour manger, boire, avaler), des dysphonies (difficultés à parler), des dysarthries (affections des muscles masticateurs), des odynophagies (douleurs et sensations de brûlures à la déglutition), ou encore des dysgeusies ou agueusies (perte ou altération du goût) peuvent se manifester et être à l'origine d'une importante perte de poids et/ou dénutrition.

#### **❖ Infection**

Des brèches dans la muqueuse buccale peuvent favoriser le passage de micro-organismes (bactéries, champignons, virus) et entraîner des infections pouvant même conduire à une septicémie, particulièrement en cas de réduction des défenses immunitaires ou d'aplasie. La majorité des infections secondaires des mucites buccales sont causées par *Candida Albicans* ou le virus de l'herpès (HSV1) et sont rapportés dans 70% des cas environ.

#### **❖ Mortalité**

L'apparition d'une mucite a très rarement un impact sur le pronostic vital.

### **I.1.5.3 Conséquences sur les soins**

#### **❖ Hospitalisation et impact économique**

La prise en charge de la mucite buccale et de ses conséquences engendre des surcoûts importants du fait d'une augmentation des jours d'hospitalisation et de la mise en place de traitements supplémentaires.

## ❖ Impact sur le traitement anti-cancéreux

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

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

### I.1.6 Prise en charge de la mucite buccale <sup>45,46,51,52,55</sup>

#### I.1.6.1 Recommandations et pratiques actuelles

La prise en charge de la mucite a fait l'objet de nombreuses publications. Pour autant, *aucun consensus* ne se dégage à ce jour et les *pratiques restent hétérogènes*.

Différentes recommandations sont disponibles :

- Les recommandations internationales développées conjointement par la Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC) et l'International Society for Oral Oncology (ISOO) sont les plus souvent citées et constituent les principales lignes directrices pour cette toxicité. La première version date de 2004 et une mise à jour a été publiée dans « Cancer » en 2007 <sup>43,45</sup>. Cf : *Tableau 14*
- Les recommandations de l'European Society for Medical Oncology (ESMO), publiées en mai 2009, sont basées sur les travaux et conclusions du MASCC/ISOO. <sup>45</sup>
- La revue Cochrane a également publié début 2009 une évaluation des différents agents et interventions utilisés en prévention des mucites radio et chimio-induites.

**Tableau 14:** Recommandations MASCC/ISOO de bonnes pratiques cliniques basées sur le niveau de preuves pour les mucites induites par une thérapie anti-cancéreuse <sup>45</sup>

**RECOMMANDATIONS EN FAVEUR D'UNE INTERVENTION** (c'est à dire qu'un niveau de preuve élevé supporte l'efficacité des traitements indiqués ci-dessous) :

1. Le comité d'experts **recommande** la cryothérapie orale pendant 30 minutes pour **prévenir** la mucite buccale chez les patients recevant un bolus de chimiothérapie de 5-fluorouracile (niveau de preuve : II).
2. Le comité d'experts **recommande** les facteurs de croissance des kératinocytes (KGF-1/palifermine) pour **prévenir** la mucite buccale (à la dose de 60 µg/kg par jour pendant 3 jours avant le traitement de conditionnement et pour les 3 jours après la greffe) chez les patients recevant une chimiothérapie à haute dose et irradiation corporelle totale, suivie d'une greffe autologue de cellules souches, pour une hémopathie maligne (II).
3. Le comité d'experts **recommande** la thérapie au laser de faible puissance (longueur d'onde à 650 nm, puissance de 40 mW, et chaque centimètre carré traité avec le temps nécessaire et à une dose d'énergie tissulaire de 2 J/cm<sup>2</sup>), pour **prévenir** la mucite buccale chez les patients recevant un conditionnement HSCT avec une chimiothérapie à haute dose, avec ou sans irradiation corporelle totale (II).
4. Le comité d'experts **recommande** une analgésie contrôlée par le patient en utilisant la morphine pour **traiter** la douleur engendrée par la mucite buccale chez les patients subissant HSCT (II).
5. Le comité d'experts **recommande** le bain de bouche à la benzydamine pour **prévenir** la mucite buccale chez les patients avec un cancer de la tête et du cou et recevant une radiothérapie avec des doses modérées (jusqu'à 50 Gy), sans chimiothérapie concomitante (I)

**SUGGESTIONS EN FAVEUR D'UNE INTERVENTION** (*c'est-à-dire qu'un niveau de preuve plus faible supporte l'efficacité des traitements indiqués ci-dessous*):

1. Le comité d'experts **suggère** des protocoles de soins oraux pour **prévenir** la mucite buccale chez les patients de tout âge et pour toutes les modalités de traitement du cancer (III).
2. Le comité d'experts **suggère** la cryothérapie orale pour **prévenir** la mucite buccale chez les patients recevant du melphalan à haute dose, avec ou sans irradiation corporelle totale, comme conditionnement pour HSCT (III).
3. Le comité d'experts **suggère** la thérapie au laser de faible puissance (longueur d'onde d'environ 632,8 nm) pour **prévenir** la mucite buccale chez les patients traités par radiothérapie pour un cancer de la tête et du cou, sans chimiothérapie concomitante (III).
4. Le comité d'experts **suggère** que le fentanyl transdermique peut être efficace pour **traiter** la douleur due à la mucite buccale chez les patients recevant une chimiothérapie conventionnelle ou à haute dose, avec ou sans irradiation corporelle totale (III).
5. Le comité d'experts **suggère** qu'un bain de bouche à 2% de morphine peut être efficace pour **traiter** la douleur due à la mucite buccale chez les patients traités par radiochimiothérapie pour un cancer de la tête et du cou (III).
6. Le comité d'experts **suggère** qu'un bain de bouche à 0,5% de doxépine peut être efficace pour **traiter** la douleur due à la mucite buccale (IV).
7. Le comité d'experts **suggère** que les suppléments de zinc systémiques administrés par voie orale peuvent être utiles pour **prévenir** la mucite buccale chez les patients cancéreux recevant une radiothérapie ou une radiochimiothérapie (III).

**RECOMMANDATIONS CONTRE UNE INTERVENTION** (*c'est à dire qu'un niveau de preuve élevé indique un manque d'efficacité des traitements indiqués ci-dessous*):

1. Le comité d'experts **ne recommande pas** les pastilles antimicrobiennes : PTA (polymyxine, tobramycine, amphotéricine B) et BCoG (bacitracine, clotrimazole, gentamicine) et les pâtes PTA pour **prévenir** la mucite buccale chez les patients recevant une radiothérapie pour un cancer de la tête et du cou (II).

2. Le comité d'experts **ne recommande pas** le bain de bouche antimicrobien iseganan pour **prévenir** la mucite buccale chez les patients recevant une chimiothérapie à haute dose, avec ou sans irradiation corporelle totale, pour HSCT (II), ou chez les patients recevant une radiothérapie ou une radiochimiothérapie concomitante pour un cancer de la tête et du cou (II).

3. Le comité d'experts **ne recommande pas** le bain de bouche au sucralfate pour **prévenir** la mucite buccale chez les patients recevant une chimiothérapie pour cancer (I), ou chez les patients traités par radiothérapie (I) ou radiochimiothérapie concomitante (II) pour un cancer de la tête et du cou.

4. Le comité d'experts **ne recommande pas** le bain de bouche au sucralfate pour **traiter** la mucite buccale chez les patients recevant une chimiothérapie pour cancer (I), ou chez les patients recevant une radiothérapie (II) pour un cancer de la tête et du cou.

5. Le comité d'experts **ne recommande pas** la glutamine par voie intraveineuse pour **prévenir** la mucite buccale chez les patients recevant une chimiothérapie à haute dose, avec ou sans irradiation corporelle totale, pour HSCT (II).

**SUGGESTIONS CONTRE UNE INTERVENTION** (*c'est à dire qu'un niveau de preuve plus faible indique un manque d'efficacité des traitements indiqués ci-dessous*):

1. Le comité d'experts **ne suggère pas** le bain de bouche à la chlorhexidine pour **prévenir** la mucite buccale chez les patients traités par radiothérapie pour un cancer de la tête et du cou (III).
2. Le comité d'experts **ne suggère pas** le bain de bouche au GM-CSF (Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor) pour **prévenir** la mucite buccale chez les patients recevant une chimiothérapie à haute dose, pour des greffes autologues ou allogéniques de cellules souches (II).
3. Le comité d'experts **ne suggère pas** le bain de bouche au misoprostol pour **prévenir** la mucite buccale chez les patients traités par radiothérapie pour un cancer de la tête et du cou (III).
4. Le comité d'experts **ne suggère pas** la pentoxifylline systémique, administrée par voie orale, pour **prévenir** la mucite buccale chez les patients subissant une greffe de moelle osseuse (III).
5. Le comité d'experts **ne suggère pas** la pilocarpine systémique, administrée par voie orale, pour **prévenir** la mucite buccale chez les patients traités par radiothérapie pour un cancer de la tête et du cou (III), ou chez les patients recevant une chimiothérapie à haute dose, avec ou sans irradiation corporelle totale, pour HSCT (II).

### I.1.6.2 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** <sup>52</sup>

✓ **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 <sup>44</sup>.

- **Prise en charge de la xérostomie** <sup>52</sup>

Il est également nécessaire de prendre en charge la sécheresse buccale qui exacerbe les symptômes de la mucite et favorise la colonisation bactérienne. Pour cela, il est important que le patient s'hydrate les lèvres et la muqueuse buccale. Les médicaments qui causent ou aggravent la xérostomie devraient si possible être évités <sup>51</sup>.

- ❖ **La prévention dans le cadre de la radiothérapie** repose sur la mise en place de techniques modernes comme la **radiothérapie conformationnelle et modulation d'intensité (IMRT)** ainsi que de **caches personnalisés** permettant de limiter le volume irradié et donc de préserver les muqueuses saines <sup>52</sup>.

- ❖ Le **groupe MASCC/ISOO** recommande ou suggère l'emploi de certains moyens préventifs (cf *Tableau 14* dans I.1.6.1Recommandations et pratiques actuelles page 61) comme :

- **Cryothérapie**

La cryothérapie est une pratique recommandée dans la prévention de la mucite chez les patients recevant un bolus de chimiothérapie de 5-fluorouracile (5FU) ou du Melphalan. Elle consiste à sucer des glaçons pendant environ 30 minutes, en commençant 5 minutes avant l'administration du 5FU et pendant 60 minutes en commençant 15 minutes avant l'administration du Melphalan. Le froid a un effet vasoconstricteur, ce qui limite l'exposition des muqueuses buccales aux médicaments au moment où les concentrations sont les plus élevées.

- **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 intensives avant une autogreffe de cellules souches.

- **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, anti-inflammatoire 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.

#### • **Benzydamine**

Ce topique local sous forme de bain de bouche à 0,15% a des propriétés anti-inflammatoires (par inhibition de la production des cytokines pro-inflammatoires et diminution de leurs effets), des propriétés antalgiques, anesthésiques et anti-microbiennes. Il permet donc de diminuer la fréquence et la sévérité des lésions ulcérées, ainsi que la douleur.

La Benzydamine est recommandée par le panel d'experts ISOO/MASCC chez les patients traités par radiothérapie jusqu'à 50 Gy, dans le cadre du traitement d'une tumeur des VADS.

**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.

En France, en l'absence de consensus établi, les centres hospitaliers ainsi que les Centres de Lutte Contre le Cancer (CLCC) et les « Standards, Options, Recommandations » (SOR) ont mis en place leurs propres protocoles de prise en charge de la mucite.

Ces protocoles locaux soulignent l'importance des mesures de prévention et des soins destinés à maintenir l'hygiène et l'intégrité bucco-dentaire. La fréquence et la régularité des soins sont des éléments déterminants de la prévention de la mucite buccale.

Les recommandations s'accordent pour conclure que des mesures de prévention permettant de préserver la cavité buccale font partie de la stratégie globale de prise en charge des mucites, au même titre que le traitement des mucites.

### I.1.6.3 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).

Le traitement curatif de l'herpès ou du zona est l'**aciclovir** (Zovirax®) : 200 mg per os, 5 fois par jour, pendant 5 à 10 jours, ou par voie IV : 5 mg/kg, 3 fois par jour.

- **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 <sup>44</sup>.

#### **I.1.6.4 Prise en charge de la douleur** <sup>52,53</sup>

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 <sup>44</sup>. A ce jour, il n'existe pas encore d'essai contrôlé ayant prouvé l'efficacité du Gelclair® <sup>52</sup>.

- **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.

#### **I.1.6.5 Prise en charge nutritionnelle <sup>52</sup>**

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 post-thérapeutique. 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.

#### **Prise en charge des mucites**

##### Patient commençant un traitement à risque de mucite :

- Bilan et remise en état bucco-dentaire
- Hygiène buccale irréprochable
- Bain de bouche au bicarbonate + benzydamine + cryothérapie + laser + palifermine (kepivance®)
- Surveillance

##### Patient développant une mucite :

- Hygiène buccale irréprochable
- Bain de bouche au bicarbonate / Vitamine E
- Traitement de la douleur
  - local : anesthésiques topiques / morphine / agents de revêtement protectants
  - systémique : selon paliers OMS
- Traitement des infections si besoin
- Prise en charge nutritionnelle

La mucite, source de douleurs importantes et de perturbations de l'alimentation affectant la qualité de vie des patients, est un effet indésirable très fréquent des traitements cytotoxiques. Mais les directives strictement factuelles sont limitées en raison de preuves

insuffisantes et/ou contradictoires des publications. La gestion des symptômes continue donc d'être un élément important dans la prise en charge de la mucite.

## **I.2 Hyposialie – Asialie et Xérostomie**

Bon nombre de patients souffrant d'un cancer de la sphère ORL bénéficient d'une radiothérapie. La xérostomie est l'un des effets secondaires les plus fréquents de cette thérapeutique. Elle peut apparaître aussi bien dans la phase aiguë, à savoir pendant et dans les trois mois suivant la fin de la radiothérapie, que dans la phase tardive <sup>56</sup>.

La xérostomie peut également survenir à cause de certains agents de chimiothérapie (tels que l'adryamycine) ou de thérapies ciblées <sup>47</sup>, provoquant une altération, le plus souvent transitoire, de la sécrétion salivaire <sup>57</sup>.

Le flux salivaire peut diminuer d'environ 50% à 60% chez les patients sous chimiothérapie <sup>58</sup>. Lors des chimiothérapies et des traitements de la douleur, le symptôme de bouche sèche est présent chez 88% des patients à un stade avancé de la maladie cancéreuse et chez 77% des patients en soins palliatifs, en hospice et en gériatrie <sup>59</sup>.

### **I.2.1 Définition <sup>60</sup>**

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.

### **I.2.2 Etiopathogénie**

#### **I.2.2.1 Rappel de physiologie <sup>2,56,61</sup>**

La salive joue un rôle déterminant dans la physiologie de la cavité buccale, elle est le résultat d'un processus sécrétoire complexe, à partir d'un ensemble de glandes exocrines.

L'homme possède trois paires de **glandes salivaires principales (ou majeures)**:

- les **glandes parotides** purement séreuses
  - les **glandes sous-mandibulaires (ou sous-maxillaires)** mixtes sécrétant une salive séro-muqueuse
  - les **glandes sublinguales** mixtes sécrétant une salive à prédominance muqueuse ;
- Ainsi que de nombreuses **glandes salivaires accessoires (ou mineures)** presque toutes à sécrétion muqueuse et disséminées dans la muqueuse de la cavité buccale (lèvres, langue, palais postérieur, face interne des joues) et de l'oropharynx.

La salive est constituée essentiellement d'eau (à 99%) et le 1% restant est représenté par des constituants organiques et inorganiques.

Les éléments organiques jouent un rôle important dans la digestion (la salive est la première sécrétion digestive). Ils ont également un rôle antibactérien protecteur tant pour les tissus mous, le parodonte et les muqueuses, que pour les tissus durs de la cavité buccale.

Les composants inorganiques ont un rôle considérable dans le maintien de l'intégrité de l'émail dentaire. Ils sont une barrière essentielle contre les attaques carieuses en complément des éléments organiques.

Le volume de salive sécrétée quotidiennement par l'ensemble des glandes salivaires est en moyenne de 750 ml par 24 heures, (entre 500 ml et 1,5 litre), valeur qui est en réalité très variable selon les auteurs et selon les individus.

Le volume salivaire total obtenu résulte du mélange des produits de sécrétion des glandes salivaires.

**Tableau 15:** Variation des pourcentages de sécrétion salivaire des glandes majeures et accessoires au cours des différentes conditions de stimulation <sup>62</sup>

	Sécrétion non stimulée (de repos)	Sécrétion stimulée acide (gustation)	Sécrétion stimulée mécanique (mastication)	Sécrétion au cours du sommeil
Débit moyen	De 0,12-0,16 à 0,3-0,4 ml/min	Jusqu'à 7 ml/min	De 3 à 5 ml/min	≈ 20 µl/min
Glandes parotides	25 %	31 %	60 %	0 %
Glandes submandibulaires	60 %	60 %	30 %	45 à 80 %
Glandes sublinguales	7 à 8 %	3 %	5 %	10 %
Glandes accessoires	< 10 %	< 5 %	< 5 %	10 à 45 %

Le débit salivaire est extrêmement variable dans le temps, l'essentiel de la sécrétion étant réalisé pendant le repas, alors que ce flux répond à un rythme circadien avec une sécrétion minimale nocturne. La sécrétion « dite de repos » correspond à la salive excrétée spontanément en l'absence de stimulus pharmacologique ou mécanique. Les quantités moyennes mesurées sont très variables selon les auteurs avec des valeurs entre 0,05 et 1,10 ml/min pour la sécrétion « dite de repos » et entre 1,60 et 4,55 ml/min pour la « sécrétion stimulée ».

*La salive joue un rôle essentiel dans l'intégrité de l'homéostasie buccale et de la santé orale.*

### **I.2.2.2 Xérostomie radio-induite**

L'irradiation des tumeurs des VADS et des aires ganglionnaires cervicales 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 <sup>58</sup>. Cette radio-sensibilité des glandes salivaires a été mise en évidence, en 1911, par Bergonie, un radiobiologiste français <sup>56</sup>. Il faut savoir que les glandes parotides sont beaucoup plus sensibles que les glandes submandibulaires et sublinguales <sup>58</sup>.

La xérostomie est un effet tardif, peu réversible, qui se manifeste très précocement par une hyposialie et éventuellement après une période transitoire d'hypersalivation <sup>57</sup>. 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 lorsque la dose totale d'irradiation dépasse 50 Gy. La sévérité de la xérostomie varie d'un patient à un autre (dès 33 Gy, xérostomie grade II chez 53 % des patients <sup>63</sup>) et l'inhibition complète du flux salivaire (asialie) peut se produire à des doses de 60 Gy <sup>58</sup>.

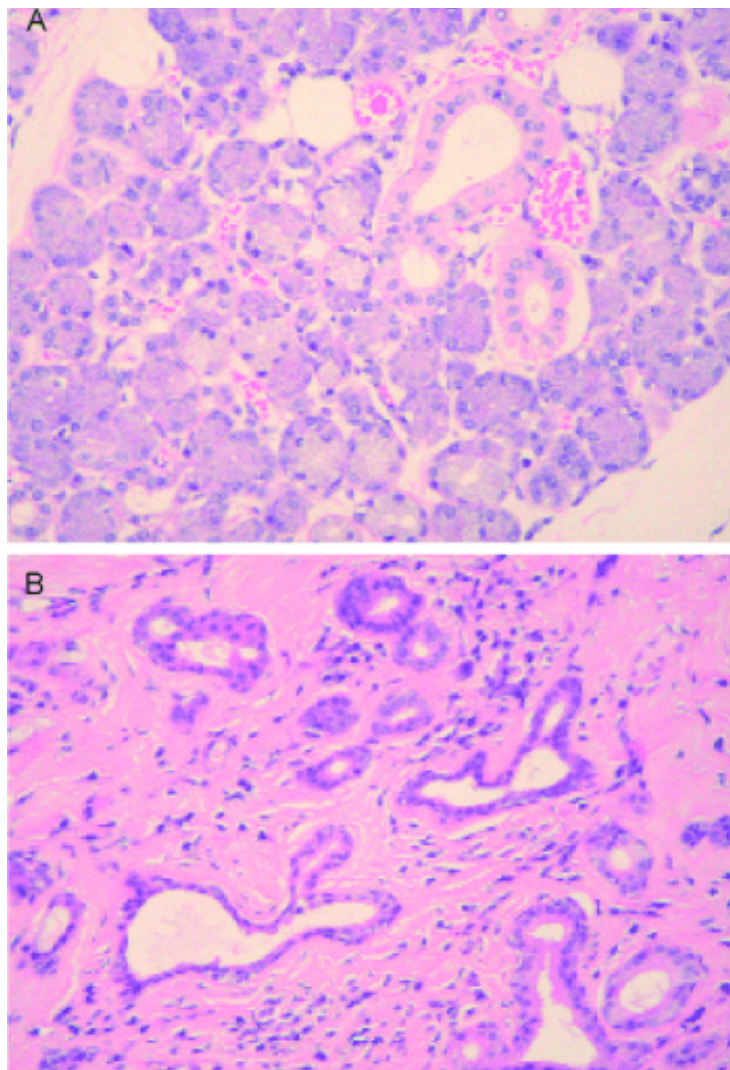
*L'hyposialie demeure transitoire jusqu'à 50 grays. A partir de 60 grays, les glandes salivaires sont pratiquement détruites et on peut considérer que la xérostomie devient définitive <sup>2,57</sup>.*



## Anatomo-pathologie des glandes salivaires irradiées<sup>2</sup>

L'irradiation des glandes salivaires et notamment l'irradiation de la parotide par des doses supérieures à 60 Gy se traduit par une atrophie des acini, une nécrose intra-glandulaire, des altérations vasculaires, une fibrose et une dégénérescence graisseuse.

En général, une régénération partielle est observée plusieurs mois après l'arrêt du traitement, avec une amélioration partielle de la fonction. Cependant, pour l'immense majorité des patients, elle reste définitivement altérée.<sup>57</sup>



**Figure 20 :** Histologie d'une glande salivaire normale (A) et d'une glande irradiée (B)<sup>56</sup>

*A : les structures canalaire et acinaires de la glande normale sont régulières.*

*B : après irradiation, on note une importante fibrose, une atrophie des structures acinaires, une légère dilatation des structures canalaire et des traces d'inflammation. (hématoxyline et éosine ; agrandissement original 200 x).*

### I.2.2.3 Xérostomie chimio-induite

La toxicité directe de la chimiothérapie sur les glandes salivaires est également possible et a été documentée, mais de manière insuffisante. Les effets de la chimiothérapie sur la sécrétion salivaire demeurent méconnus. Selon certains auteurs, les agents de chimiothérapie donneraient lieu à une dilatation canalaire, à une dégénérescence des cellules acineuses, à la formation de kystes et à une inflammation dans le tissu glandulaire engendrant une réduction de la sécrétion salivaire. Après le traitement, le flux salivaire revient à la normale. Parfois, l'hyposialie persiste mais n'entraîne pas de sensation importante de sécheresse buccale <sup>64</sup>.

### I.2.3 Evaluation de la xérostomie et signes cliniques

L'évaluation de la xérostomie est basée sur l'**examen clinique** (examen de la cavité buccale, signes fonctionnels), des **questionnaires standardisés**, et sur la **mesure objective du flux salivaire** (tests diagnostiques et autres examens complémentaires).

#### ❖ Examen clinique <sup>2,57,65</sup>

L'examen clinique révèle l'état plus ou moins sec de la muqueuse buccale et permet de détecter les séquelles d'une xérostomie chronique.

L'**examen exo-buccal** portant sur les glandes salivaires et les lèvres met en évidence :

- des **glandes salivaires** sclérosées dures à la palpation et parfois visibles sous la peau ;
- ainsi que des **lèvres** gercées, des perlèches ou chéilites angulaires.

A l'**examen endo-buccal**, la xérostomie se manifeste objectivement, par :

- une stomatite érythémateuse ou érythémato-pultacée marquée par une **muqueuse buccale** sèche avec un aspect rouge, vernissé et dépoli. Lors de cet examen, le miroir ou même les doigts collent aux muqueuses.
- une **salive** rare, épaisse, visqueuse, mousseuse, voir gluante, filante, blanche à grisâtre. Elle devient impropre à humecter et à lubrifier les aliments secs.

Le plus souvent néanmoins, le tableau physique est moins évocateur et l'on rencontre surtout des **plaintes fonctionnelles** : sécheresse buccale ressentie par le patient avec sensation de brûlures, de cuisson de la langue (glossodynie) et impérieuse nécessité de boire souvent pour humidifier la muqueuse. Les patients se plaignent également de mauvaise haleine (halitose). Ces éléments subjectifs varient selon les patients : certains s'habituent à la sécheresse avec le temps, alors que pour d'autres, au contraire, elle devient insupportable.

❖ **Questionnaires standardisés** <sup>56</sup>

Les mesures objectives ne correspondent pas toujours à l'importance des symptômes rapportés par le patient. Ceci souligne la nécessité d'inclure des questionnaires standardisés dans l'évaluation. Divers questionnaires de qualité de vie prennent en compte la xérostomie et ses conséquences, sans qu'aucun ne soit largement accepté. Dernièrement, The Common terminology criteria for adverse events v3.0 (CTCAE v3.0) a été mis au point et permet de classer la xérostomie en différents grades selon sa sévérité. Il présente l'avantage de prendre en compte des paramètres subjectifs et objectifs (*Tableau 16*). La validité de cette échelle n'a néanmoins pas encore été démontrée.

**Tableau 16 : Classification de la xérostomie selon CTCAE v3.0** <sup>56,66</sup>

Grade	Paramètres d'évaluation subjectifs et objectifs
Grade 0	Aucun symptôme
Grade 1	Symptomatique (sécheresse ou salive épaisse) sans altération significative de la nutrition ; flux salivaire non stimulé de > 0,2 ml/min
Grade 2	Symptomatique et altération significative de la nutrition v.o. (ex : prise excessive d'eau, utilisation de lubrifiants, régime type purée, prise d'aliments humidifiés) ; flux salivaire non stimulé entre 0,1 et 0,2 ml/min
Grade 3	Symptômes empêchant une alimentation orale adéquate ; hydratation i.v, sonde nasogastrique, indication à la gastrostomie ; flux salivaire non stimulé de < 0,1 ml/min

## ❖ Mesure objective du flux salivaire

La sévérité de la xérostomie ne peut pas être estimée seulement à partir de la sensation subjective de sécheresse buccale dont se plaignent les patients, c'est pourquoi des évaluations précises de l'activité sécrétoire doivent être conduites. Les techniques de prélèvements salivaires et les modalités de sialométrie sont nombreuses :

- technique pondérale (pesée d'une compresse)
- technique par aspiration (pompe à salive)
- technique du sucre : un morceau de sucre placé sous la langue doit fondre en 3 minutes normalement
- mesure du pH intra-buccal : avec un papier pH sur le dos de la langue, il doit être supérieur à 6,5 normalement
- sialométrie : mesure le flux salivaire
- scintigraphie au technétium 99 : méthode d'imagerie médicale jugeant de la fonctionnalité des glandes salivaires

La sialométrie est la technique de mesure objective la plus souvent utilisée. Trois tampons de coton, préalablement pesés, sont placés en bouche au niveau des orifices des canaux sécréteurs, deux en regard des orifices de Stenon, au niveau de la face interne des joues, et un au plancher buccal antérieur, en regard des orifices de Wharton, pour une durée de cinq minutes. La différence de poids détermine la quantité de salive sécrétée, avec des valeurs normales au-dessus de 2 g.

Même s'il est admis qu'après une radiothérapie, une diminution du flux salivaire à 25% de la valeur initiale est synonyme de xérostomie, il n'est pas évident de corréler les valeurs objectives avec la symptomatologie clinique.<sup>56</sup>

### **I.2.4 Facteurs de risques<sup>2,57</sup>**

L'hyposialie est fonction :

- de la **grandeur des champs** et des **doses** d'irradiation
- de **l'atteinte des glandes salivaires principales**. Lorsque les glandes parotides sont irradiées à fortes doses, la xérostomie est très marquée et souvent définitive.
- de **l'atteinte des glandes salivaires accessoires** : les sécrétions de ces glandes correspondent à 10% environ du volume salivaire

- de *l'état général* du patient avant la radiothérapie. La xérostomie est majorée par l'âge, par les antécédents médicaux (diabète...), par l'absorption de médicaments psychotropes. L'intoxication alcoolo-tabagique contribue à augmenter l'intensité et la durée de l'asialie
- d'une *chimiothérapie associée* : les cures agressives, variées et répétées de chimiothérapie majorent l'effet de la radiothérapie

### **I.2.5 Conséquences**<sup>2,58</sup>

En lubrifiant les tissus buccaux et le bol alimentaire, la salive aide à la mastication, à la déglutition, à l'élocution et au nettoyage des tissus buccaux. Elle initie également le processus de digestion des aliments par son action physique et enzymatique et possède un rôle gustatif. La salive participe à la protection de la cavité buccale grâce à son activité antimicrobienne, son pouvoir tampon, sa capacité à reminéraliser l'émail des dents. Enfin, elle tient un rôle de défense au sein du système immunitaire.

L'irradiation des glandes salivaires entraînant des dommages glandulaires et des variations de la salive à la fois quantitatives (réduction du flux salivaire) et qualitatives (abaissement du pH, modification de la composition salivaire) affecte les fonctions physiologiques de celle-ci et génère des séquelles au niveau de la cavité buccale.

#### **I.2.5.1 Conséquences au niveau de la cavité buccale**

Le rôle de la salive dans la santé bucco-dentaire est bien établi et l'augmentation de la susceptibilité des pathologies buccales causées par l'hyposialie/asialie a été démontrée.

Les patients deviennent plus susceptibles aux *infections orales*, aux *caries dentaires* et *maladies parodontales*.

En effet, l'absence de nettoyage mécanique de la cavité buccale par la salive aboutit à l'accumulation de débris alimentaires, à la formation de plaque dentaire et favorise ainsi le développement de lésions carieuses et parodontales. De plus, la flore microbienne locale se modifie et a donc pour effet d'augmenter la susceptibilité aux infections buccales.

### **I.2.5.2 Conséquences fonctionnelles / psychologiques**

De manière directe, l'absence de salive retentit sur les multiples fonctions assurées par la cavité buccale provoquant *troubles de la mastication, dysphagie, dysphonie, dysgueusie/agueusie*.

La sécheresse buccale et ses conséquences retentissent profondément sur l'état physique du patient (dénutrition, perte de poids), sur son état psychique (humeur, comportement social) avec un impact significatif sur sa *qualité de vie*.

*La xérostomie a un effet délétère sur de nombreux aspects de la fonction buccale et du bien-être général, et diminue ainsi significativement la qualité de vie.*

### **I.2.6 Prise en charge de la xérostomie**

#### **I.2.6.1 Traitements prophylactiques<sup>56,67</sup>**

Le maintien d'une hygiène bucco-dentaire irréprochable joue un rôle prépondérant dans la prévention d'infections buccales et la préservation de l'état dentaire. Le brossage régulier des dents, l'utilisation du fil dentaire, le nettoyage des prothèses, la minéralisation de l'émail par application de fluorures concentrés, les rinçages buccaux avec du bicarbonate de sodium sont autant de mesures qui devraient être effectuées régulièrement.

L'absence de salive détruit une condition nécessaire à la pérennité des dents. Aussi, tout patient atteint de xérostomie, et ayant encore des dents susceptibles d'être conservées (que celles-ci aient été irradiées ou non), outre le maintien d'une hygiène buccale parfaite, devra recevoir une fluoroprophyllaxie dentaire. Ce traitement sera décrit ultérieurement dans la partie sur la prévention des caries post-radiques.

Il est également important de guider les patients vers un nutritionniste afin qu'ils retrouvent une alimentation équilibrée, variée et non cariogène, étant donné la fréquence des déséquilibres nutritionnels et des carences en parties dues à cette hyposialie.

Tous ces traitements prophylactiques sont indispensables pour prévenir l'apparition d'éventuelles complications liées à la xérostomie.

### **I.2.6.2 Traitements actuels**

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.

En fonction de l'intensité de l'atteinte du parenchyme glandulaire, on peut obtenir dans certains cas une récupération plus ou moins importante du débit salivaire. Mais cette récupération se fait rarement avant 2 à 3 ans. A noter que les polychimiothérapies lourdes associées à la radiothérapie allongent d'une manière notable ce délai de récupération du débit salivaire.

Le panel des produits pharmaceutiques est vaste. Les traitements mis en place vont dépendre principalement du potentiel sécrétoire des glandes salivaires irradiées et vont être différents selon que le parenchyme fonctionnel est présent ou absent.

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*.

#### **I.2.6.2.1 Stimulateurs de salive<sup>59,67</sup>**

Si les glandes salivaires ont gardé un *potentiel de sécrétion*, les patients peuvent essayer de stimuler cette sécrétion par des moyens mécaniques, gustatifs et pharmacologiques comme :

- les stimulants non pharmacologiques : comprimés à sucer, gommes à mâcher, gouttes de citron...
- les sialagogues et les substances diverses pouvant contribuer à favoriser la sécrétion salivaire.

Le traitement de la xérostomie chronique par stimulation n'a évidemment pas une grande efficacité puisque l'effecteur glandulaire est en partie détruit. Celle-ci peut être néanmoins tentée.

### **I.2.6.2.1.1 Stimulants non pharmacologiques**

Par une combinaison de stimuli tactiles et gustatifs, les agents non pharmacologiques permettent une stimulation du flux salivaire résiduel.

Les patients disposent de différents stimulants comme les *comprimés à sucer* dont les *comprimés SST®* (sans sucre, contenant du sorbitol, des acides extraits de fruits, ainsi qu'un tampon calcique protecteur) et les *pastilles de vitamine C* (contenant de l'acide citrique considéré comme le meilleur stimulant gustatif) ; les *chewing-gums* sans sucre (Tonigum®, Freedent®, Bioextra®) ; les *bonbons acidulés* sans sucre ; de *l'eau gazeuse citronnée* ou encore des *noyaux de fruits*.

Leur efficacité est souvent modeste, mais ils peuvent constituer un appoint thérapeutique apprécié par certains patients.

Les patients adoptent spontanément l'habitude d'avoir toujours avec eux une petite bouteille d'eau. Ils compensent le manque de salive en buvant beaucoup au cours du repas afin d'humecter le bol alimentaire et en ajoutant des corps gras aux aliments afin de lubrifier les muqueuses. Des bains de bouche contenant de la glycérine permettent aux patients de bien humidifier ses muqueuses et de lutter contre la sécheresse buccale. Il faut également rappeler aux patients de *s'hydrater suffisamment* (1,5 litres d'eau par jour).

### **I.2.6.2.1.2 Sialagogues et substances diverses <sup>56,67,68</sup>**

Les sialagogues stimulent directement l'excrétion et la sécrétion salivaire. Les autres substances agissent indirectement en diminuant l'inflammation buccale (Daflon®) et en favorisant la vascularisation des glandes salivaires (dihydroergotamine).

Les plus utilisés, lorsqu'il persiste une sécrétion salivaire partielle, sont les sialagogues à base de *pilocarpine*.

La pilocarpine est un alcaloïde extrait des feuilles de Jaborandi qui appartient à la famille des parasymphomimétiques. Plusieurs études multicentriques, randomisées, en double aveugle, ont montré que l'administration de pilocarpine permet de diminuer de façon



significative les symptômes de xérostomie après radiothérapie. Un traitement d'au moins 3 x 5 mg/jour per os et d'une durée d'au moins huit semaines semble le plus performant. La pilocarpine peut être utilisée comme traitement de fond au long cours. Un effet plus persistant de la pilocarpine peut être observé lorsque son administration est commencée avant la radiothérapie, continuée pendant, puis arrêtée trois mois après la fin de la radiothérapie. Il est toutefois préconisé d'essayer d'autres traitements locaux, ceci en raison de l'efficacité potentiellement limitée de la pilocarpine topique et de ses effets indésirables.

Néanmoins, les effets bénéfiques potentiels de la pilocarpine, par voie systémique ou topique, administrée avant, pendant ou après irradiation, sont controversés.

**Tableau 17:** Les différents stimulateurs de salive <sup>59</sup>

Spécialités ou préparations		DCI	Exemple de posologie adulte
Sialagogues (formes commerciales)	Sandoz®	Dihydroergotamine Mésilate	1 comprimé ou 30 gouttes 3x/j
	Ikaran®	Dihydroergotamine	30 gouttes 3x/j
	Séglor®	Dihydroergotamine	2 gélules/j ou 30 gouttes 3x/j
	Tamik®	Dihydroergotamine	1 capsule 3x/j
	Evoxac® N'est pas commercialisé en France	Céviméline	1 comprimé 3x/j
	Généserine®	Esérine oxyde salicylate	2 granules 3x/j ou 20 gouttes 3x/j
	Salagen®	Chlorhydrate de pilocarpine	1 comprimé 3x/j
	SulfarlemS25®	Anétholtrithione	1 comprimé 3x/j
Sialagogues (préparations magistrales en pharmacie)	Teinture mère de Jaborandi®	Feuilles, rutacées	30 gouttes 3x/j
	Pilocarpine®	Chlorhydrate de pilocarpine	1 comprimé ou 30 gouttes 3x/j
Substances diverses pouvant contribuer à favoriser la sécrétion salivaire	Daflon®	Flavanoïdes, extraits de rutacées	2 comprimés 3x/j
	Flavan®	Leucocianidol	2 comprimés 3x/j
	Insadol®	Insaponifiable de Zea mays L	2 comprimés 3x/j
	Resivit®	Leucocianidol	2 ampoules 3x/j

#### I.2.6.2.2 Substituts salivaires ou salives artificielles<sup>67,69</sup>

Les substituts salivaires peuvent être utilisés lorsqu'il n'est *pas possible de stimuler la sécrétion salivaire* car le parenchyme glandulaire est totalement détruit et n'est plus fonctionnel. Ils peuvent également être prescrits, lorsque la fonction salivaire résiduelle est minime et que les stimulants gustatifs et/ou pharmacologiques n'ont pas montrés d'amélioration suffisante.

Il existe maintenant de nombreuses salives artificielles dont l'action thérapeutique est très variable suivant les patients. La salive artificielle idéale doit être bien tolérée par les muqueuses irradiées, doit être riche en fluor, sans sucre, avoir bon goût, être active non seulement ponctuellement mais aussi dans le temps, avoir les propriétés physiques de la salive naturelle (viscosité et élasticité) et être antiseptique et antifongique.

Bien que de nombreuses recherches ont été effectuées, le substitut salivaire idéal pouvant être appliqué dans tous les cas n'est pas encore disponible. La plupart des produits commercialisés sont **plus visqueux que la salive**, ne reproduisent pas les variations de viscosité de la sécrétion salivaire et ne **contiennent ni enzymes salivaires, ni anticorps**. De plus, comme les substituts salivaires ont une **durée d'action limitée**, ils doivent être administrés de façon répétée, créant des problèmes d'observance et de coût. Enfin, ils **manquent aussi de mouillabilité**, leur goût est médiocre et ils ne **peuvent être ciblés sur les différents sites intra-oraux** (surface de la muqueuse ou de l'émail). L'avenir est à la coopération entre industrie pharmaceutique et biotechnologie pour compléter en macromolécules natives les salives artificielles et moduler leur action en fonction des différentes surfaces et des différentes flores locales.

La majorité des produits proposés est à base de **solutions de carboxyméthyl-cellulose** avec parfois incorporation de certaines **mucines d'origine animale** (extraits de glandes sous-maxillaires bovines ou d'estomac de porc) pouvant poser des problèmes de sécurité infectiologique. De nombreuses formulations contiennent des **fluorures**. Malheureusement, la majorité des produits commerciaux n'a pas été soumise à des essais cliniques contrôlés.

Voici quelques exemples de substituts salivaires: Artisial®, Oralbalance®, Evodry®, BioXtra®, Aequasyal®, Salinum®. Ils sont commercialisés sous forme de spray ou de gel humectant. Les patients doivent les essayer afin de trouver celui qui leur correspond le mieux. Aequasyal®, Bioxtra® et Evodry® sont les trois produits phares contre la xérostomie. Les substituts salivaires peuvent aussi être prescrits sous forme de préparations magistrales, à réaliser par le pharmacien.

➤ **La prothèse réservoir**

La prothèse réservoir possède comme son nom l'indique un réservoir à salive artificielle. Ce réservoir est logé de préférence dans le corps de la prothèse maxillaire. Cette prothèse s'adresse aussi bien aux patients édentés que dentés mais son indication est tout de même essentiellement réservée à la prothèse complète. Elle est très rarement utilisée dans la pratique courante.

Elle présente un intérêt majeur puisqu'elle permet une humidification de la cavité buccale se faisant aux gouttes à gouttes pendant environ 4 heures. La prothèse réservoir s'apparente à la prothèse adjointe acrylique, elle dispose d'une cavité de volume et de configuration donnée et munie d'un système fonctionnel simple de remplissage, d'écoulement et de nettoyage endocavitaire. Son mode de fonctionnement est simple : une fois chargée, la prothèse réservoir est placée en bouche, l'écoulement du substitut salivaire s'effectue instantanément au contact de la pointe de la langue, à chaque mouvement spontané de déglutition et ce jusqu'à épuisement du contenu du réservoir. Le patient ressent immédiatement l'effet bienfaiteur de cette salivation artificielle.

➤ **La glande salivaire artificielle**

Il s'agit d'une chambre réservoir extra-corporelle montée sur une pompe foulante adéquate et reliée à la cavité buccale par l'intermédiaire d'un cathéter implanté en sous cutané. La salive artificielle est foulée mécaniquement à partir d'un réservoir externe où elle est emmagasinée, puis chemine jusqu'à la cavité buccale où elle s'écoule au coup par coup selon le débit réglable. Son indication est rare et doit être réservée au cas de semi-urgence devant une asialie sévère et à titre de relais thérapeutique temporaire, en cas de contre-indication à la prothèse réservoir.

Globalement, les salives artificielles donnent peu de résultats satisfaisants : elles améliorent le confort buccal, mais trop souvent leur effet est transitoire.

### **I.2.6.3 Perspectives de prévention et de traitement**

De nombreuses recherches sur la xérostomie ont permis d'entrevoir des perspectives positives pour limiter les atteintes des glandes salivaires lors de radiation cervico-faciale.

Ces différentes évolutions porteraient sur :

- ✓ La radiothérapie
- ✓ La pharmacologie
- ✓ La chirurgie et la thérapie génique
- ✓ Autres thérapeutiques

#### **I.2.6.3.1 Modalités d'irradiation <sup>56</sup>**

Des mesures de protection prises lors de la radiothérapie peuvent protéger le tissu salivaire dans une certaine mesure et prévenir ainsi l'apparition d'une hyposialie. En effet, l'utilisation de caches en plomb ou en tungstène au niveau des glandes salivaires (si la localisation de la tumeur le permet), protège les cellules saines de l'action des rayons et les cellules ainsi préservées pourront assurer une partie de la sécrétion salivaire.

Par ailleurs, de par ses propriétés, la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (IMRT) permet d'optimiser la distribution de la dose au volume cible et d'épargner les tissus sains et les organes à risque. L'IMRT permet donc une diminution significative de la toxicité tardive sur les glandes salivaires, ainsi qu'une diminution de la xérostomie, sans influence négative sur le contrôle de la maladie et les chances de guérison ni sur le risque de récurrence.

#### **I.2.6.3.2 Evolutions pharmacologiques**

Les évolutions pharmacologiques sont en plein essor, de nombreuses études sont en cours.

##### **I.2.6.3.2.1 Phytothérapie <sup>70,71</sup>**

L'usage de plantes pour des applications bucco-dentaires est connu depuis la plus haute Antiquité. Diverses enquêtes, ici ou là, ont montré que les connaissances à propos des plantes médicinales bucco-dentaires sont toujours d'actualité dans un large public.

Jean-Christophe Valmont de Bomare indiquait « Les fleurs et les feuilles de *lavande* excitent puissamment la salivation, quand on les tient dans la bouche et qu'on les mâche ». *Cet effet sialagogue est toujours reconnu*. Il permet, notamment et par principe, l'élévation du pouvoir tampon salivaire, lequel favorise la défense des dents contre les attaques acides.

Par ailleurs, Lamendin rapporte dans son « *Recueil pratique de phytothérapie bucco-dentaire* » (non exhaustif) un certain nombre de compositions phytothérapeutiques ayant d'éventuelles *propriétés sialagogues* : *agave* (bain de bouche), *arnica* (sur prescription), *cardamome* (graines à mâcher), *cresson des Indes* (feuilles à mastiquer), *estragon* (feuilles fraîches à mâcher), *genévrier* (huile de cade, sur prescription), *gentiane jaune* (jus de gentiane entière maintenu en bouche et consommé), *impératoire* (racine à mâcher), *millefeuille* (racine, en masticatoire), *piloselle* (racine à mâcher), *persil* (feuilles, en masticatoire), *pyrèthre* (racine, en masticatoire), *sauge* (feuilles, en masticatoire).

L'usage des plantes médicinales, à des fins préventives, thérapeutiques ou pour l'hygiène bucco-dentaire, relève de la capacité professionnelle des médecins stomatologues et chirurgiens-dentistes. Mais il faut qu'ils soient compétents en la matière, d'autant qu'aucune plante n'est anodine.

#### **I.2.6.3.2.2 Antioxydant**<sup>56,72</sup>

Les investigations, quant au possible *rôle radioprotecteur de la Vitamine E*, datent de plus de 30 ans. Selon certains, l'administration avant la radiothérapie d'un antioxydant, comme la Vitamine E (alpha-tocophérol), pourrait avoir un effet protecteur, mais les résultats d'autres études ne montrent pas d'effet significatif. Il en va de même pour le *bêta-carotène*.

Cependant, Nagler et *coll.*<sup>73</sup> ont montré, chez le rat, que le *fonctionnement de la glande parotide peut être en partie préservée des effets nocifs de l'irradiation*, par l'administration d'un *puissant antioxydant* ou d'un chélateur intra-cellulaire du fer. Notons que ces effets n'ont pas été prouvés chez l'homme.

### **I.2.6.3.2.3 Médicaments cytoprotecteurs**<sup>56,58,74</sup>

Les effets bénéfiques de l'*amifostine (Ethyol)* ont été démontrés par une étude randomisée, en double aveugle portant sur plus de 300 patients irradiés pour une néoplasie de la région cervico-faciale. L'amifostine protègent les glandes salivaires contre les dommages oxydatifs en piégeant les radicaux libres dans les cellules normales sans entraver la mort des cellules tumorales. L'administration de ce médicament par voie intra-veineuse 15 à 30 minutes avant la séance de radiothérapie, réduit la sévérité et la durée de la xérostomie et ne semble pas compromettre le contrôle de la maladie cancéreuse. Cependant, toutes les études ne sont pas unanimes, certaines minimisent voire contredisent les effets protecteurs de l'amifostine. Le débat reste donc ouvert.

### **I.2.6.3.2.4 Concept des agonistes de récepteur**<sup>75,76</sup>

La *stimulation des récepteurs membranaires adrénergiques ou muscariniques* pendant la période d'irradiation pourrait conférer une *protection aux glandes salivaires*.

Le mécanisme d'action n'est pas connu, mais il pourrait s'agir d'un changement de structure tridimensionnelle de la membrane cellulaire empêchant les radicaux libres d'atteindre les molécules membranaires clés.

Coppes et coll.<sup>75</sup> ont démontré sur des rats que la métacholine (parasymphomimétique) associée au phényléphrine (sympathomimétique) est la combinaison qui confère la meilleure protection. Huit mois après l'irradiation, 50% du flux parotidien étaient conservés.

### **I.2.6.3.3 Evolutions chirurgicales et thérapies géniques**

Les évolutions des techniques de chirurgie et des études sur les thérapies géniques pourront modifier la prise en charge des patients dans le but de protéger leurs glandes salivaires des rayonnements.

Ces diverses techniques encore au stade expérimental ou d'évaluation pourraient ainsi offrir des options thérapeutiques prometteuses.

#### **I.2.6.3.3.1 Thérapie génique/Transplantation de cellules souches<sup>77,78</sup>**

Il a été démontré que le *transfert du gène codant pour l'aquaporine humaine (hAQP1)* par injection dans les canaux de Wharton, chez le rat, et par injection dans les canaux de Stenon, chez le cochon, tous irradiés seize semaines auparavant, permettait de retrouver un flux salivaire correspondant au minimum à 80% du flux salivaire avant traitement. Les animaux irradiés présentaient tous une diminution de 65 à 80% du flux salivaire avant le transfert du gène. Cette technologie de transfert de gènes peut être considérée, mais davantage de recherches fondamentales doivent être effectuées avant que ces techniques puissent être appliquées à la clinique.

Par ailleurs, des auteurs ont montré qu'il était possible de *mettre en culture du tissu de glandes salivaires* humaines, de le multiplier puis de l'installer sur un support biodégradable de polymères. Cet implant ainsi constitué a été placé en sous-cutané chez des souris immunodéprimées. Les cellules ont conservé leurs caractéristiques phénotypiques jusqu'à huit semaines après l'implantation. La difficulté principale de cette lignée d'expérimentation est la génération de canaux permettant d'acheminer la salive à la cavité buccale.

#### **I.2.6.3.3.2 Transfert d'une glande submandibulaire<sup>79</sup>**

Seikaly et coll.<sup>79</sup> ont développé une technique chirurgicale qui consiste à transférer la glande sous-mandibulaire controlatérale à la tumeur dans l'espace sous-mentonnier (hors champ d'irradiation). Cette approche permet ainsi de protéger la glande salivaire des dommages de l'irradiation et de préserver ses fonctions. Cette technique constitue donc une réelle prévention de la xérostomie.

#### **I.2.6.3.3.3 Transplantation de glandes salivaires<sup>56</sup>**

Chez un chien donneur, il a été possible de *prélever une glande sous-mandibulaire* en conservant le canal de Wharton, l'extrémité des branches de la corde du tympan ainsi que l'artère maxillaire et la veine jugulaire externe pour la *transplanter chez un chien receveur*. Deux semaines après la procédure, la *glande transplantée produisait plus de 90% du volume de salive sécrétée par la glande de contrôle*. A huit semaines, la production de salive du transplant était même plus importante que celle du contrôle. Un traitement immunosuppresseur était toutefois nécessaire à la survie des transplants.



#### **I.2.6.3.4 Autres thérapeutiques**

La question des médecines alternatives revient actuellement sur le devant de la scène, alors qu'elles ont longtemps été négligées, pratiquement oubliées des possibilités de recours des patients. De nos jours, elles sont intégrées à part entière dans certaines structures de soins anti-cancéreux. Elles trouvent leur place parmi les traitements des séquelles des traitements spécifiques, lorsque les médications conventionnelles sont dépassées. Leur utilisation est croissante et, parmi elles, l'acupuncture est de plus en plus utilisée par les patients.

##### **I.2.6.3.4.1 Acupuncture<sup>80</sup>**

L'acupuncture est définie par le National Institute of Health comme « l'ensemble des divers dispositifs impliquant la stimulation de sites anatomiques cutanés précis, les mécanismes de stimulation les plus connus étant la pénétration cutanée par de minces aiguilles solides et métalliques, manuellement ou électriquement ».

Cette thérapeutique a récemment vu le jour dans le traitement de la xérostomie et peut constituer une aide pour certains patients à l'avenir. Mais à ce jour, aucune étude de qualité ne montre une quelconque efficacité. C'est pourquoi, d'autres recherches avec un haut niveau de preuves sont nécessaires.

##### **I.2.6.3.4.2 Auriculothérapie**

L'auriculothérapie est une méthode d'acupuncture émergente, appartenant au domaine de la réflexothérapie à effets immédiats et retardés. Elle utilise l'organisation somatotopique des fibres nerveuses médullocérébrales, dont la représentation figure sur le pavillon de l'oreille, ce qui permet un véritable « pianotage thérapeutique ». La stimulation des zones correspondantes du pavillon de l'oreille est effectuée soit par des aiguilles stériles à usage unique, soit par un autre type de stimulation (électrostimulation, massage, champ magnétique, laser ...).

Alimi et *coll.* ont montré dans leur étude que l'auriculothérapie permettrait de réduire l'intensité de la sécheresse buccale radio-induite chez les patients soignés pour une tumeur cancéreuse de la tête ou du cou<sup>81</sup>.

#### **I.2.6.3.4.3 Neurostimulation**<sup>82,83</sup>

Plusieurs études montrent qu'en stimulant électriquement le dos de la langue et le palais dur, la production de salive peut être augmentée et que les patients notent une diminution de l'inconfort lié à la xérostomie. Le stimulus afférent engendrerait, via les structures hautes du système nerveux central, un signal efférent en direction des glandes salivaires. Selon Steller et *coll.*, la stimulation n'est efficace que chez les patients qui ont gardé une fonction résiduelle des glandes salivaires<sup>82</sup>.

Il a aussi été montré que la stimulation nerveuse électrique transcutanée (TENS) de la parotide augmentait la production de salive chez les sujets sains. Une autre étude portant sur des patients atteints d'hyposialie serait justifiée.

#### **I.2.6.3.4.4 Oxygénothérapie hyperbare**<sup>84</sup>

L'efficacité thérapeutique de l'oxygénothérapie hyperbare (OHB) dans le traitement de l'ostéonécrose est scientifiquement controversée. Elle aurait des effets potentiels sur l'angiogenèse et la revascularisation des tissus.

Des études ont également montré un impact positif de l'OHB sur la xérostomie et donc la qualité de vie des patients traités par radiothérapie pour un cancer de la tête et du cou. En effet, les patients ont indiqué des améliorations significatives au niveau de la sensation de bouche sèche, de la quantité de salive, et aussi du goût après OHB. Mais en raison du faible niveau de preuve de ces études, seulement une tendance peut être observée et aucune conclusion définitive ne peut être tirée. De plus amples recherches doivent être réalisées avec des paramètres objectifs.

L'OHB constitue donc une modalité de traitement potentiel dans les dommages des glandes salivaires induits par la radiothérapie.

Par son rôle protecteur des tissus et des muqueuses ainsi que par sa participation aux grandes fonctions orales (mastication, déglutition, gustation et phonation) la *salive est un élément majeur de la sphère bucco-dentaire*.

La xérostomie a un impact négatif important sur la qualité de vie des patients atteints d'un cancer de la sphère ORL traités par radiothérapie.

Leur prise en charge est donc primordiale. En l'*absence de potentiel sécréteur*, il n'existe aucun traitement curatif. Seuls les *substituts salivaires* ainsi que les *conseils alimentaires et d'hygiène de vie* peuvent augmenter la qualité de vie de ces patients. Si le *potentiel sécréteur est partiellement préservé*, le patient doit tout mettre en œuvre pour le stimuler ; de nombreux *stimulateurs de salive* sont à sa disposition. Mais actuellement, les mesures de prévention et les traitements à disposition ne permettent qu'un contrôle limité des symptômes et leurs effets sont souvent transitoires. De *nombreuses pistes de recherche* tentent donc de limiter l'atteinte des glandes salivaires lors de la radiothérapie cervico-faciale afin de préserver la fonction sécrétoire des glandes.

### I.3 Dysgueusies <sup>85</sup>

Le goût est une sensation qui comporte cinq saveurs de base : sucré, salé, amer, acide et umami. La perception des saveurs est un phénomène complexe qui mêle l'olfaction et la gustation. La gustation à proprement parler ne concerne que la perception des saveurs par les récepteurs gustatifs de la cavité orale et du pharynx. Les récepteurs du goût, qui sont les papilles gustatives, sont concentrés principalement sur la langue. Des récepteurs secondaires sont localisés au niveau du palais mou, du pharynx, de l'épiglotte et au niveau du tiers supérieur de l'œsophage.

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.

### I.3.1 Définitions <sup>86,87</sup>

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'**hypoguesie** correspondant à une diminution partielle de la perception du goût.
- ✓ l'**aguesie** correspondant à l'abolition complète de toute perception gustative.

❖ Parmi les **troubles qualitatifs**, on distingue:

- ✓ l'**aliaguesie** correspondant à une distorsion de la perception du goût au moment des repas.
- ✓ la **cacoguesie** traduisant la perception désagréable d'une substance considérée comme agréable ou la présence d'un goût désagréable en l'absence de stimulus.
- ✓ la **torqueguesie** traduisant la perception anormale d'un goût métallique.
- ✓ l'**hétéroguesie** traduisant la perception d'une modalité gustative à la place d'une autre (exemple : une substance sucrée est perçue comme étant salée).
- ✓ la **fantoguesie** correspondant à une perception de goût sans objet, survenant à n'importe quel moment de la journée.

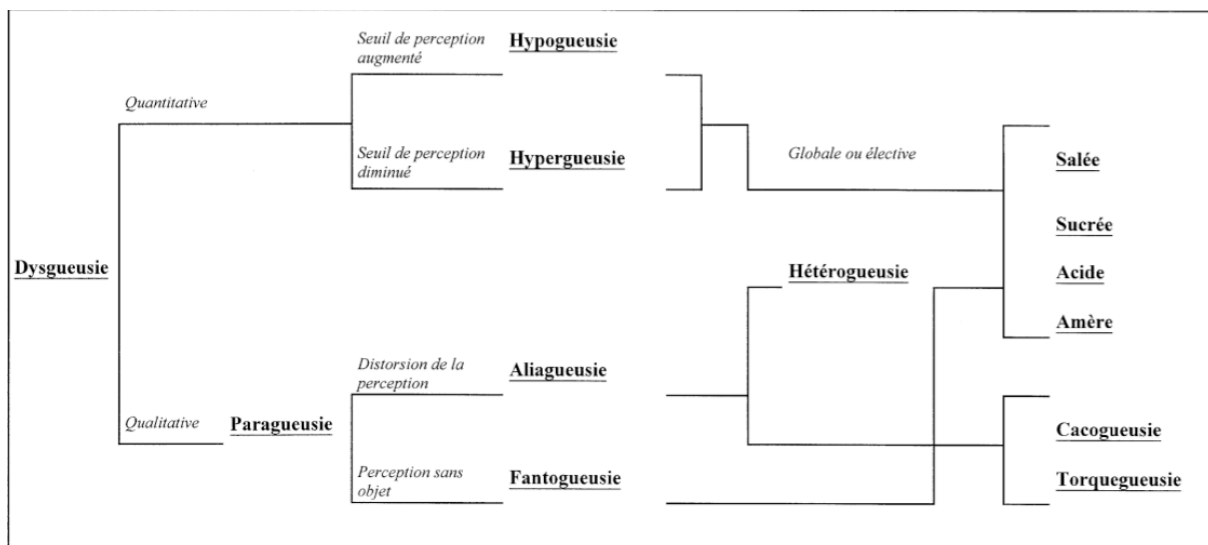


Figure 21: Les différents types de dysgueusies <sup>86</sup>.

### **I.3.2 Etiopathogénies<sup>88</sup>**

Les dysgueusies sont un des symptômes les plus souvent décrits chez les patients présentant un cancer, et cela bien avant le début des traitements. En effet, les cellules cancéreuses, elles mêmes, sécrètent des substances composées d'acides aminées, ce qui aurait pour conséquences l'apparition de cacoguesie, de torqueguesie, d'une intolérance à l'amer et d'une hyper/hypoguesie au sucre.

Les traitements anti-cancéreux sont eux aussi responsables de troubles du goût et amplifient les dysgueusies induites par le cancer.

#### **❖ Chirurgie iatrogène**

Toute chirurgie ORL et stomato-maxillofaciale peut être considérée comme chirurgie à risque dans l'apparition de dysguesie. La cause en est une lésion d'un ou des nerfs de la face lors de l'intervention.

#### **❖ Radiothérapie<sup>2,88,89</sup>**

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.

Deux mécanismes d'action peuvent être à l'origine de ces troubles gustatifs :

- l'hyposialie/asialie radio-induite et la modification qualitative de la salive empêchent le transport et la solubilisation des stimulants gustatifs, provoquant ainsi une baisse de l'excitabilité des papilles gustatives, gênant donc la perception des aliments.
- l'altération directe de l'épithélium buccal par l'effet direct des radiations sur les bourgeons du goût et les fibres nerveuses les innervant. Histologiquement, les cellules des bourgeons du goût montrent des signes de dégénérescence et s'atrophient empêchant leur bon fonctionnement.

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.

#### ❖ **Chimiothérapie**

Environ la moitié des patients traités par chimiothérapie seule se plaignent de dysgueusies. Ils rapportent une sensation de goût amer et métallique provenant des composés des médicaments. Les médicaments anti-cancéreux (tels que cisplatine, carboplatine, cyclophosphamide, doxorubicine, 5-fluoro-uracile, vincristine, carmustine et méthotrexate) induisent des lésions de l'épithélium lingual en perturbant le renouvellement des cellules épithéliales. Ils peuvent également endommager les cellules neuronales, modifiant ainsi les voies gustatives afférentes. La perception olfactive peut être également diminuée lors de la chimiothérapie. Cette baisse de l'acuité olfactive peut, en concordance avec un trouble des perceptions gustatives, augmenter la sensation de dysgueusie. L'immunodépression liée à la chimiothérapie peut induire des infections à l'origine de dysgueusies. Ces symptômes sont moins souvent rapportés et un retour à la normale s'effectue après arrêt du traitement.

#### ❖ **Thérapies ciblées**<sup>47</sup>

La dysgueusie concerne avant tout le sunitinib, où elle est notée chez près de 50 % des patients traités, mais peut également s'observer avec le sorafenib. Elle peut être isolée ou survenir dans le cadre d'une stomatite ou d'une langue géographique induite. Son impact peut être au final plus important que celui d'une éventuelle stomatite, ce d'autant que le traitement peut être poursuivi pendant plusieurs mois ou années.

#### ❖ **Autres facteurs**

- Des médicaments autres que les agents anti-néoplasiques, notamment des *antibiotiques* et des *analgésiques* (utilisés dans la gestion de certains effets secondaires) sont également en mesure d'influencer la perception du goût.
- Une *mauvaise hygiène dentaire* et une *colonisation bactérienne ou fongique* des pores des bourgeons du goût peuvent altérer la sensation gustative.
- La *consommation chronique d'alcool ou de tabac* peut s'accompagner d'une hypogueusie.

### I.3.3 Conséquences<sup>88,89</sup>

La dépréciation du goût a des effets profonds sur l'état nutritionnel du patient et est associée à une perte de poids et des carences alimentaires sévères. Les conséquences pour ces patients sont souvent des facteurs aggravants de la maladie, n'améliorant pas son pronostic.

Par ailleurs, dans nos sociétés, les repas constituent à la fois un moment de plaisir mais aussi de partage, c'est pourquoi la diminution de la perception du goût peut avoir des effets non négligeables sur le comportement sociologique et l'état psychologique des patients.

### I.3.4 Prise en charge des dysgueusies<sup>42,67,90</sup>

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.

Un *encadrement diététique* s'avère nécessaire afin d'équilibrer l'apport alimentaire et d'éviter que la dysgueusie n'induisse chez ces patients des habitudes alimentaires néfastes pour leur santé. Il est conseillé aux patients d'augmenter l'apport de liquides au cours des repas permettant la dissolution des composants du goût et facilitant leur transfert vers les papilles, et de mâcher la nourriture lentement libérant ainsi plus de saveurs et stimulant la production de salive. Les patients doivent également diversifier leurs repas afin d'éviter que les récepteurs du goût ne s'adaptent à certaines saveurs et ceci tout en veillant à maintenir une alimentation équilibrée. Ces règles d'alimentation s'appliquent sur le long terme ce qui nécessite une éducation diététique du patient.

## **II Les conséquences sur les muscles et les articulations temporo-mandibulaires**

### **II.1 La limitation de l'ouverture buccale ou trismus <sup>89</sup>**

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% <sup>91</sup>. Elle est liée à l'atteinte du système musculo-ligamentaire des articulations temporo-mandibulaires (ATM).

#### **II.1.1 Définition <sup>92</sup>**

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.

#### **II.1.2 Etiopathogénies <sup>93</sup>**

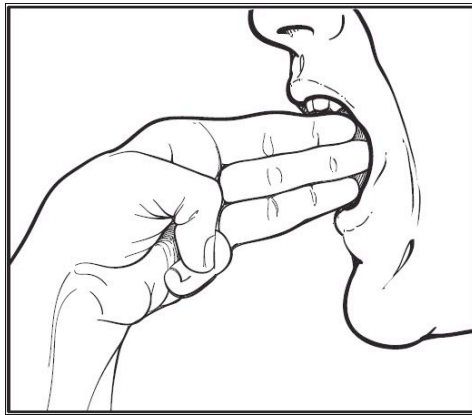
Une *invasion tumorale* au niveau des muscles masticateurs et/ou de l'ATM, une *intervention chirurgicale* iatrogène ou encore une *radiothérapie* de la tête et du cou peuvent entraîner une fibrose et une sclérose graduelle des muscles et/ou de la capsule articulaire provoquant une constriction permanente des mâchoires et donc une limitation de l'ouverture buccale (LOB).

#### **II.1.3 Signes cliniques et facteurs de risque <sup>94</sup>**

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. Dans de rares cas, la situation s'aggrave soudainement sans facteur apparent.

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». On demande au patient d'insérer trois doigts dans sa bouche. Si les trois doigts s'insèrent entre les incisives centrales, l'ouverture de la bouche est considérée comme fonctionnelle. Mais si moins de trois doigts, voire aucun doigt, ne peuvent être insérés, alors le patient souffre de trismus.





**Figure 22:** "Test des 3 doigts" dans la limitation de l'ouverture buccale<sup>95</sup>



**Figure 23:** Trismus à deux doigts (photo du Dr PHULPIN.B)

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.

Par ailleurs, l'inflammation de la muqueuse orale et les infections de la cavité buccale résultant de la chimiothérapie peuvent aggraver le trismus.

Si les traitements des cancers tête et cou (chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie) se combinent le risque de développer un trismus est accru et les complications seront d'autant plus sévères.

#### **II.1.4 Conséquences** <sup>89,92-94</sup>

##### ➤ **Musculaires et articulaires**

Quelle que soit l'étiologie du trismus, l'hypomobilité mandibulaire aboutit à des dégénérescences musculaires et articulaires. Les muscles s'atrophient assez rapidement engendrant un raccourcissement des fibres musculaires, une réduction de la masse musculaire et donc une moindre force. Les articulations qui sont immobilisées commencent rapidement à montrer des signes de dégénérescence au sein même de l'articulation, avec un épaississement du liquide synovial et un amincissement du cartilage. L'articulation devient fibreuse, ou même (dans de rares cas) ankylosée. Ces fibroses sont accompagnées d'inflammations et de douleurs. Si aucun traitement n'est mis en place, les processus dégénératifs peuvent continuer, et en fin de compte devenir permanents.

##### ➤ **Sur la qualité de vie**

Le trismus peut considérablement affecter la qualité de vie des patients par divers impacts.

##### ***Conséquences alimentaires :***

L'incapacité à ouvrir la bouche gêne la mastication et la déglutition des aliments, ce qui engendre une perte de poids et des déficits nutritionnels importants. Parfois, le patient est même forcé de consommer les aliments sous forme liquide, à la paille et dans les cas les plus sévères, il doit être nourri par une sonde nasogastrique ou une gastrostomie.

##### ***Conséquences sur l'hygiène buccale :***

La LOB interfère avec l'hygiène buccale, l'examen de l'oropharynx, l'insertion de prothèses dentaires et les soins dentaires, ce qui favorise malheureusement très rapidement la dégradation de l'état bucco-dentaire et les infections.

### ***Conséquences sur la communication :***

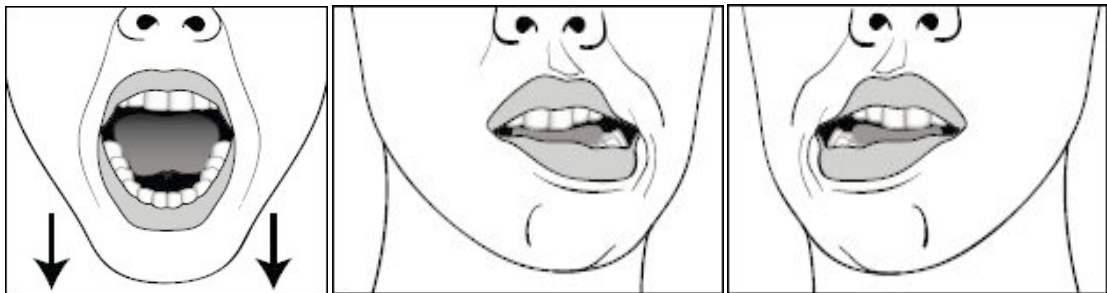
Enfin, le trismus rend la communication difficile car non seulement il est difficile de parler avec la bouche partiellement fermée, mais le discours est compromis quand la bouche est incapable de s'ouvrir suffisamment pour créer des sons normaux.

## **II.1.5 Prise en charge du trismus <sup>94</sup>**

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.

### **II.1.5.1 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 24:** Exercices de mobilité mandibulaire <sup>95</sup>

### **II.1.5.2 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. Un exemple d'un dispositif efficace qui permet l'utilisation du mouvement passif est le système de rééducation « the Therabite Jaw Motion Rehabilitation System ». Un des avantages de ce système Therabite est que non seulement il étend le tissu conjonctif qui provoque le trismus, mais permet aussi une bonne mobilisation de l'ATM. Ce dispositif est bien toléré par les patients. Il est rapporté que l'utilisation précoce de ce dispositif contribue à améliorer la mobilité de la mandibule et aussi l'élocution et la déglutition. Dans la plupart des études, les patients utilisant le système Therabite gagnent entre 1-1.5 mm d'ouverture par semaine. Ainsi, pour gagner 10 mm, un patient peut avoir besoin d'utiliser le système de 6 à 10 semaines. 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 inter-arcade perdue <sup>67</sup>.



*Figure 25 : "The Therabite Jaw Motion Rehabilitation System" <sup>96</sup>*

## III Les conséquences au niveau des tissus durs de la cavité buccale

### III.1 Les séquelles dentaires

#### III.1.1 Les anomalies dentaires<sup>90,97-99</sup>

Les enfants recevant une *chimiothérapie* et/ou une *radiothérapie* (surtout avant l'âge de 5 ans), au cours de la période d'élaboration et de maturation de leurs dents, peuvent présenter des anomalies dentaires ainsi que des troubles du développement de la dentition permanente.

Ces différentes anomalies sont classées en:

- **Anomalies morphologiques**

- nanisme corono-radiculaire
- microdontie
- « V shaped root » : racine courte en forme de V
- racines fines et grêles avec chambre pulpaire élargie
- fermeture apicale prématurée
- taurodontisme

- **Anomalies de structure**

- hypoplasie (défaut quantitatif avec réduction de l'épaisseur) associée à des dyschromies
- hypominéralisation / hypocalcification (défaut qualitatif)
- amélogénèse imparfaite, dentinogénèse imparfaite

La vincristine, la vinblastine et le cyclophosphamide sont les médicaments les plus couramment associés à l'apparition de colorations et d'hypoplasies.

D'après certaines études expérimentales, les BPs, administrés à forte dose, perturberaient également la minéralisation des tissus normalement calcifiés comme l'os, la dentine, l'émail et le ciment.

- **Anomalies de nombre**

- agénésies : lorsque le traitement anti-néoplasique est donné à une période précoce du développement des dents, c'est-à-dire avant la fin de la minéralisation de la couronne.
- dents surnuméraires de type odontomes (plus rarement)

- **Effets sur l'éruption dentaire :**
  - retard ou absence d'éruption
  - précocité d'éruption (après radiothérapie)
  
- **Effets des rayons sur la pulpe et le ligament alvéolo-dentaire:**
  - rétrécissement canalaire
  - nécrose pulpaire
  - hypersensibilités dentinaires
  - diminution de l'activité sécrétoire des odontoblastes
  - élargissement du desmodonte

Ces anomalies dentaires sont irréversibles et plus ou moins sévères selon :

- l'**âge** du patient: tous les patients traités avant l'âge de 5 ans, présentent des lésions plus sévères qui touchent un plus grand nombre de dents et prioritairement les 1ères molaires. Par contre, après l'âge de 5 ans, ce sont les canines, les prémolaires et les 2<sup>nd</sup> molaires les plus touchées ;
- le **stade de développement dentaire et le degré de maturité** des dents au moment du traitement : les dents immatures sont à risque accru de troubles par rapport aux dents complètement formées ;
- le **type de molécule de chimiothérapie** utilisé, la **durée** du traitement et l'imprégnation médicamenteuse ;
- les **paramètres d'irradiation** (dose, champ): les anomalies peuvent apparaître après une dose de 4 Gy seulement et être sévères pour des doses de 18 à 24 Gy. Des anomalies dentaires ont été mises en évidence chez 82% des enfants irradiés. Ces anomalies ne concernent que les dents situées dans le champ d'irradiation ;
- l'**association ou non des traitements** entre eux: une radio-chimiothérapie concomitante augmente la sévérité des anomalies dentaires.

### III.1.2 Les caries <sup>58,89</sup>

#### III.1.2.1 Etiopathogénies

#### ❖ Les caries induites par la chimiothérapie <sup>90,100,101</sup>

Un certain nombre d'études ont rapporté une augmentation de l'incidence de la carie chez les patients soumis à une chimiothérapie, notamment chez les enfants. Les caries seraient

indirectement liées à la xérostomie et à l'altération de la flore buccale chimio-induites, ainsi qu'à une alimentation plus cariogène et une mauvaise hygiène bucco-dentaire. Selon Bonnot et Pillon, la dureté dentinaire serait altérée par la chimiothérapie, ce qui favoriserait la propagation carieuse <sup>101</sup>.

### ❖ Les caries post-radiques

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.

#### ➤ Effets directs des rayons sur les dents

L'altération des odontoblastes entraîne la production d'une dentine tertiaire réactionnelle (ostéodentine) désorganisée et hypominéralisée. Les odontoblastes isolés dans la pulpe peuvent créer de l'ostéodentine intra-pulpaire, ce qui aura pour conséquence de compresser les vaisseaux et de diminuer encore davantage la vascularisation. L'hypovascularisation altérant les mécanismes de défense pulpaire face aux infections, une carie volumineuse peut donc rapidement conduire à une nécrose pulpaire, dont le traitement endodontique sera compliqué par la présence de calcifications intra-pulpaire.

Mais l'atteinte des composants organiques et inorganiques des dents par une irradiation n'a jamais été clairement démontrée.

#### ➤ Effets indirects des 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 présents 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.*

### **III.1.2.2 Formes cliniques des caries radio-induites**

Les caries dentaires post-radiques sont considérées comme induites. Elles 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.



Elles n'épargnent aucune dent car elles concernent toutes les surfaces dentaires, situées ou non dans les volumes irradiés, qui sont directement en contact avec le milieu buccal. Les premières dents atteintes sont les incisives inférieures, puis d'avant en arrière, peu à peu, toutes les dents de l'arcade inférieure sont frappées. Au maxillaire, l'évolution qui peut être décalée ou concomitante se produit plus massivement, englobant d'emblée un plus grand nombre de dents. En outre, les dents antérieures mandibulaires, qui sont normalement les dents les plus résistantes à la carie, sont tout aussi touchées sinon plus par la carie. Ces caries sont systématiquement retrouvées chez les patients qui ne bénéficient pas d'une prophylaxie fluorée. Dans les cas graves, une denture auparavant en bonne santé peut être complètement détruite en un an.

**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.

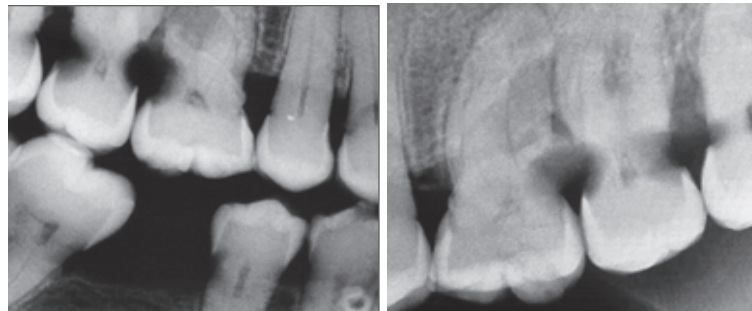
- **Erosion** : la perte des minéraux salivaires (calcium, phosphate, fluor) rend l'émail moins résistant et friable, il est ramolli par l'acidité. De plus, au microscope, les rayons semblent entrainer la formation de lacunes à la jonction émail-dentine. Ces deux phénomènes font que lors de chocs occlusaux, 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 26:** Aspects caractéristiques des caries post-radicales  
 photo 1 = caries cervicales « dents étranglées » <sup>102</sup> ; photo 2 = « dents d'ébène » ;  
 photo 3 = lésions carieuses érosives (photos du Dr PHULPIN.B)



**Figure 27:** Caries recouvertes d'une quantité très importante de plaque dentaire due à l'absence hygiène bucco-dentaire (photo du Dr PHULPIN.B)



**Figure 28:** Caries post-radicales cervicales avancées et généralisées  
photo 1 : bitewing ; photo 2 : radiographie rétro-alvéolaire <sup>58</sup>

### III.1.2.3 Prévention des caries post-radicales <sup>67</sup>

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

- *consultations pré-radiothérapie* : détartrage, réalisation des gouttières de fluoroprophyllaxie, remise en état bucco-dentaire
- *consultations de contrôle régulières* (tous les 3 à 6 mois) : contrôle du port des gouttières, examen dentaire complet (clinique et radiographique) pour déceler toute carie débutante, détartrage, séances de fluoroprophyllaxie par application de vernis fluoré.

## ❖ Prévention par le patient

- *élimination complète de la plaque dentaire* par un brossage régulier (brosse à dents souple, brossettes interdentaires) et utilisation de bains de bouche (bicarbonate de sodium)
- renforcement de l'émail : *fluoroprohylaxie* par les gouttières
- *traitement symptomatique de l'hyposialie/xérostomie*
- *encadrement diététique* : nourriture plus équilibrée (moins sucrée), évitant le grignotage

### ➤ La fluoroprohylaxie

L'apport de fluor entraîne un échange hétéroionique rapide (F<sup>-</sup> pour OH<sup>-</sup>) au sein de l'émail sans perturbation significative de son architecture. Ainsi l'hydroxyapatite de l'émail est transformée en fluoroapatite, beaucoup plus résistante à l'attaque acide carieuse. Néanmoins cette transformation est réversible et ne dure que 24H, c'est pourquoi la saturation doit être renouvelée tous les jours et à vie.

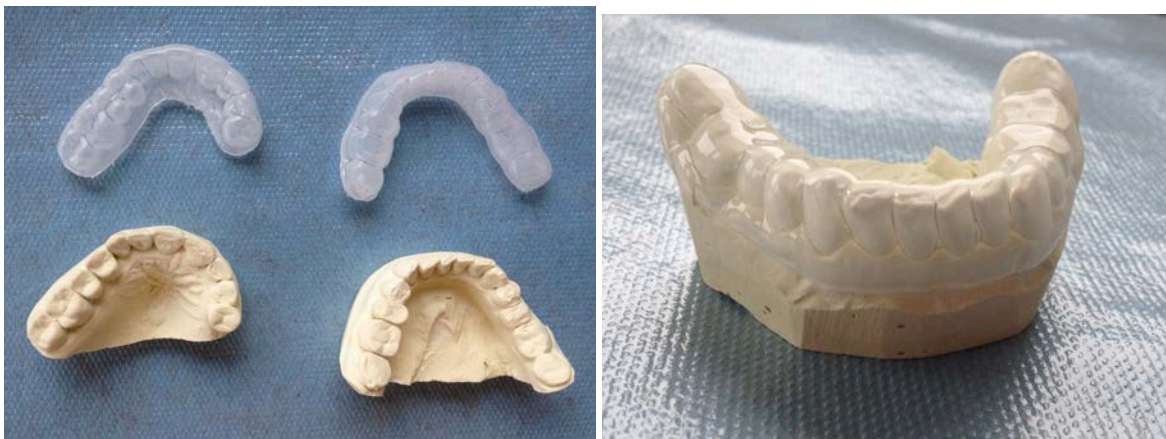
#### ✓ Mode d'action du fluor

Les fluorures interviennent de deux façons : ils diminuent la solubilité de l'émail pendant l'attaque acide et préservent la structure apatique; ils facilitent la reminéralisation sous forme d'hydroxyapatite. L'essentiel des mécanismes de dissolution/ reminéralisation se passe à la surface et à la sub-surface de l'émail. Puis, dans un second temps, le fluor exerce une action bio-chimique, il inhibe l'avant dernière étape de la glycolyse, par blocage enzymatique de l'énolase, des bactéries de la plaque dentaire. Le fluor diminue donc l'acidité du milieu buccal en réduisant la dégradation des sucres en acides cariogènes. La fluoration pourrait diminuer quantitativement la plaque dentaire formée par adsorption des bactéries sur la pellicule acquise et sur l'émail de la dent.

#### ✓ Fluoration par gouttières

Suite à l'empreinte des arcades dentaires, des gouttières en vinyle thermoformées sous pression sont confectionnées. Elles sont à la fois souples et résistantes, et présentent un encombrement réduit du fait de leur forme en fer à cheval. Les bords des gouttières sont découpés à une distance de 3 mm de la gencive marginale. L'intrados de la gouttière est alors rempli d'un gel fluoré fortement concentré (Fluocaril Bifluoré 2000 gel dentaire®).

Après le brossage minutieux du soir, le patient met en bouche les gouttières contenant le gel fluoré. L'application doit se faire **5 minutes par jour**, et ce pour chaque arcade dentaire. Le patient sera alors contraint au port des gouttières **toute sa vie**. Les deux gouttières étant minces, elles peuvent être placées simultanément. Après leur retrait, le patient se rince très légèrement la bouche afin de prolonger l'action du fluor. Il est conseillé de débiter le port des gouttières **dès le début de la radiothérapie**. Cf *Figure 48* page 153



**Figure 29:** Gouttières en vinyle thermoformées pour fluoration (photos personnelles prises à l'ICL)

✓ Fluoration par brossage

Les dentifrices à base de fluorure de sodium (Fluodontyl 1350®) permettent de ressaturer les couches superficielles de l'émail, qui ont tendance à rapidement se déminéraliser. Leur utilisation, après chaque repas, permet de compléter la fluoration par gouttière. Parfois, le port des gouttières est impossible (LOB très sévère, réflexes nauséux...), et dans d'autres cas la réalisation d'une gouttière est compliquée par l'évolution constante de la denture (chez l'enfant ou dans les périodes de soins dentaires), le port des gouttières fluorées doit donc être remplacé par un brossage fluoré. En règle générale, le remplacement des gouttières par un brossage avec une pâte dentifrice hautement fluorée n'est pas recommandée, et doit donc être indiqué en dernier recours. En effet, le patient risque de banaliser le geste du brossage qui risque de devenir insuffisant. Pour être efficace, il faut réaliser un double brossage : le premier (d'une durée de 3 minutes) a pour but de nettoyer correctement les surfaces dentaires, le second (d'une durée équivalente) apporte le fluor nécessaire pour la saturation de l'émail. Ce double brossage sera à réaliser 2 fois par jour.

Depuis quelques années, des études portent sur une nouvelle famille de dentifrice fluoré qui pourrait permettre d'obtenir une reminéralisation de la surface dentaire. Ce dentifrice reminéralisant contenant du fluor, du calcium et du phosphate, en plus de renforcer la dent contre les attaques acides en transformant les hydroxyapatites de l'émail en fluoroapatites, il apporte les minéraux nécessaires à la précipitation de nouveaux cristaux de fluoroapatite. Les différents auteurs ont observé qu'il y avait un bénéfice significatif dans la prévention carieuse en utilisant, en complément des gouttières fluorées, un dentifrice reminéralisant plutôt qu'un dentifrice fluoré conventionnel. A ce jour, ces dentifrices reminéralisants (Clinpro 5000®, Sensodyne Nupro 5000®) n'ont pas encore fait preuve de leur efficacité et sont encore peu répandus en France. Ainsi, pour le moment, il est préférable de continuer à prescrire des dentifrices à base de fluorure de sodium.

✓ Fluoration par bain de bouche

La fluoration par gouttière et par brossage saturant théoriquement tout l'émail, l'apport supplémentaire de fluor par bain de bouche n'a pas grande utilité. Les bains de bouche à base de bicarbonate de sodium sont préférés car agissent autrement sur la prévention de la carie (augmentation du pH salivaire).

*L'efficacité de cette stratégie de prévention repose sur la complémentarité de l'ensemble de ces mesures d'hygiène et nécessite la totale coopération du patient ainsi qu'une assiduité sans faille.*

### **III.2 Les conséquences au niveau du tissu osseux : les ostéonécroses 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)*.

L'OCN en rapport avec un traitement par bisphosphonates (BPs) est une entité clinique individualisée beaucoup plus récemment que l'ORN. Sa première description a été faite en 2003 par Marx, et elle a fait l'objet de très nombreuses publications depuis lors. Depuis la description d'OCN après traitement par bisphosphonates en 2003, d'autres molécules comme les thérapies ciblées anti-angiogéniques (bevacizumab, sunitinib) ont également été mises en cause dans l'apparition d'OCN, notamment en cas d'association avec un bisphosphonate<sup>47</sup><sup>103</sup>. Par ailleurs, les premiers cas d'OCN rapportés en relation avec l'administration de denosumab (Xgeva®) furent publiés en 2010<sup>47</sup>.

L'ostéoradionécrose (ORN) et l'ostéochimionécrose (OCN) des maxillaires présentent des similarités dans leurs caractéristiques cliniques et radiologiques. Il n'en demeure pas moins qu'il s'agit de deux entités cliniques bien distinctes<sup>104</sup>.

### **III.2.1 Définitions**<sup>47,104-107</sup>

#### **❖ ORN**

Elle se définit comme une maladie iatrogène secondaire à l'irradiation des structures osseuses situées 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 BPs, 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.

### **III.2.2 Epidémiologie**<sup>104-106,108-110</sup>

#### **❖ ORN**

La première description d'ostéoradionécrose (ORN) remonte à 1922 par Regaud. Depuis lors, cette affection a fait l'objet de nombreuses études et publications.

### Incidence :

L'incidence globale de l'ORN varie selon les études. Cependant, une nette tendance à la baisse a été observée au cours des quarantes 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.

L'incidence de l'ostéonécrose de la mâchoire liée à l'anti-angiogénique bevacizumab est plus faible allant de 0,3 à 0,4%.

### **III.2.3 Physiopathologie <sup>104</sup>**

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.



### **III.2.3.1 Physiopathologie de l'ORN <sup>104,105,111</sup>**

Plusieurs théories sur la pathogénie de l'ostéonécrose radio-induite ont été émises au cours du temps comme la théorie se fondant sur l'irradiation, le traumatisme et l'infection, le concept des « 3 H » et des « 2 I », ainsi que la théorie de la fibroatrophie induite par l'irradiation.

#### **III.2.3.1.1 Théorie se fondant sur l'irradiation, le traumatisme et l'infection**

En 1970, Meyer a proposé une théorie basée sur trois facteurs responsables de l'apparition d'une ORN : l'irradiation au-delà d'une dose critique, le traumatisme local et l'infection <sup>112</sup>. Titterington, en accord avec cette théorie, considère l'ORN comme l'infection d'un os irradié par la flore endo-buccale suite à la formation d'une porte d'entrée par un traumatisme (« ostéomyélite induite par l'irradiation ») <sup>113</sup>.

#### **III.2.3.1.2 Théories des « 3 H » et des « 2 I »**

Deux théories tentent d'expliquer le phénomène d'ORN:

- la théorie des « 3 H » de Marx : Hypoxie, Hypocellularité et Hypovascularisation ;
- la théorie des « 2 I » de Dambrain : Infection et Ischémie.

Elles s'opposent sur l'infection, mais s'accordent sur l'ischémie ou l'hypovascularisation. Elles sont toutes deux complémentaires, mais ne parviennent pas à résoudre l'ensemble du processus physiopathologique puisque les avis ne sont pas unanimes.

#### **✓ Théorie des « 3H » de Marx (1983) <sup>114</sup>**

Les radiations ionisantes sont responsables de lésions immédiates par mort cellulaire et lésions tardives en rapport avec des troubles de la vascularisation à type d'endartérite oblitérante. Ces lésions ont des conséquences variables selon les différents types tissulaires. Au niveau de l'os l'hypocellularité contemporaine de l'irradiation associée à l'hypovascularisation secondaire aux lésions vasculaires post-radiques provoquent une hypoxie et une diminution de la nutrition des tissus aboutissant à une défaillance des capacités métaboliques du tissu irradié et à une baisse significative de ses capacités de cicatrisation et de réparation et donc à la nécrose.

Le traumatisme et l'infection ne sont considérés que comme des éventuels facteurs favorisants.

### ✓ Théorie des « 2I » de Dambrain (1993) <sup>115</sup>

Dambrain a décrit trois types de destruction osseuse selon la nature des agents responsables.

La résorption ostéoclastique est une ostéoporose progressive par perte des cellules souches détruites par l'action des radiations ionisantes. Elle est suivie d'une néo-ostéogenèse tardive qui tente de compenser l'os détruit. En cas d'infection, la résorption ostéoclastique est stimulée et la néo-ostéogenèse ne compense plus la perte osseuse.

La lyse périostéocytaire est considérée comme pathognomonique de l'ORN : les ostéocytes mis en relation avec le milieu extérieur ou contaminés par des toxines microbiennes peuvent être responsables d'une ostéolyse.

Et enfin, la résorption chimique correspond à une déminéralisation du tissu osseux due à l'action dissolvante de la salive et/ou du pus.

#### **III.2.3.1.3 Théorie de la fibroatrophie induite par l'irradiation**

Depuis 2004, la littérature scientifique semble se focaliser davantage sur un probable mécanisme fibroatrophique de l'os irradié pour expliquer l'apparition d'une ORN. L'élément clé de cette théorie est l'activation et la dérégulation de l'activité fibroblastique.

L'irradiation provoque des lésions des cellules endothéliales par action directe, mais également suite à la libération de composés oxygénés réactifs et de radicaux libres. La destruction des cellules endothéliales ainsi que des thromboses vasculaires provoquent des nécroses de microvaisseaux, des ischémies locales et des pertes tissulaires. La libération de certaines cytokines suite à l'atteinte des cellules endothéliales favorise la transformation des fibroblastes en myofibroblastes. Ces derniers sont caractérisés par un taux de prolifération élevé, une sécrétion de produits anormaux dans la matrice extracellulaire et une faible capacité à éliminer ces produits. Il en résulte une désorganisation de la matrice extracellulaire. En outre, l'action directe de l'irradiation ainsi que les composés oxygénés réactifs et les radicaux libres endommagent de façon irréversible les cellules osseuses (ostéocytes, ostéoblastes et ostéoclastes). La diminution du nombre d'ostéoblastes et leur faible capacité à se régénérer associées à la prolifération des myofibroblastes aboutissent à la diminution de la matrice osseuse et à son remplacement par un tissu fibreux. L'os irradié est alors paucicellulaire, hypovascularisé et fibrosé. En cas de traumatisme, l'ORN peut alors survenir.

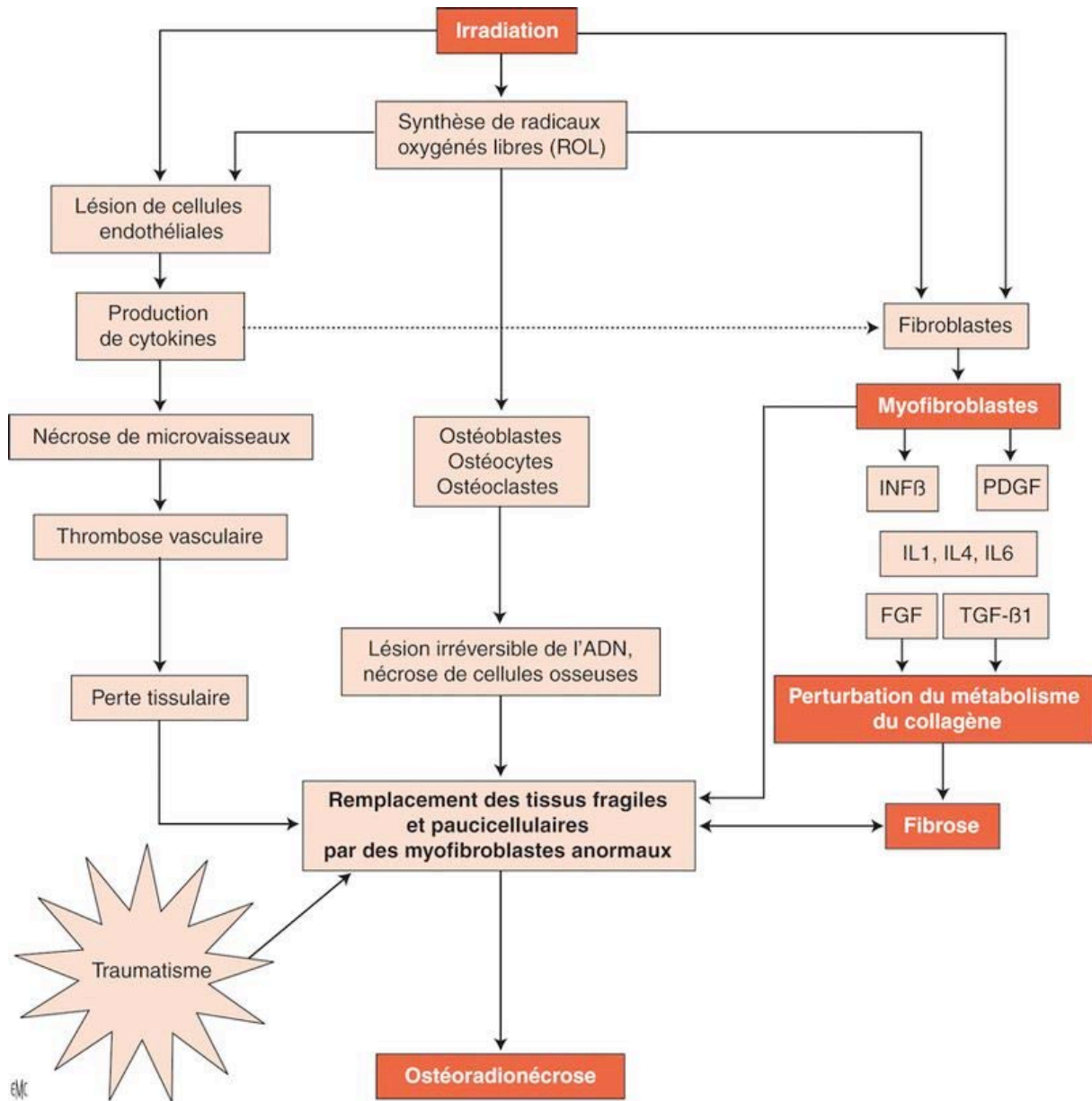


Figure 30: Fibroatrophie induite par l'irradiation <sup>104,111</sup>

*L'ostéoradionécrose est l'aboutissement de processus pathologiques progressifs de destruction cellulaire (ostéoblastes/ostéoclastes et surtout ostéocytes) et matricielle osseuse mal compensée par une ostéogenèse défectueuse (liée à l'hypovascularisation et l'hypoxie) au profit d'un tissu cicatriciel de fibrose radio-induite. L'infection se surajoutant, elle précipite l'évolution de l'ORN.*

### **III.2.3.2 Physiopathologie de l'OCN** <sup>35,36,104,107,108,116,117</sup>

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.

La physiopathologie de l'OCN n'est pas encore bien élucidée. Plusieurs hypothèses étiologiques ont été proposées.

#### **III.2.3.2.1 La théorie de l'hypocellularité**

Les bisphosphonates ont pour principal effet d'induire l'apoptose des ostéoclastes, ce qui aboutit à une diminution de la résorption osseuse. L'accumulation de bisphosphonates dans l'os, l'inhibition ostéoclastique et donc le blocage du remodelage osseux seraient à l'origine de la formation de l'ostéonécrose.

#### **III.2.3.2.2 Théorie de l'hypovascularisation**

La seconde hypothèse fréquemment évoquée repose sur l'action anti-angiogénique de certains bisphosphonates (zolédronate et pamidronate). Il en résulterait une diminution de la vascularisation osseuse avec survenue d'une ostéonécrose avasculaire. Cette hypothèse pourrait expliquer l'incidence importante de l'ostéonécrose au niveau de la mandibule qui est un os sensible aux phénomènes ischémiques car il est vascularisé par des artères terminales.

#### **III.2.3.2.3 Théorie des microfractures**

Les BPs sont responsables de l'apparition d'un os hyperminéralisé, inerte et cassant, incapable de réparer les microfractures physiologiques des maxillaires occasionnées par les fonctions et para-fonctions oro-faciales.

#### **III.2.3.2.4 Théorie infectieuse**

Tout traumatisme mineur peut altérer la muqueuse buccale entraînant l'exposition du tissu osseux sous-jacent hypovascularisé ; le contact de l'os nécrosé avec le milieu buccal septique favorise la survenue d'une surinfection secondaire qui entretient la nécrose.

### **III.2.3.2.5 La théorie de la toxicité directe des bisphosphonates sur les tissus mous**

Les BPs auraient un effet toxique sur l'épithélium buccal du fait de leur forte concentration dans l'os sous-jacent. Un traumatisme de la muqueuse buccale entraînerait la libération de BPs à partir du tissu osseux sous-jacent qui seraient responsables de l'échec de la cicatrisation des tissus mous, ce qui favoriserait la surinfection et la nécrose osseuse.

### **III.2.4 Facteurs déclenchants**<sup>47,105</sup>

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*.

### **III.2.5 Facteurs de risque**<sup>104</sup>

Alors que les facteurs de risque de l'ORN sont clairement reconnus, les recherches à venir doivent tenter de préciser ceux qui sont responsables de l'OCN afin de pouvoir définir des catégories de patients à risque.

#### **III.2.5.1 Facteurs de risque de l'ORN**<sup>105,111</sup>

Les principaux facteurs de risque de déclencher une ORN sont :

##### **✓ Site et stade tumoral**

Le risque d'ORN est d'autant plus important que la tumeur primitive est proche de l'os (comme par exemple les tumeurs de la langue ou du plancher buccal).

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<sup>111</sup>.

#### ✓ **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<sup>118</sup>. Une malnutrition pourrait donc favoriser le risque de survenue d'une ORN.

### **III.2.5.2 Facteurs de risque de l'OCN<sup>36,107,109,116,119</sup>**

Les facteurs de risque de l'OCN n'ont pas été identifiés avec certitude et restent spéculatifs. L'étiologie serait multifactorielle puisque les facteurs de risque impliqueraient non seulement les médicaments, mais aussi des facteurs systémiques ainsi que les conditions de santé intra-orale et les gestes chirurgicaux invasifs éventuels.

#### **III.2.5.2.1 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 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> 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. Parmi les bisphosphonates oraux, c'est l'alendronate (Fosamax®, Fosavance®, Adavance®) qui provoque le plus d'ostéonécrose, mais c'est aussi le plus prescrit.

- ✓ 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.*

#### **III.2.5.2.2 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, anti-angiogéniques, BPs, radiothérapie)
- ✓ Facteurs de risque **génétiques** pour le myélome

### **III.2.5.2.3 Facteurs bucco-dentaires**

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

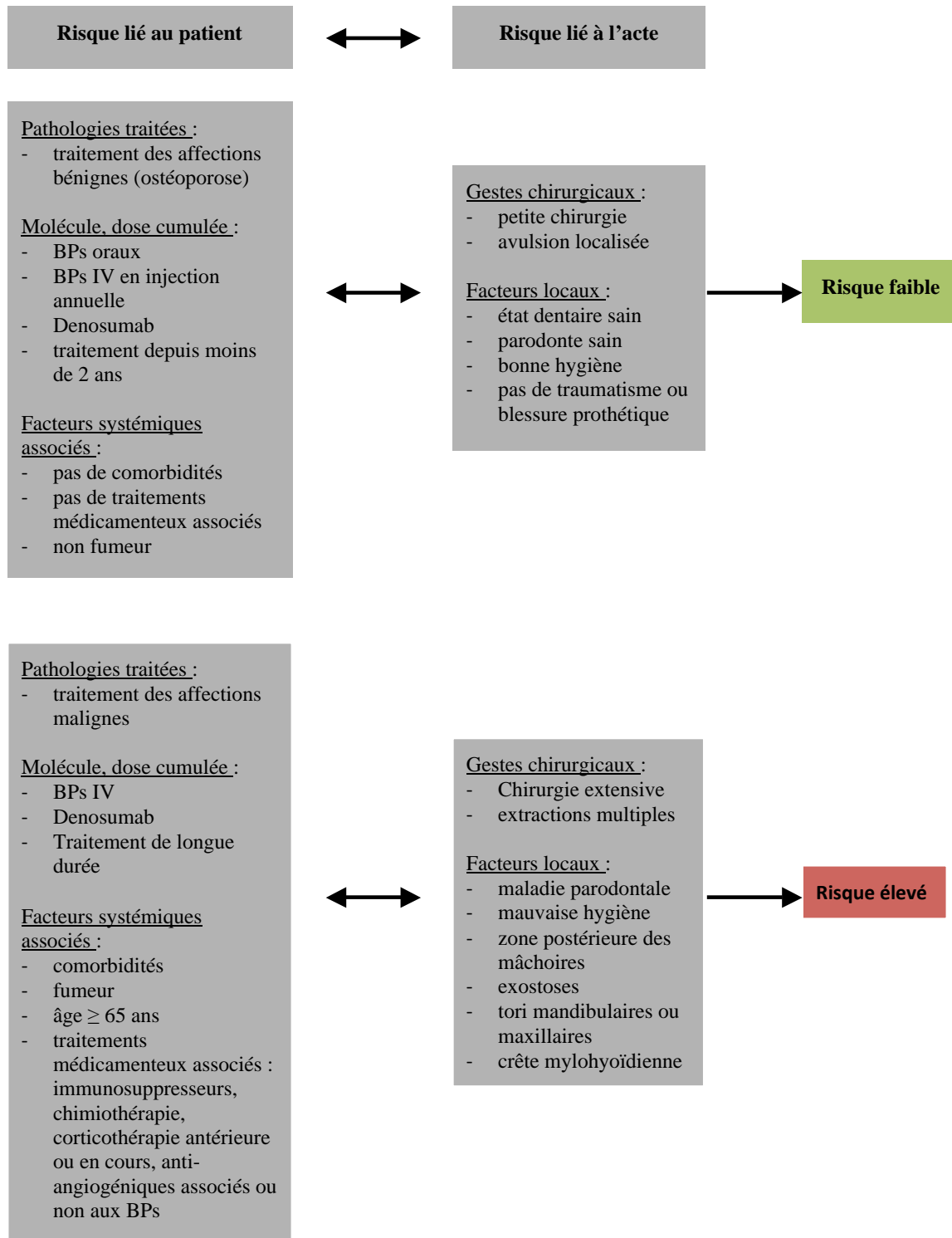
#### **✓ *Facteurs bucco-dentaires locaux***

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.





**Figure 31: Evaluation du risque d'OCN**<sup>119</sup>

### **III.2.6 Aspect clinique**<sup>35,104,105,111,120</sup>

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.

#### Localisation

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 32: ONM**

*Image 1 = ORN palatine ; Image 2 = OCN (BPs) ; Image 3 = OCN (Xgeva®)*

*(photos du Dr PHULPIN.B)*



**Figure 33: Orostome** (photo du Dr PHULPIN.B)

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.

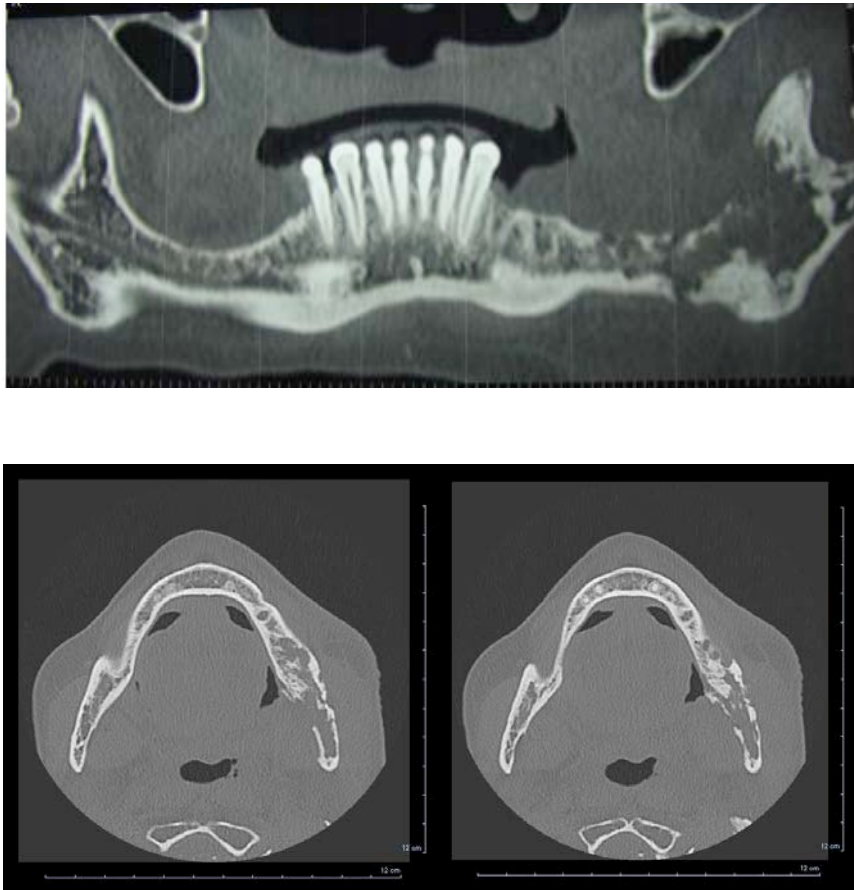
### **III.2.7 Aspect radiologique** <sup>105,119,121,122</sup>

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 épaissement 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 34: Images scanner d'une ORN étendue à l'angle mandibulaire gauche (Images du Dr PHULPIN.B)*

**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.

### **III.2.8 Classifications** <sup>36,90,116,119,123</sup>

Les classifications de l'ostéochimionécrose des maxillaires sont multiples et évolutives.

**Ruggiero et coll.** (2006) <sup>120</sup> puis l'**AAOMS** (2009) <sup>124</sup> ont classés les manifestations cliniques de l'OCN en stade selon leur évolution :

- **Stade 0:** Aucun signe clinique apparent de nécrose osseuse, mais présence de signes cliniques et symptômes cliniques non spécifiques ;
- **Stade 1:** Nécrose osseuse apparente chez des patients asymptomatiques sans infection associée ;
- **Stade 2:** Nécrose osseuse apparente associée à une infection avec présence de douleurs et d'érythème dans la zone exposée avec ou sans écoulement purulent ;
- **Stade 3:** Nécrose osseuse apparente associée à un ou plusieurs des signes suivants : nécrose osseuse apparente s'étendant au-delà de l'os alvéolaire (bord basilaire et bord postérieur du ramus mandibulaire, sinus maxillaire et zygoma) entraînant fracture, fistule extra-orale, communication bucco-sinusienne ou bucco-nasale, ou ostéolyse s'étendant au bord inférieur de la mandibule ou au plancher sinusien.

D'autres classifications ont récemment été proposées, notamment en 2012 où **Bedogni et coll.** <sup>123</sup> ont inclus les données radiographiques complétant les données cliniques :

- **Stade 1: OCN focale**

- 1a. Asymptomatique / 1b. Symptomatique (douleur et pus)

- Densité osseuse augmentée limitée à la région osseuse alvéolaire (épaississement trabéculaire et/ou ostéosclérose focale) avec ou sans les signes suivants: épaississement marqué et sclérotique de la lamina dura, persistance alvéole et/ou disparition de la corticale.

- **Stade 2: OCN diffuse**

2a. Asymptomatique / 2b. Symptomatique (douleur et pus)

Densité osseuse augmentée étendue à l'os basal (ostéosclérose diffuse) avec ou sans les signes suivants: proéminence du canal du nerf alvéolaire inférieur, réaction périoste, sinusite, formation d'un séquestre et/ou fistule oro-antrale.

- **Stade 3: OCN compliquée**

Ostéosclérose des os adjacents (zygomatique, palais dur), fracture mandibulaire pathologique et/ou ostéolyse étendue au plancher sinusal.

Avec les nouvelles données issues de la recherche, de nouvelles classifications de l'OCN ont été récemment proposées.

### **III.2.9 Diagnostic différentiel <sup>125</sup>**

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

### **III.2.10 Prise en charge thérapeutique des patients atteints d'une ONM avérée <sup>105-107,119,126</sup>**

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<sup>119</sup>.

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

### **III.2.10.1 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.



### III.2.10.2 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.

#### III.2.10.2.1 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 résequer 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.



**Figure 35: OCN (BPs = Zometa®):**

*Image 1 = séquestrectomie ; Image 2 = sequestre osseux ; Image 3 = cicatrisation à 5 mois post-opératoire (photos du Dr PHULPIN.B)*



**Figure 36: ONM (Zometa®)**

*Image 1 = avant traitement ; Image 2 = après traitement (Photos du Dr PHULPIN.B)*

### III.2.10.2.2 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 interromptrice mandibulaire.*

### III.2.10.3 Traitements adjuvants <sup>105,119</sup>

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.

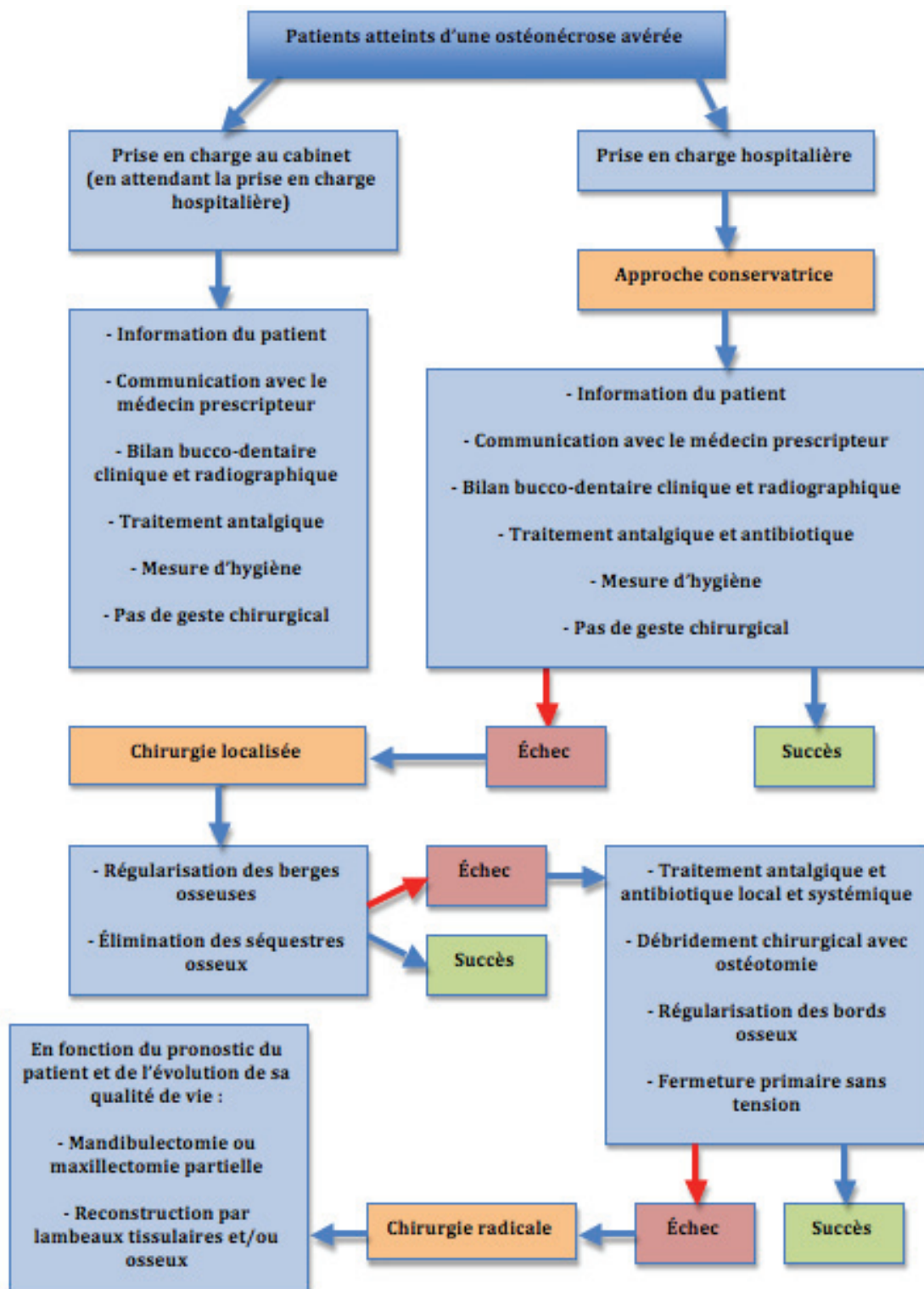


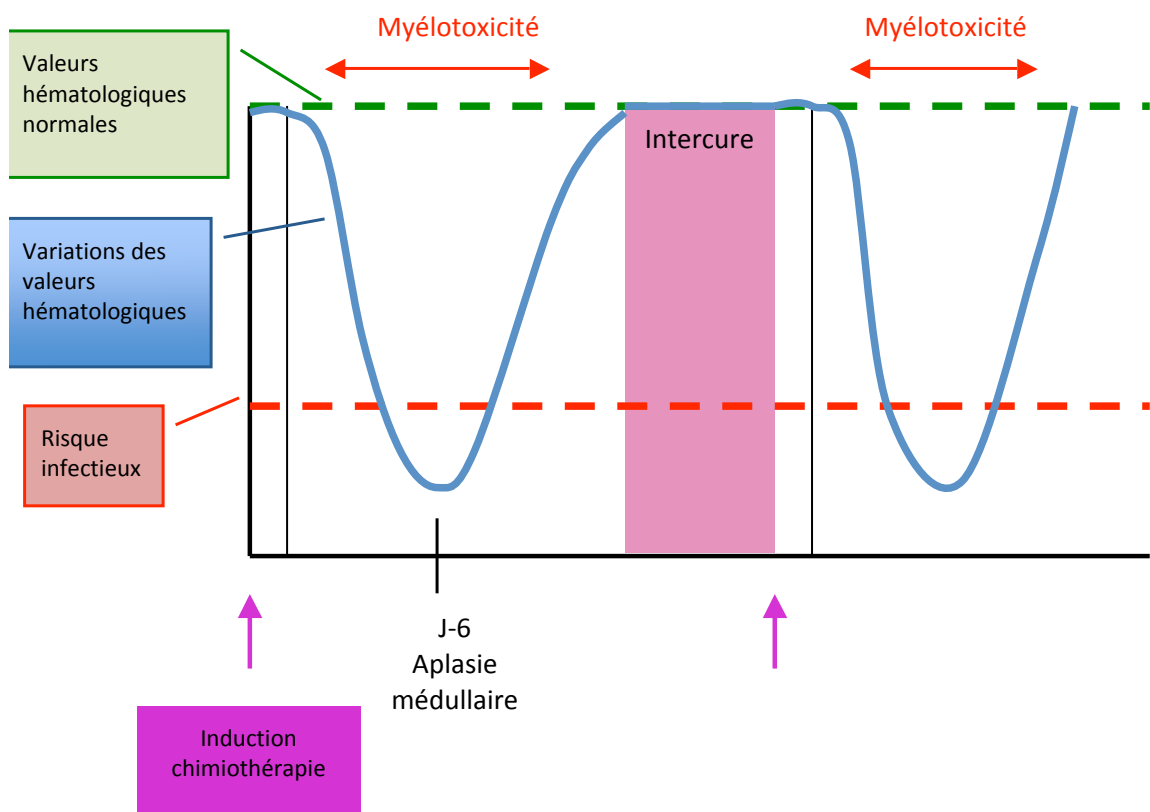
Figure 37: Prise en charge d'un patient atteint d'une ONM avérée <sup>127</sup>

## IV Les conséquences hématologiques : hématotoxicité<sup>90,128</sup>

*La chimiothérapie* endommagent les cellules à renouvellement rapide notamment les cellules souches hématopoïétiques situées au sein de la moelle osseuse : globules rouges, globules blancs et/ou plaquettes. Cela aboutit alors respectivement à une anémie, une leucopénie et une thrombopénie. Lorsque les trois types de cellules sont touchés, on parle de *pancytopénie*.

Au moment de l'induction de la chimiothérapie, les valeurs hématologiques sont normales. Puis, elles vont progressivement s'effondrer jusqu'à l'*aplasie médullaire* (vers le 5<sup>ème</sup> et le 7<sup>ème</sup> jours de chimiothérapie) et rester faibles (pendant environ 14 à 21 jours). Ensuite, elles remontent. En intercure, les valeurs hématologiques sont quasi-normales<sup>129</sup>. Les valeurs données sont indicatives et correspondent à un schéma thérapeutique utilisé en hématologie.

On appelle le « *nadir* », le moment où l'aplasie est la plus profonde.



**Figure 38:** Evolution des valeurs hématologiques au cours d'une chimiothérapie lors d'un protocole d'hématologie

*La radiothérapie* peut également être à l'origine d'une aplasie médullaire, encore appelée myélosuppression, lorsque certains os contenant beaucoup de moelle osseuse sont irradiés (ex : os du bassin).

#### IV.1 Valeurs hématologiques normales <sup>130</sup>

**Tableau 18:** Valeurs normales de l'hémogramme

Valeurs normales de la Numération - Formule Sanguine (NFS)		
<b>Lignée érythrocytaire</b>	Femme	Homme
Globules rouges (GR) ou hématies	4 à 5,3 millions/mm <sup>3</sup>	4,2 à 5,7 millions/mm <sup>3</sup>
Hémoglobine (Hb)	12 à 16 g/100 mL	13 à 18 g/100 mL
Hématocrite	37 à 46 %	40 à 52 %
Volume Globulaire Moyen (VGM)	80 à 95 µ3	
Teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine (TCMH)	28 à 32 pg	
Concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine (CCMH)	32 à 36 %	
<b>Lignée leucocytaire</b>	Femme	Homme
Globules blancs (GB) ou leucocytes	4 000 à 10 000/mm <sup>3</sup>	
✓ Polynucléaires neutrophiles (PNN)	2 500 à 7 500/mm <sup>3</sup>	
✓ Polynucléaires éosinophiles (PNE)	100 à 500/mm <sup>3</sup>	
✓ Polynucléaires basophiles (PNB)	0 à 150 /mm <sup>3</sup>	
✓ Lymphocytes	1 500 à 4 000/mm <sup>3</sup>	
✓ Monocytes	400 à 1 000 /mm <sup>3</sup>	
<b>Lignée plaquettaire</b>	Femme	Homme
Plaquettes ou thrombocytes	150 000 à 400 000 /mm <sup>3</sup>	

## IV.2 Classification des myélotoxicités selon l’OMS

*Tableau 19: Score OMS, évaluation de la sévérité des toxicités hématologiques*

Toxicité hématologique	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Hémoglobine (g/dl)	> 11	9,5 – 10,9	8,0 - 9,4	6,5 – 7,9	< 6,5
Leucocytes (GB)(/mm <sup>3</sup> )	> 4000	3000 – 3900	2000 – 2900	1000 – 1900	< 1000
Neutrophiles (PNN)(/mm <sup>3</sup> )	> 2000	1500 – 1900	1000 – 1400	500 – 900	< 500
Plaquettes (/mm <sup>3</sup> )	> 100 000	75 000 – 99 000	50 000 – 74 000	25 000 – 49 000	< 25 000
Hémorragie	Aucune	Pétéchies	Légère	Importante	Massive
Infection	Aucune	Mineure	Modérée	Majeure	Choc infectieux

## IV.3 Anémie et risque cardio-circulatoire <sup>31</sup>

Les globules rouges, encore appelés hématies permettent le transport de l’oxygène via l’hémoglobine vers les différents tissus de l’organisme.

### ❖ Définition

L’**anémie** correspond à une diminution du nombre de globules rouges et du taux d’hémoglobine.

### ❖ Signes cliniques et risque cardio-circulatoire

Elle est d’installation progressive et apparaît après plusieurs semaines de traitement. L’anémie entraîne une *asthénie* qui se traduit par une *pâleur* cutanéomuqueuse, une *hypotension*, une *tachycardie* et une *dyspnée* d’effort. Elle peut également passer inaperçue.

## ❖ Traitement

En cas d'anémie sévère :

- **Supplémentation en fer** : si carence en Fer selon le bilan martial ;
- **Transfusion de CGR** (Concentrés de Globules Rouges) : sur avis médical, lorsque Hb < 8 g/dl et selon le risque cardiaque ;
- **Erythropoïétine (EPO)** = facteur de croissance de la lignée érythrocytaire: débutée si Hb  $\leq$  10 g/dl.

### IV.4 Leucopénie / Neutropénie et risque infectieux <sup>90</sup>

La **leucopénie** correspond à une diminution du nombre de globules blancs ou leucocytes. Parmi les leucocytes, on retrouve les polynucléaires neutrophiles qui sont plus particulièrement destinés à lutter contre les infections. Leur diminution est appelée **neutropénie** (PNN < 1 700/mm<sup>3</sup>).

Cette immunodépression rend le patient très vulnérable aux infections: bactériennes, fongiques et/ou virales. Dans les cas les plus graves, l'infection peut se propager et provoquer une septicémie.

#### IV.4.1 Infections buccales fongiques <sup>58,131,132</sup>

Le principal germe responsable des infections buccales fongiques est *Candida Albicans*, on parle alors de **candidose**. On assiste, toutefois, à une émergence des espèces non albicans (*C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. krusei*) chez les patients immunodéprimés.

##### IV.4.1.1 Définition

La **candidose** est une mycose superficielle due à des levures, du genre *Candida Albicans*, saprophytes buccaux qui deviennent pathogènes. C'est l'infection orale fongique la plus fréquente, particulièrement pendant les périodes d'immunosuppression sévère et de neutropénie.

##### IV.4.1.2 Clinique <sup>101,132</sup>

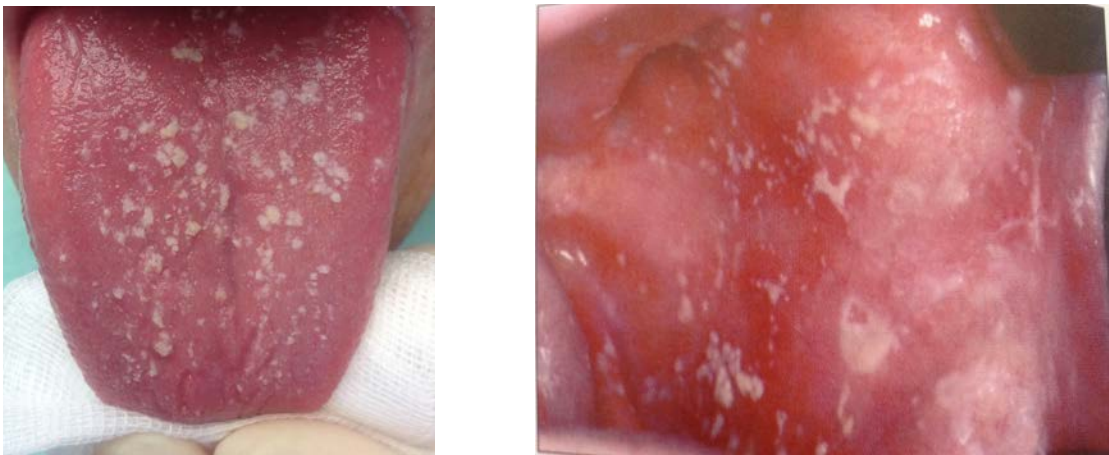
La candidose peut se développer au niveau des muqueuses buccales de la face interne des joues et des lèvres, de la langue, des gencives, du palais, du pharynx ou encore des commissures labiales.



Il existe plusieurs formes de candidose :

❖ La forme **aiguë** correspondant au *muguet*

Elle se traduit par une stomatite érythémateuse : la muqueuse est rouge et desséchée. Puis un enduit blanchâtre apparaît et s'étend en nappes irrégulières et plus ou moins épaisses comparées à des « grumeaux de lait ». Ces lésions blanches n'infiltrent pas la muqueuse sous-jacente et se détachent facilement par raclage, laissant une surface rouge vif sans trace hémorragique.

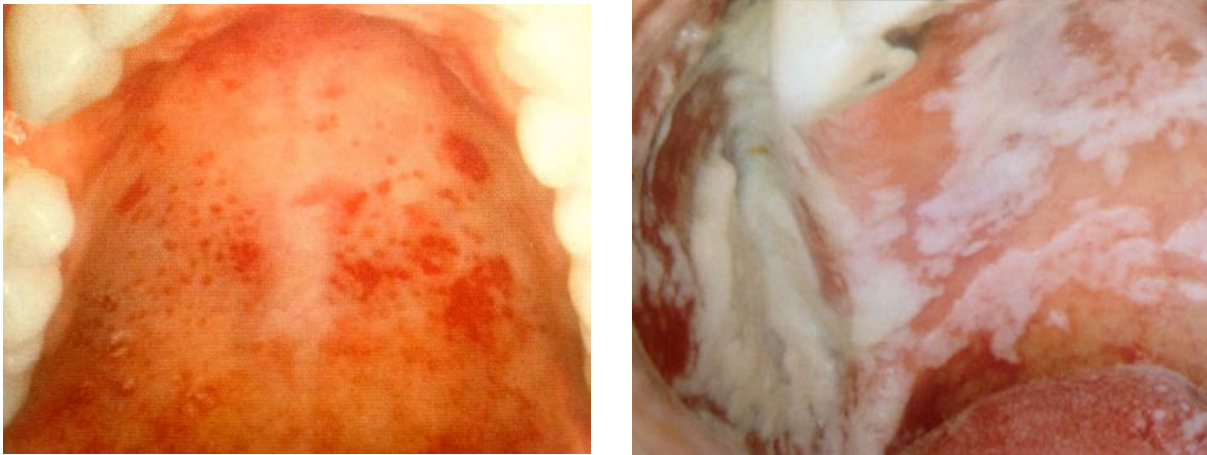


*Figure 39: Candidose aiguë*

*Photo 1 = muguet lingual (photo du Dr PHULPIN.B) ; Photo 2 = muguet jugual*<sup>132</sup>

Parmi les candidoses aiguës, quatre formes particulières peuvent être rencontrées :

- forme érythémateuse = candidose atrophique aiguë
- forme avec éryhème discret ou absent
- forme pseudo-membraneuse vraie
- formes partielles, parfois seulement érythémateuses, comme la glossite dépapillante.



**Figure 40:** *Candidose aiguë*

*Photo 1 = forme érythémateuse ; Photo 2 = forme pseudo-membraneuse* <sup>132</sup>

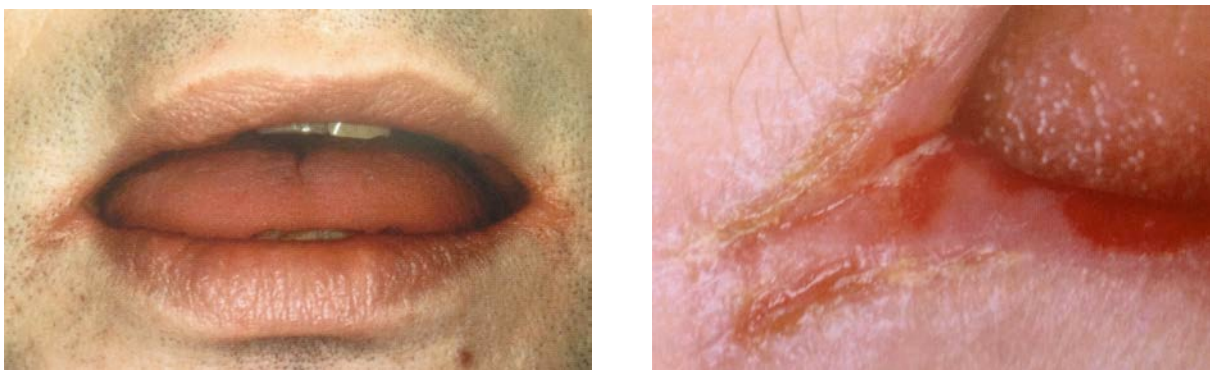
❖ La forme **chronique diffuse** (*muguet chronique*)

C'est la forme aiguë du muguet qui est passée à la chronicité. L'extension et l'aspect des lésions rappellent le muguet, mais les lésions blanchâtres sont très adhérentes et ne peuvent être enlevées par raclage et l'érythème est habituellement moins vif.

❖ La forme **chronique en foyers**

- La *perlèche candidosique*

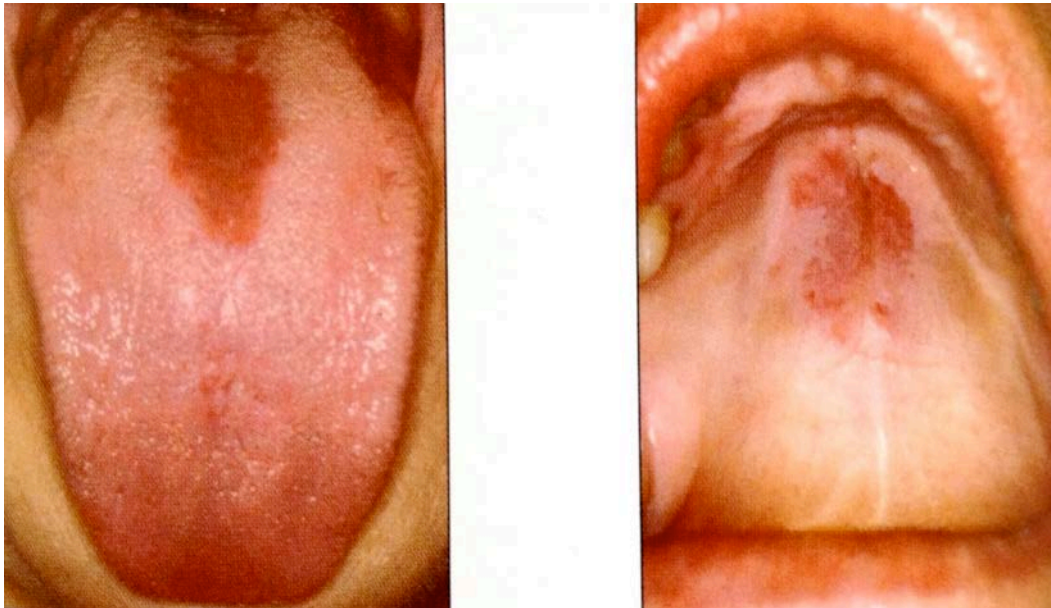
La chéilite angulaire ou perlèche, uni ou bilatérale, se présente sous la forme de fissurations érythémateuses suintantes à cheval sur les téguments externes et internes de la commissure labiale. Elle est souvent associée à une sécheresse buccale, une limitation de l'ouverture buccale et elle est entretenue par un tic de léchage.



**Figure 41:** *Candidose chronique en foyers*

*Photo 1 = Perlèche candidosique discrète ; Photo 2 = Perlèche candidosique fissurée* <sup>132</sup>

- La *glossite losangique médiane* et/ou l'*ouranite candidosique*



**Figure 42: Candidose chronique en foyers** <sup>132</sup>

*Photo 1 = Glossite losangique médiane, de type érythémateux et "atrophique"*

*Photo 2 = Ouranite médiane candidosique*

La forme aiguë pseudomembraneuse représente environ deux tiers des candidoses symptomatiques. La symptomatologie associe sensations de brûlures, douleurs, dysgueusies (goût métallique, sensation de cuisson) et gênes masticatoires.

#### **IV.4.1.3 Traitement** <sup>101,133,134</sup>

##### ➤ **Préventif**

Une candidose orale réfractaire au traitement peut progresser, se disséminer et avoir des conséquences létales. Le développement de candidoses systémiques est une complication grave représentant un tiers des décès chez les patients immunodéprimés. Afin de réduire la morbidité et la mortalité chez ces patients, des anti-fongiques peuvent être administrés en prévention.

➤ **Curatif**

✓ Lors de lésions buccales débutantes ou peu avancées, on préconise en première intention un *anti-fongique local*:

- Miconazole : Daktarin® en gel buccal (2 cuillères-mesure, 4 fois/jour) ou Loramyc® en comprimé gingival muco-adhésif (1 comprimé de 50 mg, 1 fois/jour)
- Nystatine (Mycostatine®) : en comprimés (8 à 12 comprimés /jour à sucer) ou en suspension buvable (badigeonnage local 4 à 6 fois/jour);

En cas de contre-indication:

- Amphotéricine B (Fungizone®) : en suspension buvable (3 à 4 cuillères à café / jour en bain de bouche) ou en gélules (6 à 8 gélules / jour à sucer)

A réaliser à distance des repas, 3 à 4 fois par jour, pendant 7 à 20 jours. Les produits doivent rester au contact de la muqueuse buccale au moins 3 minutes. L'ingestion de la solution anti-fongique permet de traiter les éventuels foyers digestifs associés.

✓ Lors de lésions sévères et résistantes ou lors d'une propagation de l'infection, un *traitement systémique* est indiqué :

- Fluconazole (Triflucan®) en première intention : 50 à 200 mg/jour (selon la gravité) pendant 7 à 14 jours.

En cas d'échec :

- Itraconazole (Sporanox®): 200 mg/jour répartis en deux prises, pendant 2 à 3 semaines
- Voriconazole (Vfend®), Posaconazole (Noxafil®) ou Caspofungine (Cancidas®)
- Amphotéricine B (Fungizone®)

➤ **Règles hygiéniques**

Par ailleurs, il est impératif que le patient conserve une hygiène scrupuleuse : brossage des dents et de la langue après chaque repas afin de diminuer la charge fongique. La prothèse dentaire amovible doit être brossée et désinfectée chaque jour dans une solution de chlorhexidine et laissée au sec durant la nuit. La réalisation, au minimum une fois par jour, d'un rinçage buccal avec un produit alcalin comme une demi-cuillère de bicarbonate de soude diluée dans un demi-verre d'eau permet de diminuer le risque de récurrence.

**N.B.** : s'il y a lieu d'utiliser la chlorhexidine, il faut souligner que la *nystatine* et la *chlorhexidine* ne devraient pas être utilisées simultanément parce que la chlorhexidine se lie à la nystatine, ce qui entraîne l'inefficacité de l'une et de l'autre. Qui plus est, il faudrait utiliser la chlorhexidine au moins 30 minutes avant ou après tout autre agent topique auquel elle peut se lier<sup>135</sup>.

#### IV.4.2 Infections buccales virales<sup>58,132</sup>

Le virus le plus incriminé dans les manifestations buccales est l'**Herpes Simplex Virus (HSV-1)** appartenant à la famille des *herpesviridae*. L'Herpès peut se présenter comme une primo-infection ou plus fréquemment comme la réactivation d'un virus latent pendant les périodes d'immuno-suppression et de chimiothérapie intensive.

##### IV.4.2.1 Clinique<sup>101,132</sup>

Les lésions peuvent apparaître n'importe où dans la cavité buccale (gencive, langue, joue, voile du palais), mais le plus souvent, elles se manifestent en exo-buccal au niveau de la lèvre inférieure (« bouton de fièvre »).

Des signes prodromiques précèdent l'apparition de la lésion herpétique : picotements, prurit, sensations de brûlure voire douleurs.

Sur une macule érythémateuse apparaissent de petites vésicules à contenu clair et translucide, groupées « en bouquet », éclatant rapidement pour laisser place à de multiples ulcérations sur une base érythémateuse, formant ensuite des croûtes jaunâtres ou brunâtres.



**Figure 43:** Herpes de la commissure labiale: aspect des vésicules "en bouquet"<sup>136</sup>

#### IV.4.2.2 Traitement<sup>101,132</sup>

- **Prophylactique** : en cas d'hépes récurrent ou récidivant et chez les patients immunodéprimés:
  - Aciclovir (Zovirax®): 400 mg, 2 fois/jour
  - Valaciclovir (Zelitrex®) ou famciclovir (Oravir®): médicaments de substitution avec une meilleure biodisponibilité : 1 comprimé de 500 mg / jour.
  
- **Curatif**
  - Aciclovir (Zovirax®) : 1 comprimé de 200 mg, 5 fois/jour, pendant 5 à 10 jours ou en intraveineux dans les cas sévères ;
  - Valaciclovir (Zelitrex®) : 2 comprimés par jour pendant 5 à 10 jours ;
  - Foscarnet (Foscavir®) (en IV) ou cidofovir, en cas de résistance à l'aciclovir
  
- **Symptomatique**
  - antiseptiques non agressifs
  - anesthésiques de contact

#### IV.4.3 Infections buccales bactériennes

Les germes mis en cause lors de ces infections sont variés : bactéries à Gram négatif comme le *Pseudomonas* et/ou à Gram positif tels que le *Staphylocoque* et le *Streptocoque*.

Les infections de la muqueuse buccale peuvent aboutir à une bactériémie et être impliquées dans des fièvres d'origine inconnue chez les patients cancéreux immunodéprimés.

#### ❖ Formes cliniques

Les infections bactériennes peuvent se manifester par de nombreux tableaux cliniques, en fonction des tissus concernés et de la bactérie mise en cause. Les manifestations les plus souvent rencontrées sont :

- ✓ des ulcérations de la muqueuse qui peuvent être nécrotiques, creusantes et multiples ;
- ✓ des abcès dentaires uniques ou multiples ;
- ✓ des cellulites regroupant les infections dentaires et péri-dentaires ;
- ✓ des gingivites ulcéro-nécrotiques neutropéniques (GUN) ;
- ✓ des parodontites ulcéro-nécrotiques (PUN) affectant, pour sa part, les tissus parodontaux



(perte d'attache, destruction osseuse) ;

- ✓ des infections parodontales ;
- ✓ des ostéites localisées ou diffuses ;
- ✓ des thrombophlébites crânio-faciales.



*Figure 44: Parodontite ulcéro-nécrotique PUN<sup>137</sup>*

#### ❖ **Traitement**

En fonction des germes responsables, du type et de la gravité de l'infection :

- Antiseptiques locaux
- Antibiotiques systémiques.

#### **IV.4.4 Neutropénie fébrile / Septicémie**

La neutropénie fébrile peut survenir en cas de neutropénie profonde et prolongée et représente un risque important de septicémie.

Si le patient présente les symptômes suivants : frissons, fièvre ou hyperthermie (température > 38.5°C), ou parfois même une hypothermie (température < 36°C), il doit impérativement consulter son médecin traitant ou se rendre à l'hôpital, en urgence.

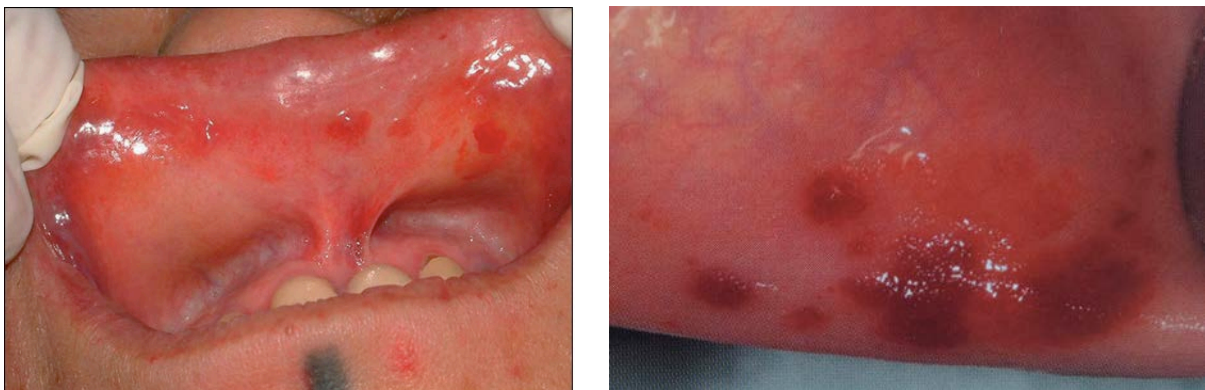
## IV.5 Thrombopénie et risque hémorragique<sup>90</sup>

### ❖ Définition

La **thrombopénie** correspond à une diminution du nombre de plaquettes favorisant le risque hémorragique.

### ❖ Manifestations buccales et risque hémorragique

- Pétéchies
- Purpura buccal
- Gingivorragies traumatiques ou spontanées



*Figure 45: Manifestations buccales d'une thrombopénie*

*Photo 1 = Pétéchies sur la muqueuse labiale supérieure<sup>138</sup> ;*

*Photo 2 = Purpura sur la face interne de la lèvre inférieure<sup>38</sup>*



*Figure 46: Gingivorragies dues à une thrombopénie<sup>38</sup>*



### ❖ Traitement

Transfusion de plaquettes : si plaquettes  $< 20\ 000/\text{mm}^3$  et en cas d'hémorragies spontanées (attention aux cas particuliers de problèmes cérébraux : on transfuse alors à partir de  $50\ 000/\text{mm}^3$ )

La plupart des hémorragies buccales sont contrôlées localement par compression directe à l'aide de compresses de gaze. Des agents hémostatiques topiques (thrombine, agents de collagène..), l'acide tranexamique (Exacyl®), ou encore des vasoconstricteurs topiques (adrénaline ou glace) peuvent être utilisés seuls ou en association. Lors d'hémorragies plus importantes, un pansement parodontal ou une gouttière garnie de thrombase est placé dans le secteur incriminé.



*Figure 47: Mise en place d'une gouttière compressive chez un patient à risque hémorragique*

## **TROISIEME PARTIE**

### **PRISE EN CHARGE ODONTOLOGIQUE DES PATIENTS TRAITES POUR CANCER ET PRECAUTIONS À PRENDRE**

Une mise en état bucco-dentaire est primordiale avant tout traitement anti-cancéreux. Des mesures préventives permettent de limiter autant que possible les effets secondaires de ces traitements. Un suivi pendant et après traitement est nécessaire afin de prendre en charge et de traiter les complications induites.

L'existence d'un service d'odontologie au sein d'un établissement hospitalier permet un gain de temps considérable et une prise en charge optimale du patient puisque cela facilite la simultanéité des consultations, la communication entre professionnels de santé grâce aux fiches de liaison (cf : *Figure 49* page 154) et à la RCP, ainsi que l'accès aux données médicales du patient grâce à un système informatique commun.

Mais la prise en charge de ces patients dans un cabinet dentaire libéral de ville est tout à fait possible à condition que le praticien respecte scrupuleusement la conduite à tenir et les précautions particulières à prendre lorsqu'elles s'imposent.

Cinq catégories de patients sous traitements anti-cancéreux peuvent être rencontrés en pratique quotidienne :

- les patients traités par *radiothérapie cervico-faciale* à risque d'*ORN*
- les patients traités par *chimiothérapie* à *risque infectieux et hémorragique*
- les patients traités par *hormonothérapie*
- les patients traités par *bisphosphonates* ou *autre anti-résorbeur osseux* (Denosumab/Xgeva®, Prolia®) à risque d'*OCN*
- et enfin, les patients traités par *thérapies ciblées* à *risque infectieux, hémorragique* et d'*OCN* (Bevacizumab / Avastin® ; Sunitinib / Sutent®).

## **I La prise en charge odontologique des patients traités par radiothérapie cervico-faciale**

### **I.1 Radiothérapie externe cervico-faciale**

Le principal risque que peut rencontrer le chirurgien-dentiste lors de la prise en charge d'un patient irradié au niveau de la sphère cervico-faciale est le **risque d'ostéoradionécrose**. Pour minimiser ce risque, il est primordial que le patient soit pris en charge avant la mise en place de la radiothérapie.

## **I.1.1 Prise en charge du patient AVANT une radiothérapie cervico-faciale**

2,102,135,139-141

La mise en œuvre de la radiothérapie doit être impérativement précédée d'un bilan bucco-dentaire suivi d'une mise en état bucco-dentaire avec l'élimination des foyers infectieux avérés ou potentiels. L'objectif étant de réduire les risques de complications post-thérapeutiques, en apportant au patient un état de santé bucco-dentaire optimal, de façon à ce qu'aucun soin invasif ne soit nécessaire dans les suites de l'irradiation.

### **I.1.1.1 Bilan bucco-dentaire pré-radiothérapie <sup>141</sup>**

La réalisation d'un bilan bucco-dentaire complet est un préalable indispensable à la mise en route du traitement par radiothérapie.

Après avoir rempli la fiche médicale du patient dans le dossier, le praticien procède à un examen clinique et interprète les clichés radiographiques du patient. L'ensemble de ces données va permettre l'élaboration d'un plan de traitement adéquat.

#### **❖ Interrogatoire médical et anamnèse**

- Praticiens traitants :
  - médecin / dentiste traitant
  - oncologue
  - chirurgien
  - radiothérapeute
- Informations concernant le patient :
  - antécédents médicaux, chirurgicaux et dentaires
  - allergies / pathologies et médications en cours
  - doléances (douleurs, gênes...)
- Informations concernant le cancer et les traitements envisagés :
  - localisation tumorale et stade TNM
  - traitement curatif ou palliatif ?
  - protocole de la radiothérapie : champs et doses d'irradiation
  - date de mise en route de la radiothérapie
  - traitements associés : chirurgie, chimiothérapie...

## ❖ Examen clinique

- **Exo-buccal** : visualisation des téguments, palpation des chaînes ganglionnaires à la recherche d'adénopathies, et examen des ATM.
- **Endo-buccal** réalisé sous bon éclairage, à l'aide d'un miroir, d'une sonde droite, d'une sonde en crochet et d'une sonde parodontale :

### ➤ des muqueuses de la cavité buccale

### ➤ de la denture, précisant :

- l'état dentaire général
- le nombre, la valeur intrinsèque et extrinsèque des dents restantes
- la présence de caries, l'existence de pertes de substance coronaire
- l'existence et la qualité des restaurations coronaires
- l'existence de fêlures ou de fractures
- la présence de dents en désinclusion
- les mobilités dentaires suivant l'indice de Mülheman
  - 0 : ankylose
  - 1 : mobilité physiologique perceptible entre deux doigts
  - 2 : mobilité transversale visible à l'œil nu inférieure à 1 mm
  - 3 : mobilité transversale supérieure à 1 mm
  - 4 : mobilité axiale et transversale
- la vitalité pulpaire (tests électriques ou thermiques)
- la présence de douleurs à la palpation ou à la percussion

### ➤ du parodonte objectivant :

- la quantité de plaque / tartre dentaire
- l'inflammation gingivale
- la profondeur de poche et la perte d'attache
- le saignement au sondage
- une éventuelle suppuration
- les atteintes de furcations suivant la classification de Lindhe
  - Classe I : lyse osseuse horizontale ne dépassant pas 1/3 de la largeur de la dent
  - Classe II : lyse osseuse horizontale dépassant 1/3 de la largeur de la dent mais non transfixante
  - Classe III : lyse osseuse de « part en part » de la dent

### ❖ **Examen radiologique**

- Panoramique dentaire (OPT) de façon systématique
- Radiographies rétro-alvéolaires, Cone beam, Scanner : en complément, si nécessaire.

### ❖ **Information et conseils aux patients** (cf : *Figure 48* page 153)

Le patient doit être informé sur le risque d'ORN et les potentiels effets indésirables de la radiothérapie au niveau de la cavité buccale (mucite, xérostomie, dysgueusie, caries post-radiques, candidose, trismus) et donc sur l'importance d'une hygiène bucco-dentaire stricte et de la fluoroprophylaxie.

#### ➤ **Hygiène et diététique**

Le patient est averti de l'importance ainsi que du risque de la conservation des dents et du rôle essentiel qu'aura l'hygiène bucco-dentaire dans l'élimination de la plaque dentaire. Un enseignement à l'hygiène orale (EHO), des conseils diététiques, une motivation du patient, ainsi que l'instauration de visites de contrôle (minimum 2 fois par an) sont primordiaux.

#### ➤ **Port des prothèses amovibles**

Il faut expliquer au patient que les irritations de la muqueuse (érythèmes) et les ulcérations traumatiques peuvent être le point de départ d'un processus ostéonécrotique, et ce dès le début de la radiothérapie.

Il leur est donc conseillé :

- de supprimer le port de leurs prothèses à la moindre modification de leur muqueuse buccale et de venir consulter ;
- de porter leurs prothèses avec parcimonie ;
- et de les nettoyer quotidiennement.

- **Fluoroprophylaxie** à l'aide de gel fluoré 20 000 ppm (Fluocaril® Bi-Fluoré 2 000) : il est expliqué au patient que l'application quotidienne de gel fluoré sur les dents à l'aide de gouttières porte-gel permet la conservation des dents car elle réduit les caries post-radicales et donc prévient de l'ORN. Elles doivent être portées **tous les jours pendant 5 minutes** après le brossage, de préférence le soir, et **ce la vie durant**.

## CONSEILS D'HYGIENE BUCCO - DENTAIRE ET UTILISATION DES GOUTTIERES

### PORTEUSES DE GEL FLUORE.

Vous allez débiter un traitement radiothérapique qui va entraîner une sécheresse buccale et une acidification de la salive, source de caries dentaires multiples avec leurs conséquences douloureuses et infectieuses.

Cette évolution peut être évitée par une hygiène bucco - dentaire rigoureuse et une application quotidienne de gel fluoré.

#### 1 - Hygiène bucco - dentaire

- Brossez - vous les dents minutieusement après chaque repas  
Ce brossage doit se faire avec une brosse à dents souple, en utilisant de préférence un dentifrice fluoré.

- Bains de bouche fréquents, soit avec un produit de prescription médicale, soit avec un bain de bouche alcalin.

#### 2 - Utilisation du gel fluoré

Les applications doivent être pratiquées chaque jour, matin ou soir, de préférence associées à un acte systématique (rasage - maquillage).

#### UTILISATION

- Faire un brossage soigneux des dents,
- Placer une quantité suffisante de gel dans les gouttières,
- Mettre les gouttières en bouche en s'assurant que les dents soient bien recouvertes de gel,
- Se rincer légèrement la bouche pour éliminer le gel en excès,
- Laisser les gouttières en place cinq minutes,
- Enlever les gouttières et se rincer légèrement la bouche,
- Rincer les gouttières à l'eau froide.

Ces applications sont à faire, non seulement pendant la durée des rayons, mais devront être **CONTINUÉES INDÉFINIMENT** (ce n'est qu'à ces conditions que vos dents resteront en parfait état).

**Figure 48:** Document remis au patient lors de la livraison des gouttières de fluoroprophylaxie (exemplaire de l'ICL).





### **I.1.1.2 Plan de traitement**

L' « édentation systématique et définitive » a été la règle jusqu'aux années 1970. L'instauration de la fluoro prophylaxie permet désormais d'avoir une attitude conservatrice et ce en fonction des indications qui seront décrites ci dessous. Ceci a un impact fonctionnel et esthétique mais aussi psychologique pour le patient.

#### **I.1.1.2.1 Indications d'avulsions ou de conservations dentaires avant radiothérapie**

Il demeure important de signaler avant tout l'*absence de véritable consensus* concernant le choix des dents à avulser chez un patient devant subir une radiothérapie. Cette décision d'avulsion doit toujours être prise après avoir pris connaissance des champs d'irradiation et des doses délivrées ainsi qu'après avoir évalué le rapport bénéfice/risque de cet acte.

Le choix de conserver des dents est influencé par:

- ✓ le pronostic (curatif ou palliatif) et l'espérance de vie du patient ;
  - ✓ l'âge et les pathologies associées du patient ;
  - ✓ la topographie des champs d'irradiation et les doses délivrées donc les risques attendus d'ORN en fonction de l'état bucco-dentaire ;
  - ✓ l'observance du patient.
- **Avulsions à minima** en cas de :
    - cancer de mauvais pronostic (métastases et/ou état général altéré) et patient en palliatif court;
    - urgence de l'instauration du traitement anti-tumoral n'accordant pas un délai de cicatrisation satisfaisant.
  - **Seront extraites les dents incluses dans les champs d'irradiation** et présentant :
    - un pronostic incertain : caries volumineuses, dents délabrées non restaurables, non fonctionnelles et non utilisables prothétiquement ;
    - dents à l'état de racine ;
    - des nécroses pulpaire ;
    - des lésions péri-apicales ;

- un mauvais état parodontal : dents mobiles (> à 1), poches parodontales ( $\geq$  à 5 mm), atteintes de furcations (classe II et plus) ;
- des malpositions favorisant la rétention de plaque et de tartre dentaire et pouvant engendrer des ulcérations douloureuses de la muqueuse (langue, joue, lèvre...) ;
- dents en désinclusion, c'est à dire que le sac péri-coronaire de la dent est en communication avec le milieu buccal. Ces dents ont un risque très important de se carier et de s'infecter par la suite ;
- dents incluses symptomatiques ou lorsque l'avulsion d'une dent voisine risque de provoquer l'éruption de la dent incluse.

*NB : il est préférable de laisser en place les dents incluses asymptomatiques et situées en position basse. En effet, l'avulsion risque de causer un délabrement osseux important, une alvéolite, une cicatrisation retardée pouvant entraîner un report de la radiothérapie ou même une ORN précoce dans le cas où la radiothérapie aurait débutée sur un os mal cicatrisé.*

- **Seront systématiquement déposés :**

- tous les dispositifs orthodontiques ;
- les implants situés dans les champs d'irradiation présentant une ostéolyse radiologique importante et des mobilités

*NB : les implants parfaitement ostéointégrés sont laissés en place.*

- Une **attitude plus ou moins conservatrice** est adoptée en fonction :

- de l'état bucco-dentaire
- de l'hygiène buccal
- de la motivation du patient et de sa capacité à suivre une prophylaxie fluorée.

➤ On est volontier plus conservateur lorsque le patient possède un bon état bucco-dentaire, une hygiène buccale satisfaisante et qu'il est compliant et s'engage à tout faire pour conserver ses dents.

➤ Au contraire, on est plus interventionniste en cas d'état bucco-dentaire délabré et de mauvaise hygiène. On est également moins conservateur lorsque le patient ne montre aucune motivation et aucune coopération pour préserver ses dents ou lorsque

le suivi dans le contrôle de la prophylaxie anti-cariéuse semble difficile et compromis.

*Seules les dents jugées saines ou correctement traitées au préalable peuvent être conservées.*

#### **I.1.1.2.2 Cas particulier des édentés totaux**

Chez les patients édentés totaux cliniquement, il faut contrôler sur une radiographie panoramique l'absence de racines, de dents incluses ou de kystes. Les racines résiduelles sont avulsées, les dents incluses asymptomatiques sont laissées en place.

*Dans tous les cas, les différents traitements doivent être expliqués au patient et son consentement éclairé doit être recueilli.*

#### **I.1.1.3 Mise en état bucco-dentaire avant radiothérapie**

Les différents soins dentaires nécessaires doivent être réalisés au plus tôt avant le début de la radiothérapie.

##### **I.1.1.3.1 Précautions générales**

La présence de pathologies et/ou de complications associées (diabète, insuffisance rénale, problèmes cardio-vasculaires, etc.) nécessite de prendre, en plus, les précautions qui sont spécifiques à ces pathologies et/ou à ces complications.

##### **I.1.1.3.2 Précautions vis-à-vis de l'anesthésie**

Les produits anesthésiques employés, associés ou non à des vasoconstricteurs et les techniques locales ou loco-régionales sont classiques. On *évite*, cependant, les *anesthésies intra-septales* qui provoquent parfois des petites nécroses.

##### **I.1.1.3.3 Précautions lors des avulsions dentaires**

#### **❖ Délai à respecter entre la fin des avulsions et le début de l'irradiation**

Les avulsions dentaires doivent être réalisées le plus tôt possible afin de laisser un laps de temps entre celles-ci et le début de la radiothérapie, le plus long possible mais ce délai ne doit tout de même pas retarder inconsidérément l'irradiation. Les délais sont à moduler

en fonction du geste chirurgical (avulsion simple = 14 jours ou dent incluse = 21 jours) et de la dose d'irradiation délivrée: plus le geste est traumatisant, plus la cicatrisation sera longue et plus la dose délivrée sera importante, plus le risque d'ORN sera élevé. Dans ces deux derniers cas, le délai de cicatrisation doit être majoré.

Dans tous les cas, il faut impérativement respecter un **délai minimum de cicatrisation de 15 jours – 3 semaines**. Il est bien entendu indispensable de contrôler cliniquement la **cicatrisation muqueuse**: tout site chirurgical doit être cicatrisé de façon appropriée avant de débiter la radiothérapie.

Si la cicatrisation semble insuffisante, un report de la radiothérapie en concertation avec le radiothérapeute est souhaitable, dans la mesure du possible.

❖ **Les avulsions doivent être réalisées de façon la plus rigoureuse et la plus atraumatique possible.**

L'objectif étant de permettre une cicatrisation satisfaisante, la plus rapide possible et un remodelage osseux qui réduit les risques d'ORN. Elles doivent également tenir compte des futures prothèses amovibles que recevront ces patients.

#### **I.1.1.3.4 Précautions vis-à-vis des prothèses amovibles transitoires**

- Si le patient possède déjà une prothèse amovible, il est possible de remplacer, immédiatement, sur la prothèse existante, la ou les dents avulsées par des adjonctions et un rebasage souple.
- Si le patient ne possède pas de prothèse amovible et que plusieurs dents ont été avulsées, on peut confectionner une prothèse amovible transitoire.

Quelque soit le cas, il est important de veiller à ce que les appuis de cette prothèse **ne traumatisent pas les muqueuses gingivales**.

### **I.1.1.3.5 Précautions lors des soins conservateurs**

#### **I.1.1.3.5.1 Soins restaurateurs**

Si le délai avant la radiothérapie est trop court, des *restaurations temporaires* peuvent être réalisées à l'aide de *CVI*.

Les *obturations* réalisées, qu'elles soient temporaires ou définitives, doivent être parfaitement *ajustées, non débordantes* et soigneusement *polies*. Le *dégagement des embrasures* doit permettre la prophylaxie interdentaire et les *points de contact* doivent être particulièrement *précis*. Les obturations préexistantes présentant des points de contact insuffisants, ou des débordements irritants doivent être refaites sous digue.

Les *coiffages directs voire indirects* des dents situées dans les futurs champs d'irradiation sont *proscrits* afin d'éviter le risque de pulpite ou de nécrose après irradiation.

#### **I.1.1.3.5.2 Soins endodontiques**

Les *pulpectomies* doivent être *réalisées de préférence avant le début de la radiothérapie*. En effet, en cas d'échec du traitement endodontique (perforation, insuffisance de traitement, fracture instrumentale, infection apicale), l'avulsion de la dent s'avère nécessaire mais doit respecter le délai de cicatrisation. C'est pourquoi les traitements endodontiques des dents situées dans les futurs champs d'irradiation sont très rarement réalisés en pratique, compte tenu des possibles aléas de ce type de traitement et du délai entre la consultation et la radiothérapie qui est souvent très court.

En règle générale, les *reprises de traitement endodontique* des dents situées dans les futurs champs d'irradiation, sans lésions péri-apicales, asymptomatiques et silencieuses depuis de nombreuses années, sont *déconseillées*.

Le traitement endodontique de la dent doit être réalisé de façon la plus *aseptique* qui soit, à savoir en *une séance, sous digue et irrigation abondante* à l'hypochlorite de sodium, avec *obturation étanche* à la Gutta-Percha et ciment ZnO-eugénol suivie d'une *reconstitution prothétique* fixée de préférence.

#### **I.1.1.3.6 Précautions vis-à-vis des soins parodontaux**

Avant irradiation, seuls des détartrages, des surfaçages et certaines gingivectomies sont acceptables. La *chirurgie parodontale est contre-indiquée* car le délai de cicatrisation disponible avant le début de l'irradiation est souvent insuffisant.

### I.1.1.4 Conduites à tenir avant radiothérapie sous forme d'arbres décisionnels

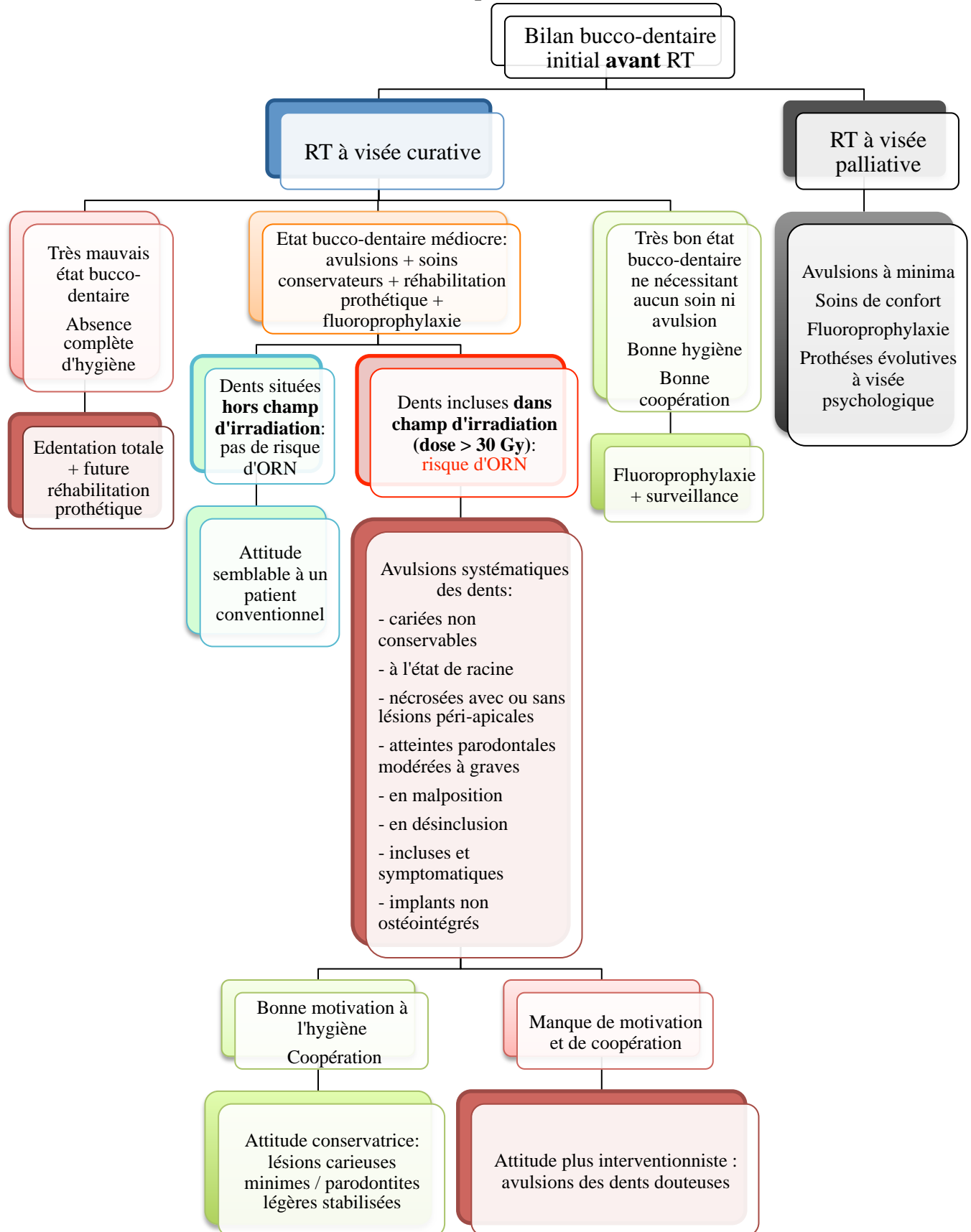
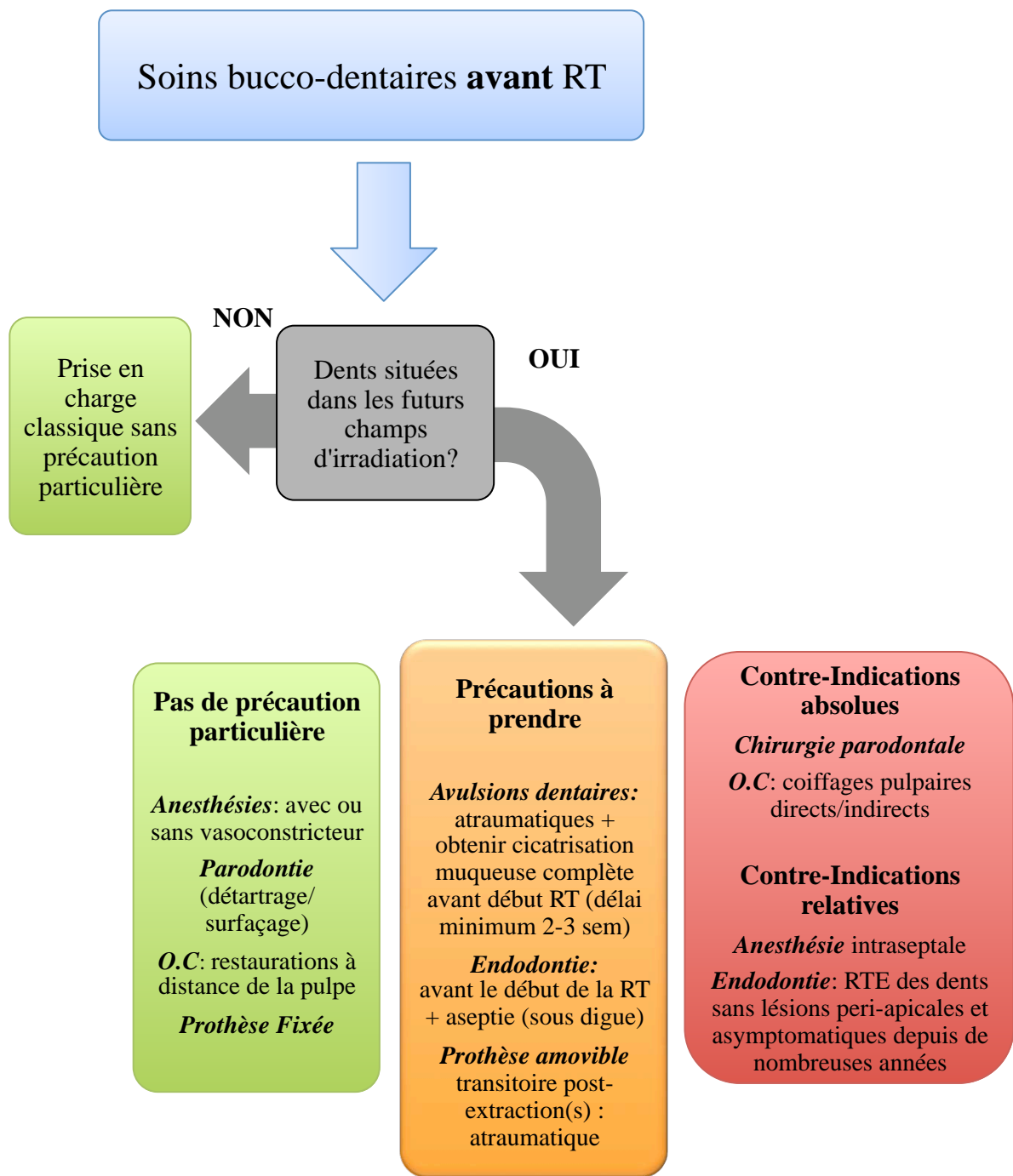


Figure 50: Situation bucco-dentaire avant radiothérapie (RT) et décisions thérapeutiques



O.C : odontologie conservatrice  
 RT : radiothérapie  
 RTE : reprise de traitement endodontique

**Figure 51:** Soins bucco-dentaires avant radiothérapie et précautions à prendre



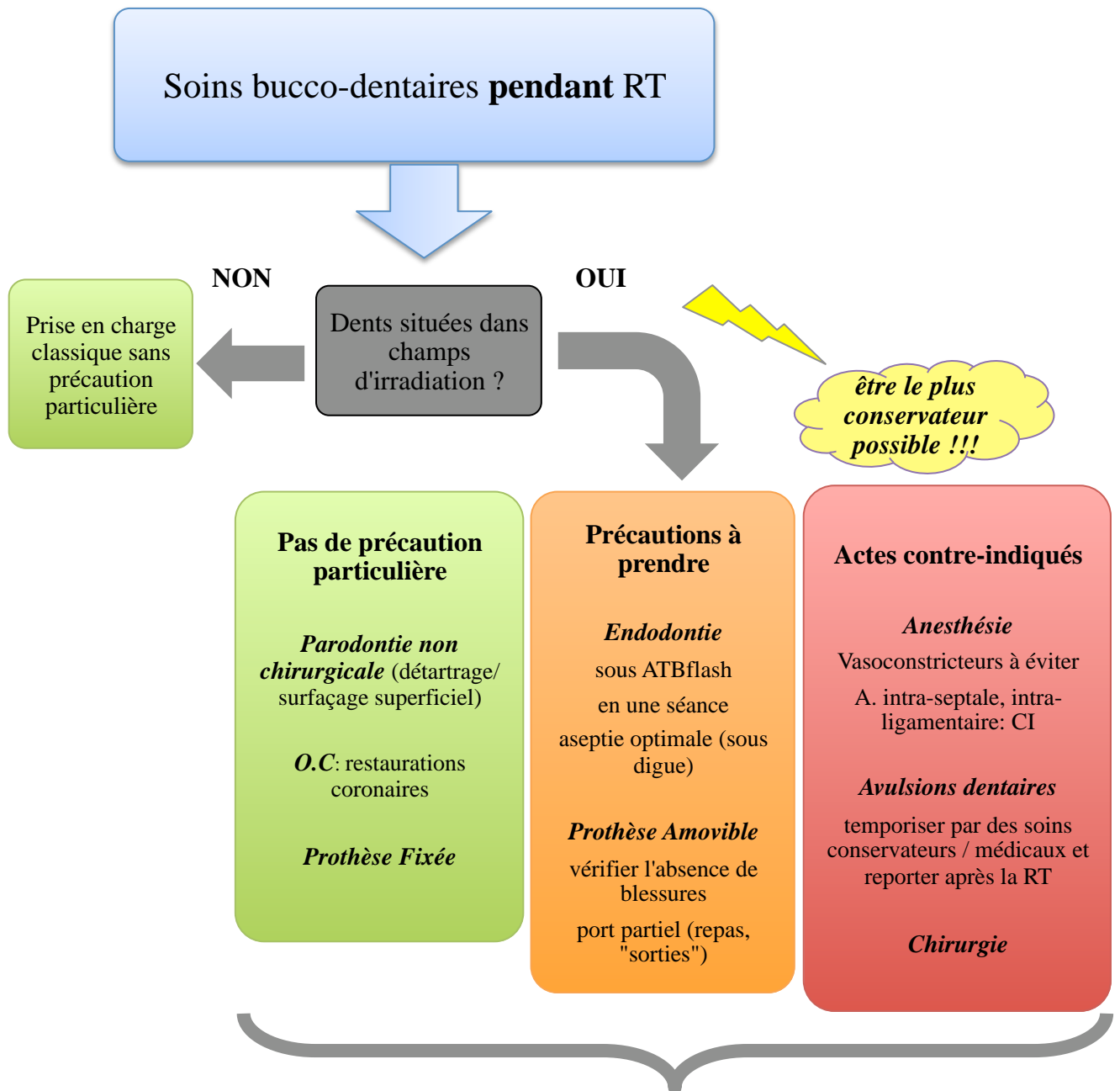
### **I.1.2 Prise en charge du patient PENDANT une radiothérapie cervico-faciale** 2,102,135

Il est impératif et indispensable de suivre les patients en cours de radiothérapie afin :

- d'observer l'**évolution de l'état bucco-dentaire**, d'évaluer la motivation, de renouveler les conseils d'hygiène et de fluoration, et d'effectuer les soins dentaires nécessaires.
- de **prendre en charge les effets secondaires précoces**, qui peuvent apparaître dès les premières séances de radiothérapie.

L'odontologiste peut également être consulté en urgence par un patient en cours de radiothérapie cervico-faciale pour une infection aiguë si aucun bilan bucco-dentaire initial n'a été effectué au préalable. *En cas d'urgence*, le traitement sera alors discuté avec le radiothérapeute et, dans tous les cas, il devra *être le plus conservateur possible*.

D'une façon générale, *aucun acte chirurgical n'est souhaitable pendant la radiothérapie*. Si des avulsions s'imposent, le chirurgien-dentiste pourra les effectuer si elles intéressent des dents situées hors champs d'irradiation. Par contre, si les dents en cause sont dans les champs d'irradiation, il se limitera alors à des soins conservateurs, en traitant l'urgence et les avulsions seront réalisées une fois la radiothérapie terminée. Le praticien doit également veiller à ne pas modifier la position du centrage.



ATB : antibiotique  
 CI : contre-indication  
 O.C : odontologie conservatrice  
 RT : radiothérapie

**Figure 52:** Soins bucco-dentaires pendant radiothérapie et précautions à prendre

### **I.1.3 Prise en charge du patient APRES une radiothérapie cervico-faciale**

102,141,142

A la suite de ses traitements anti-cancéreux, le patient irradié est psychologiquement et physiquement très fragilisé. Au niveau bucco-dentaire, il présente un risque carieux accru et un risque de nécrose osseuse. C'est pourquoi, il est primordial de *surveiller* et *prendre en charge* le patient *tout au long de sa vie*.

Le chirurgien-dentiste devra impérativement:

- ✓ prendre en charge les effets indésirables post-radiothérapeutiques ;
- ✓ surveiller tous les 3 mois pendant un an, puis tous les 6 mois pendant 2 à 3 ans, puis tous les ans, l'état bucco-dentaire de son patient irradié par un examen clinique complet et des contrôles radiographiques réguliers ;
- ✓ procéder à un examen minutieux pour détecter tout signe de récurrence d'un cancer oro-pharyngé ou la présence de nouvelles lésions primaires malignes ;
- ✓ motiver son patient à l'hygiène et au maintien de l'intégrité de ses dents, en lui expliquant les risques inhérents aux gestes invasifs en secteur irradié ;
- ✓ vérifier que la fluoruration est bien réalisée chaque jour ;
- ✓ effectuer les soins dentaires si nécessaires en tenant compte des précautions à prendre et des actes contre-indiqués ;
- ✓ s'assurer que les prothèses amovibles, si elles existent, n'entraînent aucune irritation de la muqueuse ;
- ✓ réhabiliter la cavité buccale par des reconstructions prothétiques : fixes, amovibles ou même implantaires dans certains cas.

#### **I.1.3.1 Soins bucco-dentaires après radiothérapie**

Il n'y a pas lieu de prendre des mesures particulières si la dose d'irradiation reçue par le maxillaire et/ou la mandibule est inférieure à 30 Gy

##### **I.1.3.1.1 Précautions vis-à-vis de l'anesthésie** <sup>143</sup>

L'utilisation de **vasoconstricteurs** en terrain irradié est **contre-indiquée**. L'anesthésie loco-régionale doit être préférée à l'anesthésie para-apicale ; les **anesthésies intra-ligamentaire** et **intra-septale** sont, quant à elles, **proscrites**.

### I.1.3.1.2 Précautions lors des soins conservateurs

#### I.1.3.1.2.1 Soins restaurateurs <sup>144</sup>

La *radiothérapie* a un *effet délétère sur les restaurations composites* déjà en bouche. En effet, Biscaro et coll, ont montré qu'une augmentation de la dose d'irradiation entraînait une diminution de la résistance du joint adhésif <sup>145</sup>. Cette perte de rétention favorise donc le risque de récurrence carieuse.

Ainsi, les restaurations idéales doivent avoir une bonne longévité et avoir des propriétés de prévention contre les reprises de carie <sup>146</sup>.

De nombreux types de matériaux comme l'amalgame, le ciment verre-ionomère (CVI), le ciment verre-ionomère modifié par adjonction de résine (CVIMAR) et les résines composites ont été utilisés et étudiés chez les patients développant des caries cervicales à la suite d'une radiothérapie. *Aucun consensus n'indique le type de restauration à utiliser* car le choix du matériau est toujours controversé. Cependant, l'utilisation de fluor associé aux restaurations a prouvé qu'elle est un facteur déterminant <sup>147</sup>. Ainsi, les CVI sont souvent utilisés en *fond de cavité*, grâce à leurs propriétés adhésives et de relargage de fluor. Selon certains auteurs, chez les patients appliquant quotidiennement du fluor, la résine composite est recommandée au dépend des CVI. Pour les autres patients, les CVIMAR restent la référence <sup>148-150</sup>. En ce qui concerne les systèmes de collage, les systèmes auto-mordançants en 2 étapes (SAM 2) seraient les systèmes de référence avec les systèmes Mordançage et Rinçage en 3 étapes (M&R 3).

Les soins dentaires concernant l'émail ou la dentine sont effectués *de façon classique*, de préférence *sous digue*.

#### I.1.3.1.2.2 Soins endodontiques

Pour des doses d'irradiation supérieures à **40-50 grays** et seulement pour les *dents situées dans les territoires irradiés*, les traitements endodontiques doivent être réalisés après une *antibiothérapie flash* (prise unique dans l'heure qui précède l'intervention) :

- 2 g d'amoxicilline
- 600 mg de clindamycine (en cas d'allergie aux pénicillines) <sup>151</sup>.

Le traitement endodontique doit être réalisé de préférence en *une séance* et dans des conditions d'*asepsie* optimales c'est-à-dire sous *digue* et avec une *désinfection* abondante et régulière à l'*hypochlorite de sodium*.

#### **I.1.3.1.3 Précautions lors des soins de parodontie**

La parodontologie en terrain irradié se limite essentiellement à des détartrages et/ou surfaçages superficiels suivis de polissages rigoureux. Les *surfaçages sous-gingivaux* sont à *éviter* et toute *chirurgie parodontale* est à *proscrire*.

#### **I.1.3.1.4 Précautions lors des avulsions dentaires**

##### **❖ Avulsions en territoire non irradié**

Elles peuvent être réalisées *sans risque*. *Aucune précaution particulière* n'est alors nécessaire. Le chirurgien-dentiste pratiquera les avulsions sous anesthésie locale ou loco-régionale, avec ou sans vasoconstricteur.

##### **❖ Avulsions en territoire irradié**

Malgré les recommandations de mise en état bucco-dentaire avant le début de la radiothérapie et la généralisation de la fluoroprophyllaxie, il est parfois nécessaire de réaliser des avulsions en secteur irradié. Il s'agit d'une décision lourde de conséquence car, quelles que soient les techniques opératoires employées, le risque de déclenchement de l'ORN est toujours présent, même si l'irradiation a été réalisée plusieurs dizaines d'années auparavant. C'est pourquoi, on essaie de privilégier au maximum la conservation dentaire à l'avulsion en terrain irradié mais parfois, l'avulsion est l'unique issue.

#### **Précautions à prendre en cas d'avulsions en territoire irradié**<sup>152</sup>

Cet acte doit toujours être pratiqué en **milieu spécialisé**, avec un plateau technique chirurgical adapté à la situation et apportant les garanties de qualité et de sécurité.

Une **antibiothérapie à large spectre** est de règle pour couvrir le risque infectieux : il convient de débiter cette prescription au moins une heure avant le geste (pas de consensus pour un délai plus long) et de la poursuivre jusqu'à la cicatrisation complète de la muqueuse (15 jours au minimum sont généralement nécessaires).

L'avulsion doit être réalisée selon un **protocole rigoureux** :

- **désinfection** minutieuse du champ opératoire, irrigation à la Chlorhexidine ;
- anesthésie locale ou loco-régionale **sans vasoconstricteurs** ;
- geste réalisé de façon **atraumatique**, suivie d'une régularisation des crêtes alvéolaires avec curetage minutieux ;
- mise en place d'un **pansement alvéolaire hémostatique** (Pangen®, Alvogyl®, Surgicel®) ;
- rapprochement maximal des berges muqueuses et **sutures hermétiques** sans tension;
- utilisation de **colles biologiques** (Bériplast®, Quixil®, Tissucol®) permettant la protection mécanique du site d'extraction et la formation du caillot sanguin ;
- parfois mise en place d'une sonde naso-gastrique.

Les **conseils post-opératoires** sont ensuite délivrés au patient :

- poursuite des antibiotiques jusqu'à cicatrisation ;
- bains de bouche à base de chlorhexidine : à réaliser après chaque brossage, pendant une dizaine de jours ;
- hygiène bucco-dentaire stricte ;
- alimentation mixée et froide voire tiède
- éviter tout irritant exogène (tabac, alcool).

Une **surveillance post-opératoire** rigoureuse sera établie jusqu'à l'obtention de la cicatrisation.

Certains praticiens préconisent des séances d'**oxygénothérapie hyperbare (OHB)** pré et post-opératoire pour limiter le risque d'ORN après avulsion mais c'est une technique lourde et coûteuse et ses bénéfices restent controversés.

Grâce à toutes ces précautions, on limite ainsi le risque d'apparition d'une ORN mais il ne demeure pas nul.

### I.1.3.1.5 Précautions vis-à-vis de l'implantologie

#### I.1.3.1.5.1 Indications – Contre-indications

Le recours à l'implantologie est souhaitable en cas d'échec des prothèses conventionnelles dû aux séquelles post-chirurgie (brides cicatricielles, anatomie endo-buccale modifiée...) et post-radiothérapie (hypo-asialie, muqueuses atrophiques et fragilisées) empêchant la rétention et la stabilisation prothétique et favorisant ainsi l'inconfort.

- ❖ **En zone non irradiée**, il n'y a *pas de contre-indications* à la pose d'implants.
- ❖ **En zone irradiée**, l'implantologie a longtemps été proscrite. Cependant, les études cliniques d'implantation en territoire irradié ont donné des résultats positifs et c'est désormais un *acte envisageable*.

#### I.1.3.1.5.2 Critères de décision à la pose d'implant

La décision d'implantation se fait au cas par cas, avec prudence, par un comité pluridisciplinaire et avec le consentement éclairé du patient.

Elle tient compte de plusieurs paramètres :

- **rapport bénéfice/risque** : favorable
- **dose délivrée** : au delà de 40-50 Gy, le risque augmente fortement
- **facteurs individuels** : absence de comorbidités / intoxication alcool-tabagique sevrée / hygiène bucco-dentaire parfaite
- **délai radiothérapie – implantologie** : selon les auteurs, il y a différentes théories. Globalement, une fois la radiothérapie terminée, il serait préférable d'attendre entre 6 à 18 mois avant la mise en place d'un implant.

Le malade doit être bien informé des risques encourus ainsi que des contraintes inhérentes à cette technique chirurgicale et prothétique, mais aussi du bénéfice qu'il peut atteindre.

### I.1.3.1.5.3 Précautions lors de la pose d'un implant

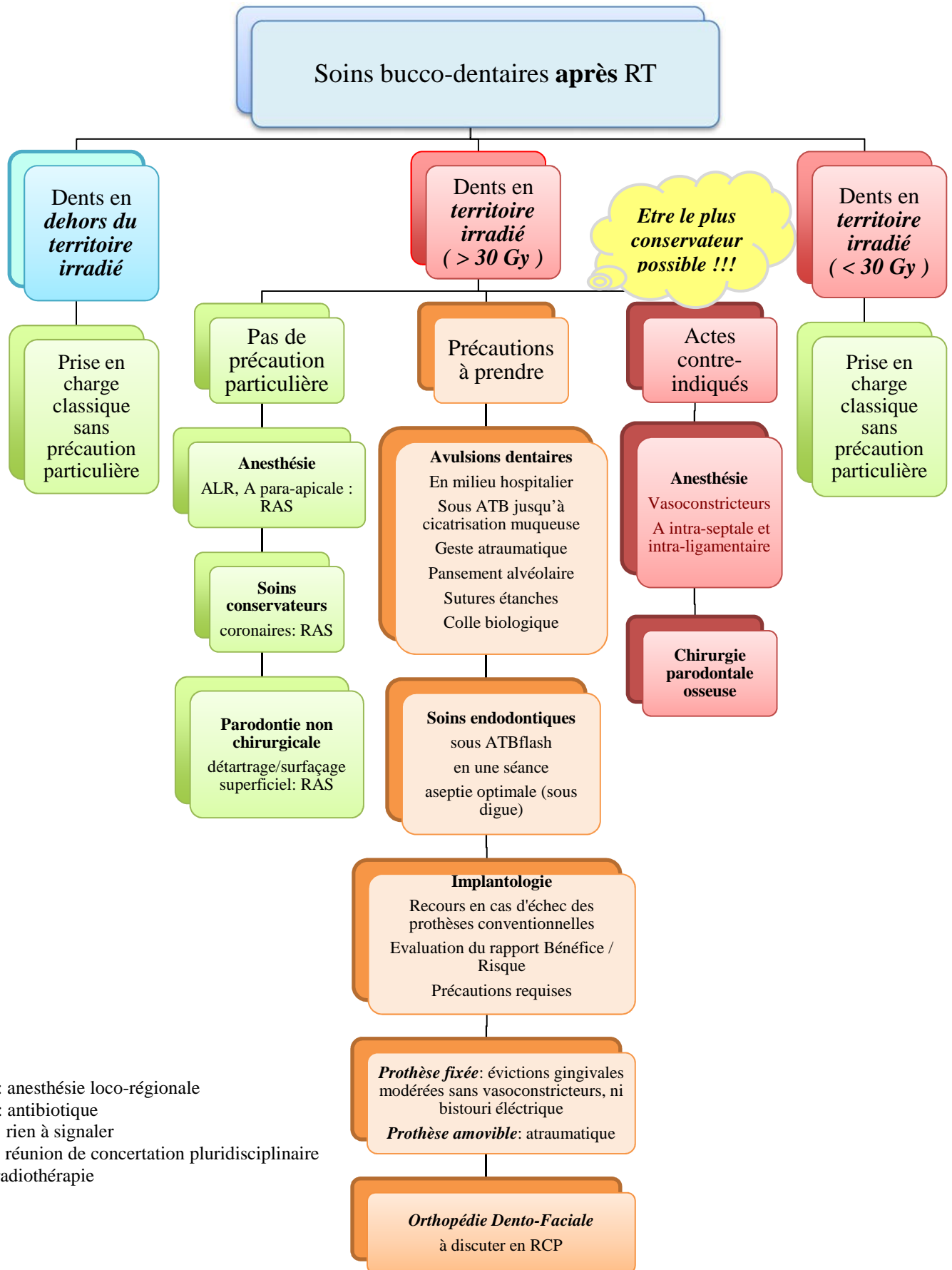
La technique chirurgicale de la pose d'implant doit suivre les mêmes précautions que lors de la réalisation d'avulsions dentaires en secteur irradié, c'est-à-dire :

- *sous couverture antibiotique* : ils sont débutés 48h avant l'intervention et poursuivies jusqu'à cicatrisation (15 jours environ) ;
- *désinfection* minutieuse du champ opératoire, irrigation à la Chlorhexidine
- anesthésie locale ou loco-régionale *sans vasoconstricteurs* ;
- *chirurgie précautionneuse atraumatique*: forage osseux à vitesse lente sous irrigation abondante de sérum physiologique stérile ;
- fermeture étanche du site opératoire : technique de l'*implant enfoui* (en 2 temps)

Une *surveillance radiographique* régulière du site implantaire doit rechercher tout signe infectieux.

Les prothèses implanto-portées ou implanto-stabilisées demeurent sans conteste les meilleures solutions prothétiques à proposer aux patients édentés présentant des antécédents d'irradiation cervico-faciale. Elles sont bénéfiques en termes de confort chez un patient présentant une hyposialie ou une asialie et permettent d'éviter le traumatisme muqueux lié aux prothèses amovibles, qui constitue l'un des facteurs déclenchant de l'ORN.





**Figure 53:** Soins bucco-dentaires après radiothérapie et précautions à prendre <sup>142</sup>

## I.2 Curiethérapie et protections plombées <sup>2,142</sup>

Avant la mise en place de la curiethérapie, il est nécessaire de réaliser, tout comme pour la radiothérapie externe, une *mise en état bucco-dentaire* avec élimination des foyers infectieux d'origine endodontique et/ou parodontale, et de confectionner des *appareils de protection plombés*.

### ❖ Protections plombées

Elles sont essentiellement utilisées dans le traitement des cancers de la lèvre, de la langue et du plancher buccal.

- **Objectif** : elles protègent les structures anatomiques voisines saines de l'irradiation.
- **Description** : Ce sont des gouttières en résine, augmentées d'un volet qui éloigne et fait écran. Ce volet réduit les doses reçues par les tissus voisins, par son épaisseur (les doses reçues étant inversement proportionnelles au carré de la distance) et par sa composition (une plaque de 2 mm de plomb, de numéro atomique élevé est incluse dans son épaisseur). Le plomb inclus dans l'appareil est entièrement recouvert de résine afin d'éviter une émission secondaire à l'interface plomb-muqueuse ainsi que le saturnisme. Un duplicata de cet appareil sans inclusion plombée est confectionné pour l'enregistrement des modifications de volume créées par la protection plombée, lors de la dosimétrie.
- **Port des protections plombées** : pendant toute la durée de la curiethérapie



**Figure 54:** Protection plombée et son duplicata en résine (photo personnelle prise à l'ICL)

## II La prise en charge odontologique des patients traités par chimiothérapie<sup>2,141,153–155</sup>

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

### II.1 Prise en charge du patient AVANT une chimiothérapie

#### II.1.1 Bilan bucco-dentaire pré-chimiothérapie

Un **bilan bucco-dentaire** doit *systématiquement* être entrepris *au plus tôt* avant le début de la chimiothérapie.

Il consiste en un *examen clinique approfondi* du patient accompagné d'une *radiographie panoramique* systématique et quelque fois d'un *bilan sanguin* lors de maladie hématologique.

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

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

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

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

## II.1.2 Mise en état bucco-dentaire avant chimiothérapie

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

Elle repose sur :

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

Aucun protocole précis ne spécifie quel genre de mesures thérapeutiques doivent nécessairement être instaurées pour assurer l'élimination des foyers infectieux bucco-dentaires. On peut, toutefois, se baser sur un certain nombre de critères appropriés disponibles dans les données de la littérature, tels qu'ils sont résumés dans le *Tableau 20* page 175. Ces critères ne se fondent qu'en partie sur des données étayées par des études cliniques contrôlées, une autre partie correspondant aux propositions de l'Institut National du Cancer (INCa).

**Tableau 20:** Indications d'avulsion ou de conservation dentaire pour l'assainissement de la cavité buccale avant chimiothérapie <sup>154</sup>

<b>Élimination des FIBD avant chimiothérapie</b>		
<b>Spécialité</b>	<b>Avulsions</b>	<b>Soins conservateurs</b>
Endodontie	<p>Dent non vitale et sans TR avec foyer radiologique étendu ou symptômes cliniques</p> <p>Dent non vitale avec TR (obturation endodontique complète ou incomplète) et présence de signes cliniques et/ou radiologiques de pathologie apicale</p>	<p>Dent vivante avec indication à un traitement endodontique (avec ou sans symptômes cliniques) → traitement endodontique conventionnel</p> <p>Dent non vitale (sans TR) → traitement endodontique conventionnel</p> <p>Dent non vitale avec TR (obturation endodontique complète ou incomplète), pas de signes cliniques ni radiologiques de pathologie apicale → pas de traitement spécifique pour le moment</p>
Parodontologie	<p>Dent avec profondeur de poche &gt; 5 mm</p> <p>Dent avec atteinte de furcation de classe II ou III</p>	<p>Dent avec profondeur maximale au sondage des poches ≤ 5 mm</p> <p>Dent avec atteinte de furcation de classe I</p> <p>→ élimination minutieuse et complète des dépôts sous-gingivaux</p>
O.C		<p>Lésions carieuses (caries moyennes et profondes) → réalisation d'obturations, le cas échéant TR</p>
Chirurgie	<p>Dent semi-incluse ou enclavée</p> <p>Reste radiculaire avec symptômes cliniques ou radiologiques d'inflammation</p>	<p>Dent complètement incluse</p> <p>Reste radiculaire sans symptômes cliniques ou radiologiques d'inflammation → pas de traitement spécifique pour le moment</p>

Spécialité	Avulsions	Soins conservateurs
Implantologie	Implant: présence de symptômes cliniques importants, sillon gingival marginal $\geq 7$ mm	Implant: absence de symptômes cliniques, absence de mobilité, sillon gingival marginal $\leq 3$ mm → pas de traitement spécifique pour le moment  Implant: présence de symptômes cliniques faibles à modérés, sillon gingival marginal 4 à 6 mm → nettoyage soigneux du col implantaire, en cas d'hygiène buccale insuffisante, le cas échéant prévoir l'avulsion
Pédodontie	Dent de lait avec exfoliation spontanée $< 12$ mois  Dent de lait nécrosée  Carie profonde sur dent de lait, avec perforation dans la pulpe	Dent de lait avec exfoliation spontanée $> 12$ mois → pas de traitement spécifique pour le moment  Appareillages orthodontiques fixes → ablation de l'appareillage

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

### II.1.3 Précautions vis-à-vis de la pose du cathéter<sup>156,157</sup>

La contamination du cathéter par voie hématogène à partir d'un foyer infectieux bucco-dentaire à distance est plausible. En effet, selon certaines études, les cathéters seraient souvent colonisés par *Staphylococcus aureus* et *Staphylococcus epidermidis*, qui sont des agents pathogènes de la cavité buccale, présents notamment dans les poches parodontales. Toutefois, il existe peu de données scientifiques étayant un lien causal direct entre la diffusion générale de bactéries orales lors de soins dentaires invasifs et l'infection des cathéters veineux centraux.

Ainsi, il serait préférable de réaliser les *soins dentaires* nécessaires *à distance de la pose du cathéter* afin d'éviter toute contamination de ce dernier. Cependant, aucune donnée dans la littérature ne précise le délai à respecter.

Par ailleurs, une *antibioprophylaxie* est souvent recommandée, notamment par l'American Heart Association (AHA), avant tout soin dentaire chez les patients porteurs d'un cathéter, et ce même en l'absence de données scientifiques solides à l'appui.

## II.1.4 Conduite à tenir avant chimiothérapie sous forme d'un arbre décisionnel



FIBD : foyers infectieux bucco-dentaires

Figure 55: Bilan et mise en état bucco-dentaire avant chimiothérapie



## II.2 Prise en charge du patient EN COURS de chimiothérapie

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

### II.2.1 Conseils d'hygiène bucco-dentaire et précautions particulières

Un *brossage rigoureux* à l'aide d'une *brosse à dents* « *ultra-souple* » de type post-chirurgicale 7/100, ainsi que la réalisation de *bains de bouche* à base de chlorhexidine ou de bicarbonate de sodium 14%, sont *indispensables* durant tout le traitement.

Si des *gingivorragies spontanées* se manifestent ou si le taux de plaquettes est inférieur à 20 000/mm<sup>3</sup>, le *brossage est à proscrire* et il doit être remplacé par un nettoyage délicat avec une éponge ou une compresse imbibée d'une solution antiseptique ou d'eau oxygénée.

### II.2.2 Précautions vis-à-vis du port des prothèses amovibles

Pendant la phase d'aplasie médullaire, il est conseillé au patient de *porter ses prothèses amovibles avec parcimonie* en lui expliquant qu'elles sont source de traumatisme pour les muqueuses et un excellent réservoir aux germes notamment fongiques comme Candida.

### II.2.3 Précautions à prendre lors des soins bucco-dentaires<sup>2,102</sup>

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

#### II.2.3.1 Périodes du cycle de chimiothérapie pendant lesquelles les soins dentaires peuvent être réalisés

Les soins dentaires peuvent être réalisés seulement lorsque les valeurs hématologiques sont quasi-normales, à savoir :

- dans les **3 – 4 jours précédant** l'induction de la chimiothérapie
- dans les **2 – 3 jours suivant** l'induction de la chimiothérapie
- en **intercure** (correspondant à la semaine précédant une nouvelle cure)

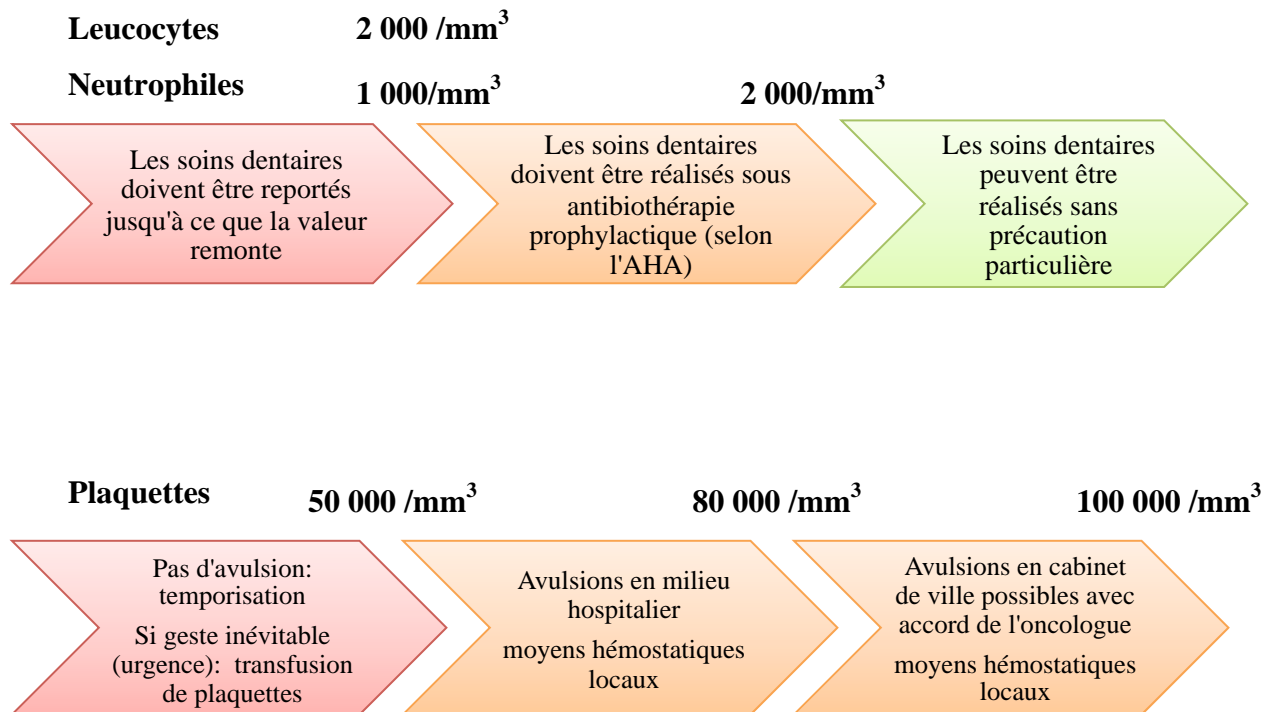
Durant l'*aplasie*, l'état hématologique du patient rend *tout soin dentaire dangereux*, car susceptible de provoquer une grave hémorragie ou bactériémie.

*Aucun soin dentaire* ne doit donc être réalisé durant cette phase d'aplasie.

En principe, la mise en état bucco-dentaire avant chimiothérapie évite toute urgence. Toutefois, si un patient consulte en urgence, seul un traitement symptomatique doit lui être administré. Les soins dentaires quand à eux doivent être retardés jusqu'à la remontée des éléments figurés du sang ou se limiter exclusivement aux urgences primordiales et après consultation de l'oncologue.

### II.2.3.2 Préalable : connaître le statut hématologique du patient

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



**Figure 56:** Conduite à tenir en fonction des valeurs hématologiques du patient sous chimiothérapie

### II.2.3.3 Précautions à prendre lors d'actes non ou peu invasifs

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

**Tableau 21:** *Recommandations de prescription d'une antibiothérapie prophylactique pour les actes non invasifs selon l'AFSSAPS*<sup>151</sup>

<b>Actes non invasifs</b>
Actes de prévention non sanglants
Soins conservateurs
Soins prothétiques non sanglants
Dépose postopératoire de sutures
Pose de prothèses amovibles
Pose ou ajustement d'appareils orthodontiques
Prise de radiographies dentaires
<b>Pas d'antibiothérapie prophylactique</b>

### II.2.3.4 Précautions à prendre lors d'actes invasifs

Est considéré comme invasif un acte susceptible d'induire un saignement et une infection locale, à distance ou générale. Le patient sous chimiothérapie est considéré comme étant immunodéprimé. L'AFSSAPS recommande donc chez ces patients, une antibiothérapie flash lors de certains actes invasifs (énoncés dans le tableau suivant).

**Tableau 22:** *Recommandations de prescription d'une antibiothérapie prophylactique pour les actes invasifs chez les patients immunodéprimés sous chimiothérapie selon l'AFSSAPS*<sup>151</sup>

Actes invasifs
Soins endodontiques (dents à pulpe vivante, nécrosée ou reprise de traitement avec ou sans LIPOE)
Soins parodontaux (détartrage, surfaçage, sondage)
Avulsions dentaires
Soins prothétiques/orthodontiques à risque de saignement
<b>Prescription d'une antibioprophylaxie recommandée chez les patients immunodéprimés sous chimiothérapie</b>

L'antibioprophylaxie est alors prescrite de la manière suivante (cf *Tableau 23*):

**Tableau 23:** *Schémas d'administration préconisés pour l'antibiothérapie prophylactique*<sup>151</sup>

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

#### II.2.3.4.1 Précautions vis-à-vis de l'anesthésie

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

#### II.2.3.4.2 Précautions vis-à-vis des avulsions dentaires

Les avulsions dentaires se font systématiquement *sous antibioprofylaxie/antibiothérapie*, après avoir vérifié les valeurs hématologiques du patient (cf *Figure 56* page 180).

#### II.2.3.4.3 Gestion du risque hémorragique et protocole d'hémostase locale <sup>38</sup>

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

##### ➤ Pendant les soins

- Anesthésie locale :
  - avec vasoconstricteurs (sauf si contre-indication)
  - anesthésies loco-régionales contre-indiquées en raison du risque d'hématome expansif
  
- Intervention chirurgicale la moins traumatique possible
- Si la réalisation d'un lambeau est nécessaire :
  - lambeau de pleine épaisseur
  - éviter de dépasser la ligne muco-gingivale
  - éviter les incisions de décharge
  
- Tout le tissu de granulation doit être éliminé
- Mise en place d'un matériau hémostatique résorbable intra-alvéolaire
- Sutures
- Compression immédiate avec une compresse imbibée d'acide tranexamique à 5%
- Procédures complémentaires utilisables si le saignement persiste :
  - treillis d'oxycellulose imbibé de colle cyanoacrylate sur l'alvéole
  - gouttière de compression / prothèse amovible immédiate

➤ **Après les soins**

- Conseils post-opératoires :
  - pas de bain de bouche pendant 48h
  - ne pas fumer, ni boire d'alcool pendant 48h
  - alimentation semi-liquide et froide pendant 48h
  - en cas de reprise de saignement : compression avec une compresse pendant 20 minutes
  - si persistance du saignement : imbiber la compresse avec de l'acide tranexamique
- Suivi du patient. En cas d'hémorragie post-opératoire, le patient doit pouvoir joindre son praticien ou à défaut une structure d'urgence de proximité.
- Contrôle de la cicatrisation muqueuse après 7 à 10 jours.

### **II.2.3.5 Cas particulier de l'urgence dentaire lors de l'aplasie médullaire**

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

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

La conduite à tenir doit être la suivante :

➤ **Traitement médical** de première intention

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

➤ **Traitement local** éventuel

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

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

Si une avulsion dentaire devait absolument être effectuée sans attendre la restauration hématologique, elle doit être effectuée sous couvert d'une **antibiothérapie** et d'une **transfusion de plaquettes** en cas de thrombopénie importante (*inférieure à 50 000/mm<sup>3</sup>*) et à l'aide de tous les **moyens hémostatiques locaux** (pansement, sutures...).

#### **II.2.4 Précautions vis-à-vis des prescriptions courantes en odontologie**

❖ **Antibiotiques**

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

❖ **Antalgiques et anti-inflammatoires**

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

### **II.3 Prise en charge du patient APRES une chimiothérapie**

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

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





## **IV La prise en charge odontologique des patients traités par bisphosphonates ou autre anti-résorbeur osseux (Dénosumab)**

Pour les patients traités par BPs ou dénosumab, le risque de survenue d'une OCN doit être pris en compte, notamment avant la réalisation d'actes bucco-dentaires invasifs touchant l'os.

Les effets du dénosumab étant proches de ceux des BPs, les recommandations sur la prise en charge odontologique sont donc les mêmes que pour un patient traité par BPs. Cependant, la demi-vie moyenne du dénosumab (28 jours) est bien inférieure à celle des BPs, ses effets sont donc théoriquement plus rapidement réversibles.

### **IV.1 Prise en charge des patients candidats à un traitement par bisphosphonates ou dénosumab dans le cadre d'une pathologie maligne**<sup>106,141,155</sup>

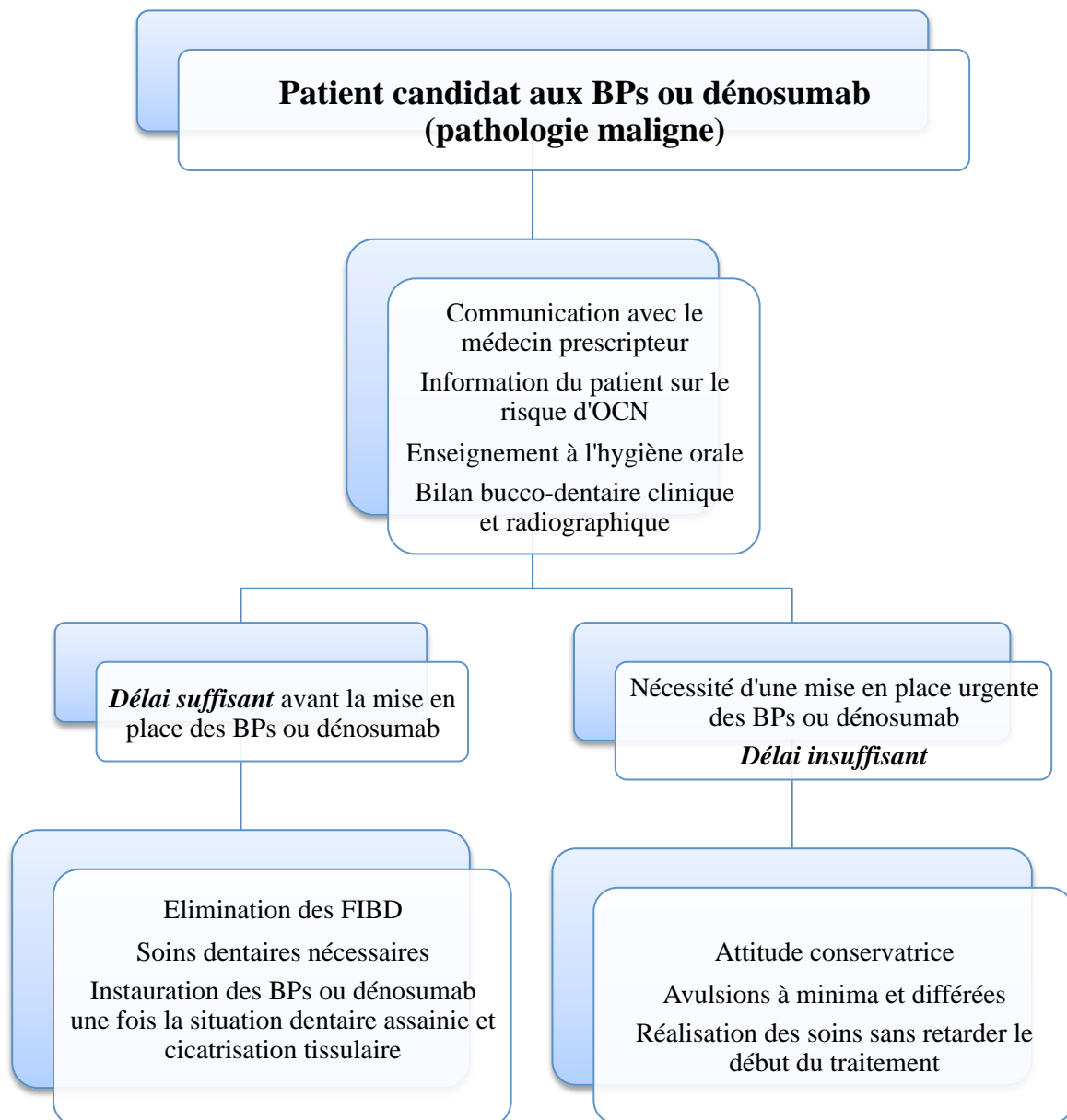
Lorsque l'indication du traitement par bisphosphonates ou dénosumab est posée, le médecin prescripteur doit informer son patient des risques et des bénéfices associés à la molécule choisie et de la nécessité de consulter un chirurgien-dentiste ou stomatologue.

L'AFSSAPS recommande impérativement :

- de pratiquer un **bilan bucco-dentaire clinique et radiologique** par un chirurgien-dentiste ou stomatologue. Le panoramique dentaire devra être complété par des clichés rétro-alvéolaires voire un dentalscanner en cas de doute concernant un foyer infectieux.
- d'**effectuer les soins dentaires nécessaires** et d'**éliminer tous les foyers infectieux bucco-dentaires** avérés ou potentiels avant la mise en place du traitement. Les dents infectées, non restaurables et celles ayant un pronostic réservé doivent être extraites. Les prothèses dentaires amovibles doivent être atraumatiques.

Si l'état clinique du patient le permet, il est préférable de ne débiter le traitement par bisphosphonates ou dénosumab qu'une fois la situation dentaire assainie et dans la mesure du possible, après cicatrisation osseuse complète (idéalement 120 jours mais les délais de mise en place des traitements le permettent rarement).

Le patient doit être informé sur les risques de complications d'OCN pouvant survenir pendant et après le traitement par BPs ou dénosumab et sur la nécessité d'un suivi bucco-dentaire régulier et de signaler toute mobilité dentaire, douleur, gonflement, inflammation ou ulcération de la muqueuse. Il faut également lui faire comprendre l'importance d'une hygiène bucco-dentaire rigoureuse indispensable.



**Figure 58:** Conduite à tenir sur la prise en charge des patients candidats à un traitement par BPs ou dénosumab dans le cadre d'une pathologie maligne

## IV.2 Prise en charge des patients traités par bisphosphonates ou dénosumab dans le cadre d'une pathologie maligne sans évidence d'ostéonécrose<sup>106,155</sup>

Le chirurgien-dentiste est invité à questionner le patient afin de s'assurer que celui-ci a été correctement informé du risque d'OCN et de la nécessité de maintenir une bonne hygiène dentaire.

L'AFSSAPS recommande impérativement :

- de réaliser un **suivi bucco-dentaire tous les 4 mois** et au moindre symptôme. Ce suivi doit se faire en collaboration avec l'oncologue.
- de **dépister et traiter les foyers infectieux** par des gestes aussi peu agressifs que possible pour l'os, le parodonte et la muqueuse. Les gestes chirurgicaux doivent être évités au maximum au profit de thérapeutiques conservatrices.

Exemples d'attitudes conservatrices selon les recommandations de l'AFSSAPS:

- Pour les dents dont la *mobilité* est de stade 1 à 2, il est préférable de réaliser une *attelle parodontale* pour les stabiliser plutôt que de les extraire.
- Pour les dents présentant une *lésion carieuse délabrante*, mais *sans mobilité pathologique*, il convient d'éviter l'avulsion en effectuant un *traitement endodontique*, en *coupant* la couronne de la dent au ras de la gencive puis en la *reconstituant* avec les techniques conventionnelles sans altérer les tissus adjacents.

*NB : Les soins dentaires peuvent être réalisés aussi bien en ville qu'à l'hôpital.*

### IV.2.1 Précautions à prendre lors d'actes invasifs

#### IV.2.1.1 Précautions vis-à-vis de l'anesthésie

Les anesthésies *intra-osseuses*, *intra-septales* et *intra-ligamentaires* sont à *éviter*. Les recommandations de l'AFSSAPS *contre-indiquent* l'emploi des *vasoconstricteurs* chez les patients sous BPs en IV, cependant pour certains auteurs, cette contre-indication n'est que relative puisque aucune donnée scientifique ne vient étayer ces propos.

#### IV.2.1.2 Précautions vis-à-vis des soins parodontaux

La *chirurgie parodontale* est *contre-indiquée*.

#### IV.2.1.3 Précautions lors d'avulsions dentaires

Les avulsions doivent être *limitées aux dents non conservables*, c'est à dire les dents dont la mobilité est de stade 3 ou en présence d'un foyer infectieux actif.

##### ❖ Protocole opératoire :

- informer le patient du risque associé au geste chirurgical, et recueillir son consentement ;
- contacter le médecin prescripteur afin de discuter du rapport bénéfice/risque de la chirurgie (*la décision ou non de l'arrêt temporaire des BPs ou du Dénozumab est prise en concertation avec le médecin prescripteur*) ;
- prescrire des bains de bouche antiseptiques (chlorhexidine) avant et pendant les jours qui suivent l'intervention ;
- prescrire une antibiothérapie à commencer la veille de l'intervention et à poursuivre jusqu'à la cicatrisation complète ;
- éviter les anesthésies intra-ligamentaires, intra-septales et intra-osseuses. Bien que discutée, aucune donnée validée ne contre-indique l'usage des vasoconstricteurs, il est tout de même préférable de ne pas les utiliser selon l'AFSSAPS;
- éviter de lever des lambeaux de pleine épaisseur ;
- réaliser un geste chirurgical le moins traumatique possible ;
- régulariser les bords osseux tranchants ;
- suturer les berges sans tension et de façon hermétique
- utilisation de colle biologique.

Les conseils post-opératoires sont délivrés au patient. Et le patient est suivi pour contrôler la cicatrisation.

#### **IV.2.1.4 Précautions vis-à-vis de l'implantologie**

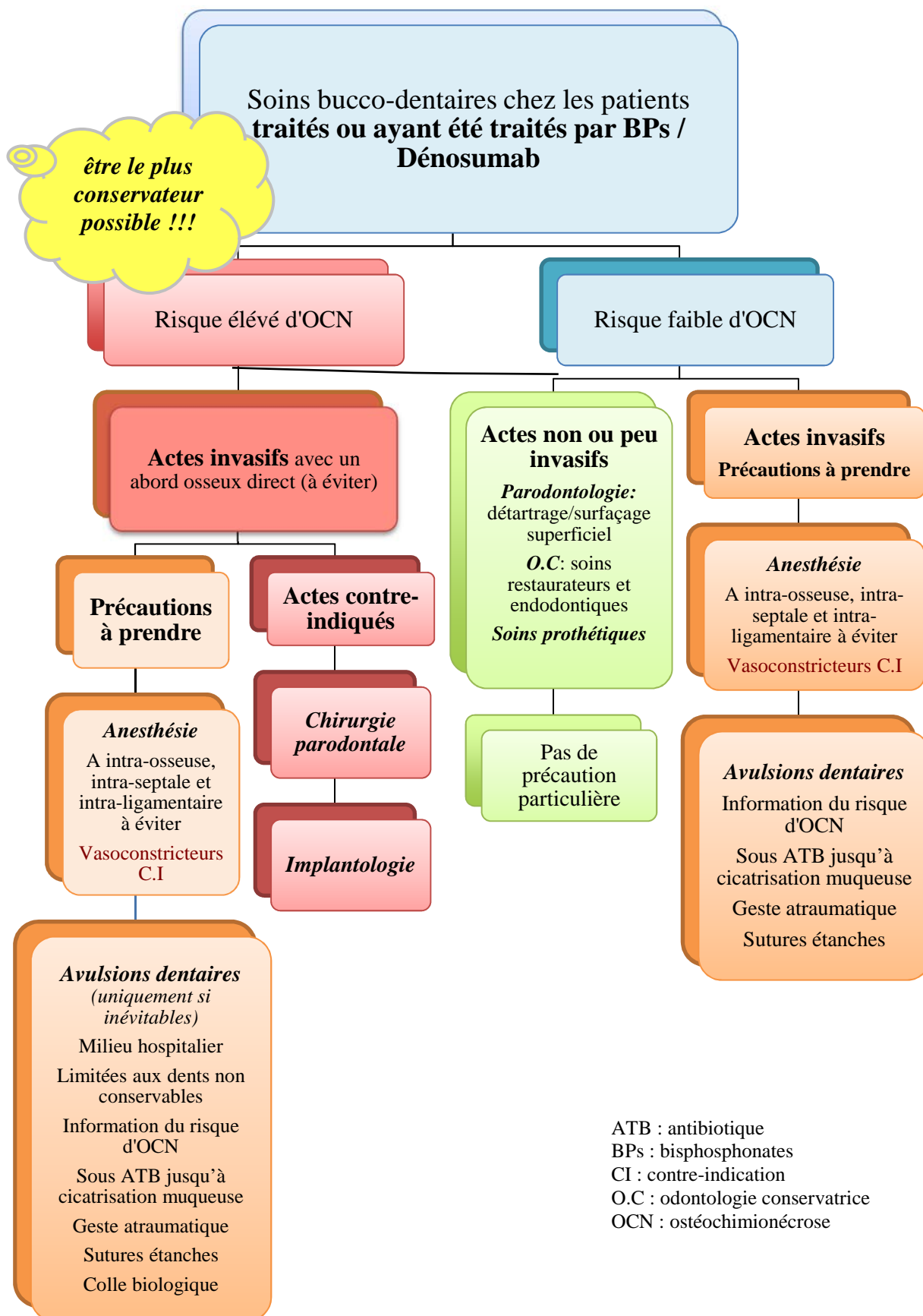
Le risque associé à la pose d'un implant est plus élevé, et la survenue d'OCN est plus rapide chez les patients traités par des BPs intra-veineux dans le cadre d'une affection maligne. La pose d'implants n'est donc pas recommandée chez ce type de patient, bien que les données actuelles n'apportent pas de conclusions fondées. L'*AFSSAPS* et la *SFSCMFCO* *contre-indiquent formellement la pose d'implants dentaires chez les patients traités par BPs intra-veineux*. Par contre, les implants déjà ostéointégrés n'augmentent pas le risque d'ostéonécrose et doivent donc être conservés.

### **IV.3 Prise en charge des patients ayant reçu un traitement par bisphosphonates ou dénosumab dans le cadre d'une pathologie maligne**

Le risque d'OCN diminue lentement avec le temps lorsque les BPs ont été administrés par voie orale, par contre ce risque perdure pendant plusieurs dizaines d'années lorsqu'ils ont été administrés par voie intra-veineuse. Le risque résiduel doit toujours être corrélé à la dose cumulée (doses et durée du traitement).

La prise en charge est identique à celle d'un patient en cours de traitement et les précautions à prendre sont les mêmes.

Par contre, contrairement aux BPs, le dénosumab n'est pas incorporé dans la matrice osseuse et un retour à l'état normal des marqueurs de la résorption osseuse est observé 6 mois après la dernière injection. Donc, même si le risque d'OCN est connu comme pour les BPs, la réalisation des actes chirurgicaux après 6 mois d'arrêt du traitement semble envisageable, avec un risque d'OCN très faible <sup>158,159</sup>.



**Figure 59:** Conduite à tenir sur la prise en charge des patients traités ou ayant été traités par BPs ou DénoSumab (cf Figure 31 page 123)

## V La prise en charge odontologique des patients traités par thérapies ciblées<sup>158</sup>

Les biothérapies, notamment les anticorps monoclonaux, sont de plus en plus utilisées en cancérologie. Les patients bénéficiant de ces traitements sont donc de plus en plus fréquemment rencontrés dans les cabinets dentaires. D'autant plus que des manifestations buccales, une majoration du risque infectieux et hémorragique ou l'apparition d'OCN (Bevacizumab / Avastin® ; Sunitinib / Sutent®) peuvent être liées à ce type de traitement. Actuellement, il n'existe *pas de consensus* concernant la prise en charge odontologique de ces patients traités par thérapie ciblée.

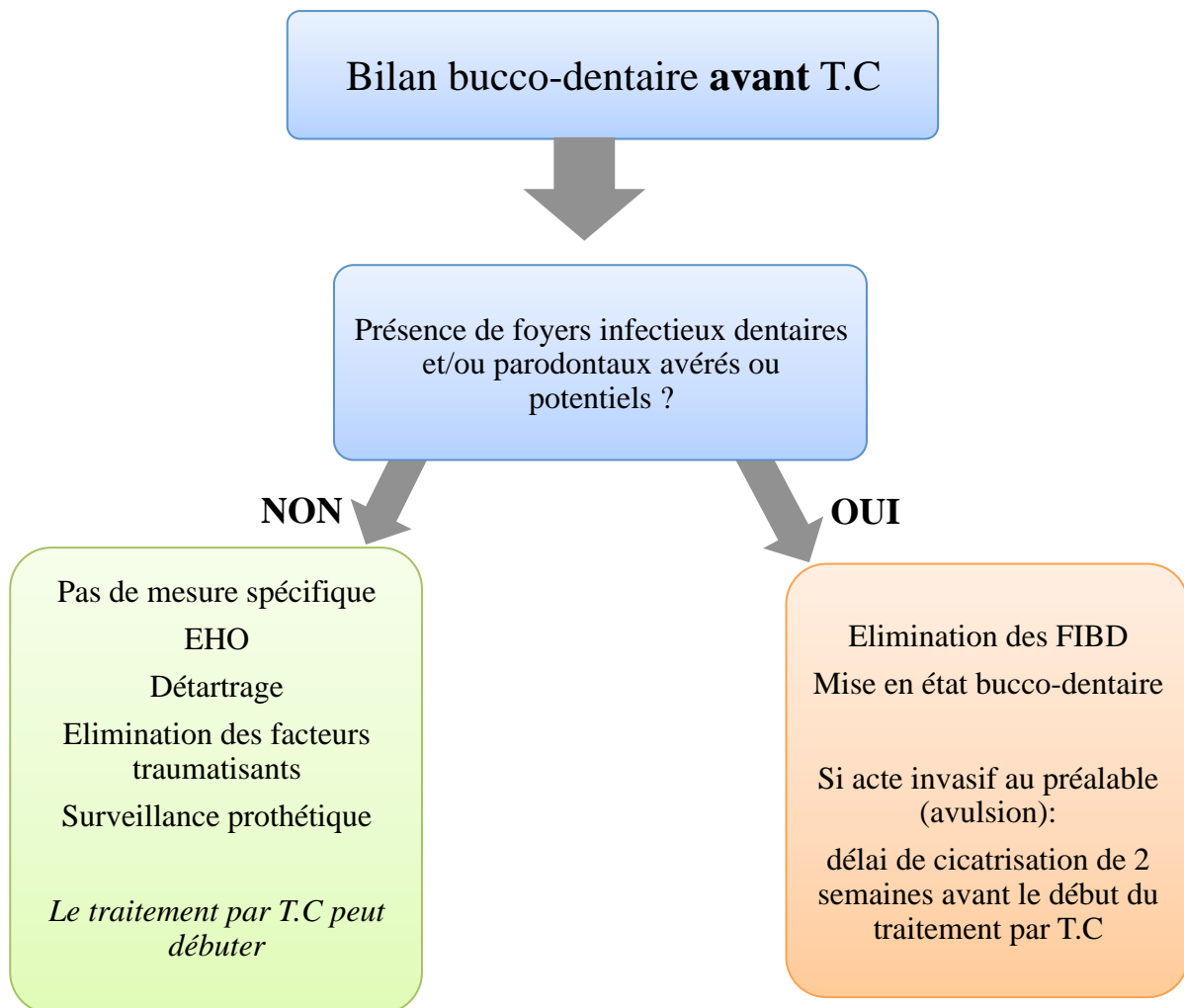
### V.1 Prise en charge des patients avant la mise en place d'un traitement par thérapie ciblée<sup>141</sup>

Avant l'instauration d'une biothérapie ciblée, il est impératif d'effectuer un *bilan bucco-dentaire initial* basé sur un examen clinique complet et une radiographie panoramique. Ce bilan est suivi d'une *mise en état de la bouche avec éradication des FIBD avérés ou potentiels*.

Si des soins dentaires invasifs, tels que des avulsions, sont effectués au préalable, un *délai de cicatrisation de 15 jours* au minimum doit être respecté avant de mettre en place le traitement par thérapie ciblée.

De plus, une bonne hygiène bucco-dentaire accompagnée d'un suivi régulier est indispensable.

Si le patient doit bénéficier d'un traitement anti-angiogénique par Bevacizumab (Avastin®) ou Sunitinib (Sutent®), il doit être informé du risque éventuel de survenue d'une OCN.



EHO : enseignement à l'hygiène orale  
 FIBD : foyers infectieux bucco-dentaires  
 T.C : thérapie ciblée

**Figure 60:** Bilan et mise en état bucco-dentaire avant la mise en place d'un traitement par thérapie ciblée



## V.2 Prise en charge des patients traités par une thérapie ciblée <sup>141,158</sup>

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

### V.2.1 Précautions lors de soins non chirurgicaux

Pour ce type de soins, il n'existe aucune contre-indication et il n'est pas nécessaire de moduler le traitement par thérapie ciblée.

Selon l'AFSSAPS, une antibioprophylaxie est recommandée lors d'actes invasifs (cf *Tableau 24*).

**Tableau 24:** *Recommandations de prescription d'une antibioprophylaxie, lors d'actes invasifs non chirurgicaux, chez les patients immunodéprimés sous thérapie ciblée, selon l'AFSSAPS*

<b>Actes invasifs non chirurgicaux</b>
Soins endodontiques (dents à pulpe vivante, nécrosée ou reprise de traitement avec ou sans LIPOE)
Soins parodontaux (détartrage, surfaçage, sondage)
Soins prothétiques/orthodontiques à risque de saignement
<b>Prescription d'une antibioprophylaxie recommandée chez les patients immunodéprimés sous thérapie ciblée</b>

### V.2.2 Précautions lors de soins chirurgicaux

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

### ❖ Fenêtre thérapeutique

Un **arrêt de la thérapie ciblée** est recommandé **avant d'entreprendre tout geste chirurgical**.

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

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

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

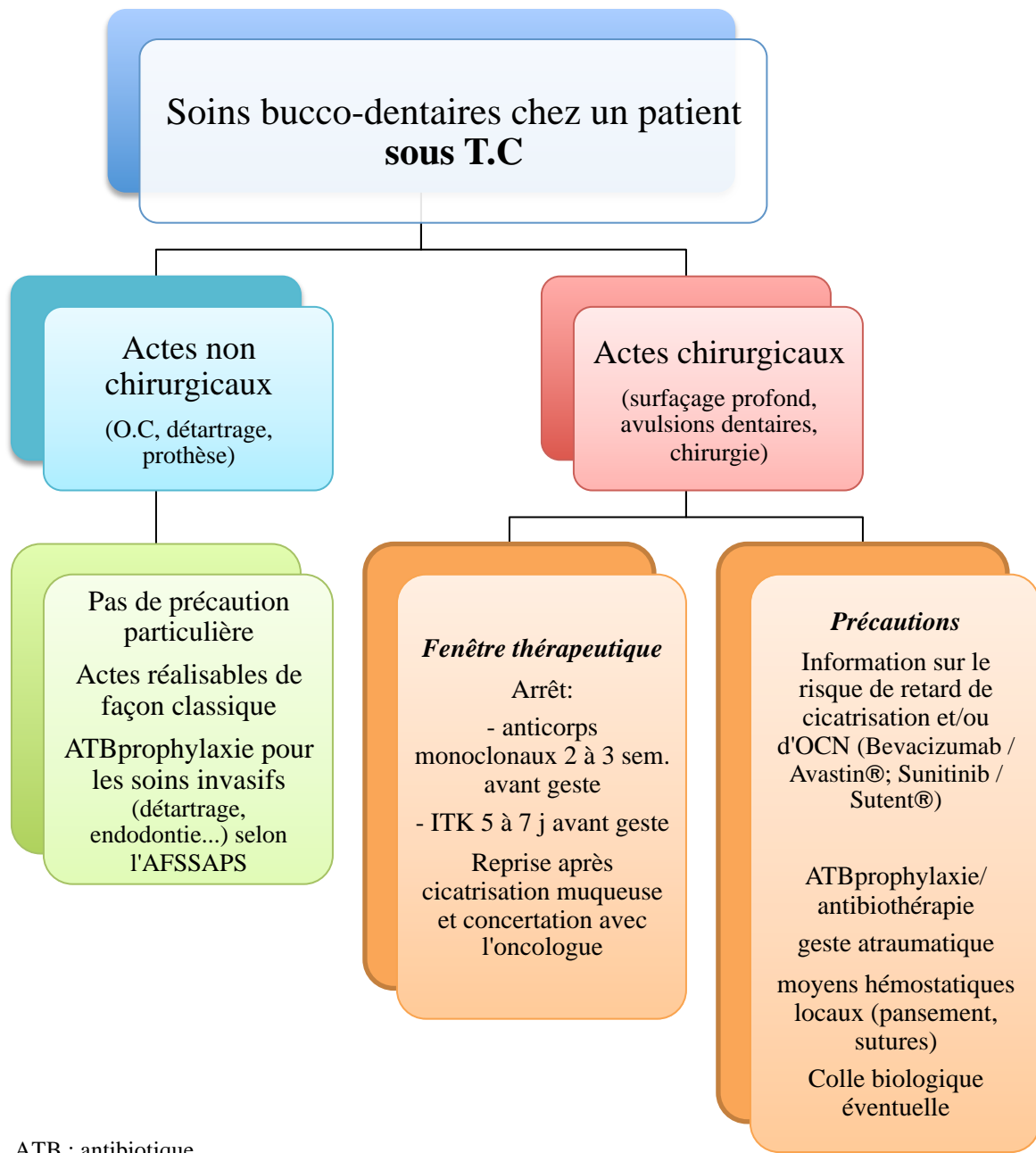
### ❖ Protocole opératoire

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

### V.2.3 Précautions vis-à-vis de l'implantologie

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

Le risque hémorragique et le retard de cicatrisation liés aux anti-angiogéniques font l'objet de recommandations en chirurgie générale, mais aucun consensus n'existe actuellement en chirurgie buccale. Des recommandations spécifiques sur la prise en charge odonto-stomatologique seraient donc nécessaires dans ce domaine <sup>160</sup>.



ATB : antibiotique  
 ITK : inhibiteurs tyrosine kinase  
 O.C : odontologie conservatrice  
 OCN : ostéochimionécrose  
 T.C : thérapie ciblée

**Figure 61:** Précautions à prendre lors de soins bucco-dentaires chez les patients sous thérapie ciblée

## CONCLUSION

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

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

La complexité des prises en charge et les évolutions pharmaceutiques incessantes peuvent confronter l'odontologiste à une méconnaissance de l'attitude à adopter face à ce type de patient. Ceci peut conduire à des attitudes de dangereuse désinvolture ou de prudence excessive. Souvent, après l'annonce du diagnostic d'un cancer, on assiste à une rupture entre le chirurgien-dentiste et son patient ; le praticien ressentant une certaine crainte à traiter son patient devant la gravité de cette maladie et des risques de complications secondaires à ces types de traitements. Ainsi, on voit régulièrement des patients faire des centaines de kilomètres jusqu'à un établissement spécialisé alors que la prise en charge aurait pu s'effectuer à proximité de son domicile. Cette situation est préjudiciable pour le malade tant sur le plan médical, que sur le plan psychologique.

Cependant, tout chirurgien-dentiste peut soigner, sans crainte, ce type de patient, à partir du moment où il possède les connaissances spécifiques relatives à leur prise en charge et qu'il applique scrupuleusement la conduite à tenir et les précautions à prendre chez ces patients. C'est pourquoi, il est nécessaire qu'une prise de contact s'établisse entre les praticiens hospitaliers (oncologue, chirurgien, radiothérapeute et/ou odontologiste) et le dentiste de ville. Une étroite collaboration pluridisciplinaire permet une bonne prise en charge globale du patient.

Bien qu'il n'existe pas de consensus internationaux concernant la prise en charge de certaines pathologies, il existe néanmoins quelques référentiels spécifiques détaillant la conduite à tenir en odontologie chez les patients traités pour un cancer. (cahier de l'ADF, AFSOS, AFSSAPS, SFCO...). Cependant, notamment avec l'évolution des chimiothérapies et thérapies ciblées, la conduite à tenir en odontologie chez ces patients est parfois peu accessible pour les praticiens de ville.

Toutes ces notions doivent donc être maintenant largement dispensées et l'importance des modalités de prise en charge odontologique doit être connue de tous les praticiens libéraux, qui disposant d'informations claires et précises sauront ce qu'ils doivent, peuvent ou ne doivent pas entreprendre comme type de soins bucco-dentaires chez ces patients.

## Liste des abréviations

**AAOMS** : American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons

**ADF** : Association Dentaire Française

**ADN** : Acide DésoxyriboNucléique

**AFSOS** : Association Francophone pour les Soins Oncologiques de Support

**AHA** : American Heart Association

**AINS** : Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens

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

**ARN** : Acide RiboNucléique

**ATB** : Antibiotique

**ATM** : Articulation Temporo Mandibulaire

**BCoG** : Bacitracine, Clotrimazole, Gentamicine

**BPs** : Bisphosphonates

**CCMH** : Concentration Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine

**CGR** : Concentrés de Globules Rouges

**CI** : Contre-Indication

**CLCC** : Centre de Lutte Contre le Cancer

**COX-2** : Cyclooxygenase-2

**CSH** : Cellules Souches Hématopoïétiques

**CTCAE v3.0** : Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0

**CVI** : Ciment Verre Ionomère

**CVIMAR** : Ciment Verre Ionomère Modifié par Adjonction de Résine

**DCI** : Dénomination Commune Internationale

**EBV** : Epstein-Barr Virus

**EHO** : Enseignement à l'Hygiène Orale

**EPO** : Erythropoïétine

**ESMO** : European Society for Medical Oncology

**FIBD** : Foyers Infectieux Bucco-Dentaires

**GB** : Globule Blanc

**GIST** : Gastro Intestinale Stromal Tumeur

**GM-CSF** : Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor

**GR** : Globule Rouge

**GUN** : Gingivite Ulcéro Nécrotique

**Gy** : Gray

**Hb** : Hémoglobine

**HER** : Human Epidermal Growth Factor Receptor

**HPV** : Human Papilloma Virus

**HSV** : Herpes Simplex Virus

**ICL** : Institut de Cancérologie de Lorraine

**IL-1 $\beta$**  : InterLeukin-1 bêta

**IL-6** : InterLeukin-6

**IMC** : Indice de Masse Corporelle

**IMRT** : Intensity Modulated Radiation Therapy

**I.V** : Intra-Veineuse

**ITK** : Inhibiteur Tyrosine Kinase

**LIPOE** : Lésion Inflammatoire Péri-radriculaire d'Origine Endodontique

**LOB** : Limitation Ouverture Buccale

**MASCC/ ISOO** : Multinational Association for Supportive Care in Cancer/ International Society for Oral Oncology

**MEC** : Matrice Extra Cellulaire

**mIAS** : **m**TOR Inhibitor-Associated Stomatitis

**mTOR** : **m**ammalian Target Of **R**apamycin

**mW** : milliwatt

**NB** : Nota **B**ene

**NCI-CTC** : National Cancer Institute - Common Terminology Criteria

**NF-κB** : Nuclear Factor – **k**appa **B**

**NFS** : Numération Formule Sanguine

**nm** : nanomètre

**O.C** : Odontologie Conservatrice

**OCN** : OstéoChimioNécrose

**OMS** : Organisation Mondiale de la Santé

**ONM** : OstéoNécrose des Maxillaires

**O.P.T** : Orthopantomogramme

**ORN** : OstéoRadioNécrose

**O.R.L** : Oto-Rhino-Laryngologiste

**OHB** : Oxygénothérapie HyperBare

**PNB** : Polynucléaires Basophiles

**PNE** : Polynucléaires Eosinophiles

**PNN** : Polynucléaires Neutrophiles

**PPS** : Programme Personnalisé de Soins

**PRF** : Platelet Rich Fibrin

**PTA** : Polymyxine, Tobramycine, Amphotéricine B

**PUN** : Parodontite Ulcéro Nécrotique

**RCP** : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire

**ROS** : Reactive Oxygen Species



**RT** : RadioThérapie

**RTE** : Reprise de Traitement Endodontique

**RTOG** : RadioTherapy Oncology Group

**SAPHO** : Synovite, Acné, Pustulose palmo-plantaire, Hyperostose et Ostéite

**SFCO** : Société Française de Chirurgie Orale

**SFSCMFCO** : Société Française de Stomatologie, Chirurgie Maxillo-Faciale et Chirurgie Orale

**SOR** : Standards, Options, Recommandations

**T.C** : Thérapie Ciblée

**TCMH** : Teneur Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine

**TENS** : Stimulation Nerveuse Electrique Transcutanée

**TEMP/TDM** : Tomographie par Emission MonoPhotonique couplée à la TomoDensitoMétrie

**TNF- $\alpha$**  : Tumor Necrosis Factor **alpha**

**TR** : Traitement Radiculaire

**UV** : Ultra-Violet

**VADS** : Voie Aéro Digestive Supérieure

**VGM** : Volume Globulaire Moyen

**v.o**: voie orale

## Table des figures

<i>Figure 1: L'évolution de l'incidence et de la mortalité en France, tous cancers confondus, de 1980 à 2012, chez l'homme et la femme</i> .....	8
<i>Figure 2: Estimation du nombre de cas et de décès par localisation en 2012, chez l'homme et chez la femme</i> .....	9
<i>Figure 3: Disparités géographiques de la mortalité par cancer en France</i> .....	11
<i>Figure 4: CyberKnife® (Institut de Cancérologie de Lorraine : ICL)</i> .....	25
<i>Figure 5: Exemples de dosimétrie de lésion ORL selon une vue axiale (à gauche) et coronale (à droite)</i> .....	26
<i>Figure 6: Masque de contention et marquage lors du centrage d'une radiothérapie</i> .....	26
<i>Figure 7: Exemple de collimation réalisée avec un collimateur multilames</i> .....	27
<i>Figure 8: Curiethérapie</i> .....	30
<i>Figure 9: Exemple d'un schéma d'administration d'une chimiothérapie</i> .....	32
<i>Figure 10: Cathéter simple ou cathéter veineux central</i> .....	36
<i>Figure 11: Cathéter à site implantable</i> .....	36
<i>Figure 12: Site implantable</i> .....	36
<i>Figure 13: Analogie structurelle entre le pyrophosphate inorganique et le bisphosphonate</i> .	39
<i>Figure 14: Principaux modes d'action des thérapies ciblées dans les cancers</i> .....	44
<i>Figure 15 : Schéma d'évolution de la mucite en 5 phases: initialisation, réponse primaire à l'altération des cellules et de l'ADN, amplification du signal, ulcération et cicatrisation</i> .....	52
<i>Figure 16: Mucite buccale érythémateuse de grade 1</i> .....	55
<i>Figure 17: Mucites buccales avec érythèmes et plaques pseudo-membraneuses non confluentes de grade 2</i> .....	56
<i>Figure 18: Mucite buccale avec érythème et plaques pseudo-membraneuses confluentes de grade 3</i> .....	56
<i>Figure 19: Mucite buccale hémorragique de grade 4</i> .....	56
<i>Figure 20 : Histologie d'une glande salivaire normale (A) et d'une glande irradiée (B)</i> .....	75
<i>Figure 21: Les différents types de dysgueusies</i> .....	94
<i>Figure 22: "Test des 3 doigts" dans la limitation de l'ouverture buccale</i> .....	99
<i>Figure 23: Trismus à deux doigts</i> .....	99
<i>Figure 24: Exercices de mobilité mandibulaire</i> .....	101
<i>Figure 25 : "The Therabite Jaw Motion Rehabilitation System"</i> .....	102
<i>Figure 26: Aspects caractéristiques des caries post-radiques</i> .....	108
<i>Figure 27: Caries recouvertes d'une quantité très importante de plaque dentaire due à l'absence hygiène bucco-dentaire</i> .....	109

<b>Figure 28:</b> Caries post-radiales cervicales avancées et généralisées .....	109
<b>Figure 29:</b> Gouttières en vinyle thermoformées pour fluoruration .....	111
<b>Figure 30:</b> Fibroatrophie induite par l'irradiation.....	117
<b>Figure 31:</b> Evaluation du risque d'OCN.....	123
<b>Figure 32:</b> ONM .....	125
<b>Figure 33:</b> Orostome .....	125
<b>Figure 34:</b> Images scanner d'une ORN étendue à l'angle mandibulaire gauche.....	127
<b>Figure 35:</b> OCN (BPs = Zometa®).....	132
<b>Figure 36:</b> ONM (Zometa®): .....	132
<b>Figure 37:</b> Prise en charge d'un patient atteint d'une ONM avérée .....	134
<b>Figure 38:</b> Evolution des valeurs hématologiques au cours d'une chimiothérapie lors d'un protocole d'hématologie .....	135
<b>Figure 39:</b> Candidose aiguë .....	139
<b>Figure 40:</b> Candidose aiguë .....	140
<b>Figure 41:</b> Candidose chronique en foyers .....	140
<b>Figure 42:</b> Candidose chronique en foyers .....	141
<b>Figure 43:</b> Herpes de la commissure labiale: aspect des vésicules "en bouquet" .....	143
<b>Figure 44:</b> Parodontite ulcéro-nécrotique PUN.....	145
<b>Figure 45:</b> Manifestations buccales d'une thrombopénie .....	146
<b>Figure 46:</b> Gingivorragies dues à une thrombopénie.....	146
<b>Figure 47:</b> Mise en place d'une gouttière compressive chez un patient à risque hémorragique .....	147
<b>Figure 48:</b> Document remis au patient lors de la livraison des gouttières de fluoroprophyllaxie.....	153
<b>Figure 49:</b> Fiche de liaison radiothérapeute-odontologiste utilisée à l'ICL.....	154
<b>Figure 50:</b> Situation bucco-dentaire avant radiothérapie et décisions thérapeutiques .....	161
<b>Figure 51:</b> Soins bucco-dentaires avant radiothérapie et précautions à prendre .....	162
<b>Figure 52:</b> Soins bucco-dentaires pendant radiothérapie et précautions à prendre .....	164
<b>Figure 53:</b> Soins bucco-dentaires après radiothérapie et précautions à prendre .....	171
<b>Figure 54:</b> Protection plombée et son duplicata en résine .....	172
<b>Figure 55:</b> Bilan et mise en état bucco-dentaire avant chimiothérapie .....	178
<b>Figure 56:</b> Conduite à tenir en fonction des valeurs hématologiques du patient sous chimiothérapie .....	180
<b>Figure 57:</b> Conduite à tenir sur la prise en charge odontologique des patients traités par hormonothérapie .....	186

<b>Figure 58:</b> <i>Conduite à tenir sur la prise en charge des patients candidats à un traitement par BPs ou dénosumab dans le cadre d'une pathologie maligne</i> .....	188
<b>Figure 59:</b> <i>Conduite à tenir sur la prise en charge des patients traités ou ayant été traités par BPs ou Dénosumab</i> .....	192
<b>Figure 60:</b> <i>Bilan et mise en état bucco-dentaire avant la mise en place d'un traitement par thérapie ciblée</i> .....	194
<b>Figure 61:</b> <i>Précautions à prendre lors de soins bucco-dentaires chez les patients sous thérapie ciblée</i> .....	197

## Liste des tableaux

<i>Tableau 1: Les divergences dans l'évolution de l'incidence et de la mortalité selon le type de cancer en France métropolitaine .....</i>	10
<i>Tableau 2: Les différentes molécules de chimiothérapie .....</i>	33
<i>Tableau 3: Les différentes molécules d'hormonothérapie .....</i>	38
<i>Tableau 4: Structure moléculaire et puissance des BPs commercialisés .....</i>	40
<i>Tableau 5: Voie d'administration et indication des bisphosphonates commercialisés .....</i>	42
<i>Tableau 6: Anti-résorbeurs osseux (autres que BPs) .....</i>	43
<i>Tableau 7: Les molécules anti-angiogéniques et leurs indications .....</i>	45
<i>Tableau 8: Autres molécules anti-angiogéniques en cours de développement .....</i>	45
<i>Tableau 9: Les molécules de thérapies ciblées inhibitrices de HER et leurs indications .....</i>	46
<i>Tableau 10: Les molécules de thérapies ciblées inhibitrices de KIT et leurs indications .....</i>	47
<i>Tableau 11: Les molécules de thérapies ciblées inhibitrices de mTOR et leurs indications ..</i>	47
<i>Tableau 12: Classification des mucites selon l'OMS .....</i>	54
<i>Tableau 13: Classification des mucites selon le NCI-CTC (et du RTOG) .....</i>	55
<i>Tableau 14: Recommandations MASCC/ISOO de bonnes pratiques cliniques basées sur le niveau de preuves pour les mucites induites par une thérapie anti-cancéreuse .....</i>	61
<i>Tableau 15: Variation des pourcentages de sécrétion salivaire des glandes majeures et accessoires au cours des différentes conditions de stimulation .....</i>	73
<i>Tableau 16 : Classification de la xérostomie selon CTCAE v3.0 .....</i>	77
<i>Tableau 17: Les différents stimulateurs de salive .....</i>	84
<i>Tableau 18: Valeurs normales de l'hémogramme .....</i>	136
<i>Tableau 19: Score OMS, évaluation de la sévérité des toxicités hématologiques .....</i>	137
<i>Tableau 20: Indications d'avulsion ou de conservation dentaire pour l'assainissement de la cavité buccale avant chimiothérapie .....</i>	175
<i>Tableau 21: Recommandations de prescription d'une antibiothérapie prophylactique pour les actes non invasifs selon l'AFSSAPS .....</i>	181
<i>Tableau 22: Recommandations de prescription d'une antibiothérapie prophylactique pour les actes invasifs chez les patients immunodéprimés sous chimiothérapie selon l'AFSSAPS .....</i>	182
<i>Tableau 23: Schémas d'administration préconisés pour l'antibiothérapie prophylactique ..</i>	182
<i>Tableau 24: Recommandations de prescription d'une antibioprofylaxie, lors d'actes invasifs non chirurgicaux, chez les patients immunodéprimés sous thérapie ciblée, selon l'AFSSAPS .....</i>	195

## Références bibliographiques

1. Janin N. Introduction au processus de la cancérogenèse : les cancers sont des maladies génétiques somatiques. *Rev Méd Int.* 1994;15(12):821–9.
2. Borowski B. Les soins bucco-dentaires du malade cancéreux. Paris: Masson; 1986. 151 p.
3. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C. TNM classification of malignant tumours. 7e éd. Chichester: Wiley-Blackwell; 2010.309 p.
4. Tubiana M. Généralités sur la cancérogenèse. *C. R. Biol.* 2008;331(2):114–25.
5. Institut National du Cancer (INCa). Les facteurs de risques du cancer [en ligne]. [consulté le 19 mai 2015]. Disponible: <http://www.e-cancer.fr/cancerinfo/les-cancers/generalites/les-facteurs-de-risque>
6. Binder-Foucard F, Belot A, Delafosse P, Remontet L, Woronoff AS, Bossard N. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire; 2013. Partie 1 – Tumeurs solides; 122.
7. Institut National du Cancer (INCa). La situation du cancer en France en 2012. [en ligne]. Boulogne-Billancourt: Institut National du Cancer; 2013. [consulté le 10 juil 2014]. Disponible: <http://www.e-cancer.fr/publications/69-epidemiologie/629-la-situation-du-cancer-en-france-en-2012>
8. Institut National du Cancer (INCa). Les cancers en France en 2014; l'essentiel des faits et chiffres [en ligne]. Boulogne-Billancourt: Institut National du Cancer; 2015. [consulté le 10 juil 2014]. Disponible: <http://www.e-cancer.fr/publications/69-epidemiologie/825-les-cancers-en-france-en-2014-lessentiel-des-faits-et-chiffres>
9. Institut National du Cancer (INCa). Mise en perspective de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine [en ligne]. [consulté le 15 juil 2014]. Disponible: <http://lesdonnees.e-cancer.fr/les-indicateurs/29-incidence-mortalite/38-ensemble-des-cancers/28-epidemiologie-des-cancers-en-france-metropolitaine-incidence/64-evolution-incidence-et-mortalite-par-cancer-en-france.html>
10. Haute Autorité de Santé (HAS). Réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP). [en ligne]. 2014 [consulté le 15 juil 2014]. Disponible: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-02/reunion\\_de\\_concertation\\_pluridisciplinaire\\_fiche\\_technique\\_2013\\_01\\_31.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-02/reunion_de_concertation_pluridisciplinaire_fiche_technique_2013_01_31.pdf)
11. Maranninchi D, Houvenaeghel G, Viens P, Cowen D. Traitement des cancers : chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie, hormonothérapie. La décision thérapeutique multidisciplinaire et l'information du malade [en ligne]. 2005 [consulté le 15 juil 2014]. Disponible: <http://medidacte.timone.univ-mrs.fr/webcours/Comite-etudes/ItemsENC/sitelocal/disciplines/niveaudiscipline/niveaumodule/Item141/leconimprim.pdf>

12. Circulaire DHOS/SDO no 2005-101 du 22 février 2005 relative à l'organisation des soins en cancérologie [en ligne]. 2005 [consulté le 22 mai 2015]. Disponible: <http://www.sante.gouv.fr/fichiers/bo/2005/05-03/a0030034.htm>
13. Institut National du Cancer (INCa). Les Plans cancer de 2003 à 2013 [en ligne]. [consulté le 23 mai 2015]. Disponible: <http://www.e-cancer.fr/le-plan-cancer/les-plans-cancer-de-2003-a-2013>
14. Institut National du Cancer (INCa). Les types de chirurgie et leurs buts [en ligne]. [consulté le 27 avr 2014]. Disponible: <http://www.e-cancer.fr/cancerinfo/se-faire-soigner/traitements/chirurgie/types-et-objectifs>
15. Bergerat JP. Onco-hématologie. Thoiry: Heures de France; 1996. 495 p.
16. Nicolas Hudin. Développement de nouvelles sondes per-opératoires positon pour guider la chirurgie des tumeurs solides [Thèse de doctorat en physique]. Paris: Université Paris Sud - Paris XI; 2013. 209 p. Disponible: <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00906756>
17. Moreau A, Giammarile F. Controverse : est-il nécessaire de faire des images (lymphoscintigraphies) pour repérer le ganglion sentinelle dans le cancer du sein ? Méd. Nucl. 2015;39(3):310–4.
18. Quémard-Barrali G, Floret F, Kantelip B, Boulahdour Z, Boulahdour H. Le ganglion sentinelle dans les cancers de la cavité orale: impact clinique et apport de l'imagerie hybride. Méd. Nucl. 2012;36(5):257–67.
19. Institut National du Cancer (INCa). Comprendre la radiothérapie. Boulogne-Billancourt: Institut national du cancer; 2009. 106 p.
20. Morère JF, Bouillet T, Crépin M. Le cancer pour les nuls. Paris: First éd.; 2011. 295 p.
21. Vogin G. Radiosensibilité, radiocurabilité et réparation. Cancer/Radiothér. 2011;15(4):294–306.
22. Lartigau E, Dubray B, Mornex F. Biological mechanisms of late effects of ionizing radiations. Cancer radiother. 1996;1(6):669–76.
23. Institut de Cancérologie de Lorraine (ICL). Radiothérapie [en ligne]. 2013 [consulté le 15 avr 2015]. Disponible: <http://www.icl-lorraine.fr/index.php/soigner/radiotherapie117>
24. Service oncologie-radiothérapie. Hôpital Tenon. La radiothérapie avec modulation d'intensité [en ligne]. [consulté le 15 avr 2015]. Disponible: <http://radiotherapie-tenon.aphp.fr/les-techniques-de-traitement/la-radiotherapie-avec-modulation-dintensite/>
25. Info Sarcomes. Sarcomes et radiothérapie [en ligne]. c2015 [consulté le 15 avr 2015]. Disponible: <http://www.infosarcomes.org/sarcomes-et-radiotherapie>
26. Lapeyre M, Coche-Dequéant B, Moreira J-F, Le Bourhis J, Peiffert D. Curiethérapie des cancers des voies aérodigestives supérieures. Cancer/Radiothér. 2013;17(2):130–5.

27. D. Peiffert, J.M. Ardiet, I. Barillot, J. Bonnet, A. Bossi, et al. Rapport d'expertise sur la curiethérapie [en ligne]. 2012 [consulté le 27 mai 2015]. Disponible: <http://www.sfro.org/15-documents-archives.html#>
28. Lapeyre M, Bellière A, Hoffstetter S, Peiffert D. Curiothérapie des cancers de la tête et du cou (cavum exclu). *Cancer/Radiothér.* 2008;12(6):515–21.
29. Mazon JJ, Ardiet JM, Haie-Méder C, Kovács G, Levendag P, Peiffert D, et al. GEC-ESTRO recommendations for brachytherapy for head and neck squamous cell carcinomas. *Radiother. Oncol.* 2009;91(2):150–6.
30. Peiffert D, Hannoun-Lévi J-M, Oldrini S, Brunaud C. Arrêt de la commercialisation des fils d'iridium 192 en France : proposition du groupe de curiethérapie de la Société française de radiothérapie oncologique. *Cancer/Radiothér.* 2014;18(5–6):441–6.
31. Leichtnam-Dugarin L, Vennin P. Institut National du Cancer (INCa). Comprendre la chimiothérapie. Boulogne-Billancourt: Institut national du cancer; 2011. 127 p.
32. Haute Autorité de Santé (HAS). Pertinence du développement de la chimiothérapie en Hospitalisation à Domicile: analyse économique et organisationnelle. [en ligne]. 2013 [consulté le 5 mars 2015]. Disponible : [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-11/chimiotherapie\\_en\\_hospitalisation\\_a\\_domicile\\_-\\_note\\_de\\_cadrage.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-11/chimiotherapie_en_hospitalisation_a_domicile_-_note_de_cadrage.pdf)
33. Lechat P. Médicaments utilisés en chimiothérapie anticancéreuse [en ligne]. 2006 [consulté le 1 mai 2014]. Disponible: <http://www.chups.jussieu.fr/polys/pharmaco/poly/POLY.Chp.20.2.3.html>
34. Société canadienne du cancer. Types de chimiothérapie [en ligne]. 2015 [consulté le 1 mai 2014]. Disponible: <http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/diagnosis-and-treatment/chemotherapy-and-other-drug-therapies/chemotherapy/types-of-chemotherapy>
35. Najm SA, Lesclous P, Lombardi T, Bouzouita I, Carrel JP, Samson J. Ostéonécrose des maxillaires dues aux bisphosphonates: mise au point. *MBCB Med Buccale Chir Buccale.* 2008;14(1):5 – 18.
36. Société Française de Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale. Implantologie et Bisphosphonates: recommandations de bonne pratique [en ligne]. 2012 [consulté le 24 mars 2015]. Disponible: [http://issuu.com/livret/docs/recommandations\\_2012\\_bisphosphonate](http://issuu.com/livret/docs/recommandations_2012_bisphosphonate)
37. LaBelle HR, Lauterbach A. Bisphosphonates et ostéonécrose des maxillaires: énoncé de documentation. Première partie: documentation colligée en rapport avec les BPs et l'ONM. *J Ordre Dent Qué.* 2011;48(6):7-14.
38. Laurent F, Alantar A, Baranes M, Bouaziz F, Davido N, Doucet P. Risques médicaux: guide de prise en charge par le chirurgien-dentiste. Paris: Association dentaire française; 2013. 135 p.



39. Aissi S, Ben Mrad M, Zarraa S, Bounedjar A, Laabidi S, Boussen H. Thérapies anticancéreuses ciblées: vers une nouvelle toxicologie? *Pathol Biol.* 2012;60(4):234–8.
40. Association pour la Recherche en Cancérologie de Saint-Cloud (ARCS). Les thérapies ciblées [en ligne]. 2013 [consulté le 10 avr 2014]. Disponible: <http://www.arcs.asso.fr/le-cancer-en-pratique/les-grandes-therapeutiques/les-therapies-ciblees.htm>
41. Dreyer C, Raymond E, Faivre S. Les thérapies ciblées et leurs indications dans les tumeurs solides. *Revue méd interne.* 2009;30(5):416–24.
42. Wong HM. Oral complications and management strategies for patients undergoing cancer therapy. *ScientificWorldJournal.* 2014;2014:581795.
43. Peterson DE, Keefe DM, Sonis ST. New Frontiers in Mucositis. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2012:545-51.
44. Campos MI, Campos CN, Aarestrup BJ. Oral mucositis in cancer treatment: natural history, prevention and treatment. *Mol Clin Oncol.* 2014;2(3):337–40.
45. Lalla RV, Bowen J, Barasch A, Elting L, Epstein J, Keefe DM et al. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer.* 2014;120(10):1453–61.
46. 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.
47. Sibaud V, Boralevi F, Vigarios E, Fricain JC. Toxicité endobuccale des thérapies ciblées anticancéreuses. *Ann dermatol vénéréol.* 2014;141(5):354–63.
48. Sonis ST. Pathobiology of oral mucositis: novel insights and opportunities. *The Journal of Supportive Oncology.* 2007;5(9 Suppl 4):3–11.
49. Caillot É, Denis F. Mucites radio-induites buccopharyngées : actualités sur la prise en charge. *Cancer Radiothér.* 2012;16(5–6):358–63.
50. Sonis ST. Mucositis: The impact, biology and therapeutic opportunities of oral mucositis. *Oral oncol.* 2009;45(12):1015–20.
51. Epstein JB, Thariat J, Bensadoun RJ, Barasch A, Murphy BA, Kolnick L, et al. Oral complications of cancer and cancer therapy: from cancer treatment to survivorship. *CA Cancer J Clin.* 2012;62(6):400–22.
52. Bensadoun R-J, Le Page F, Darcourt V, Bensadoun F, Ciais G, Rostom YA, et al. Mucite radio-induite des voies aérodigestives: prévention et prise en charge. *Recommandations du groupe Mucites MASCC/ISOO\**. *Bull du cancer.* 2006;93(2):201–11.
53. Rocher P, Goldberg M, Féki A, Abi Najm S, Descroix V, Gauzeran D, et al. Le chirurgien-dentiste face au cancer: du diagnostic précoce du cancer buccal à la prise en charge du patient cancéreux. Paris : Association dentaire Française; 2008. 181 p.

54. Eilers J, Million R. Clinical Update: Prevention and Management of Oral Mucositis in Patients with Cancer. *Semin Oncol Nurs.* 2011;27(4):e1–e16.
55. Association française pour les soins oncologiques de support (AFSOS). Mucites et Candidoses [en ligne]. 2010 [consulté le 6 avril 2015]. Disponible : [http://www.afsos.org/IMG/pdf/Mucites\\_et\\_candidoses-2.pdf](http://www.afsos.org/IMG/pdf/Mucites_et_candidoses-2.pdf)
56. Guinand N, Dulguerov P, Giger R. Xérostomie radio-induite: prévention, traitement, perspectives. *Rev méd suisse.* 2007;3(127):2225–9.
57. Roche Y. Risques médicaux au cabinet dentaire en pratique quotidienne: identification des patients, évaluation des risques, prise en charge: prévention, précautions. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2010. 722 p.
58. Turner L, Mupparapu M, Akintoye SO. Review of the Complications Associated with Treatment of Oropharyngeal Cancer: A Guide to the Dental Practitioner. *Quintessence int.* 2013;44(3):267.
59. Muster D. Sialomodulateurs. *EMC Chirurgie orale et maxillo-faciale.* 2009:1-7. [Article 22-012-A-05].
60. Meyer-Lueckel H, Kielbassa AM. Utilisation de succédanés salivaires chez les patients souffrant de xérostomie. *Rev Mens Suisse Odontostomatol.* 2002;112(10):1049–58.
61. Maladiere E, Vacher C, Lezy JP. Débitimétrie salivaire globale: évaluation de 3 techniques de mesure. *Rev Stomatol Chir Maxillofac.* 1999;100(5):226–9.
62. Devoize L, Dallel R. Au quotidien de l'article: salivation. *Médecine.* 2010;18(7):0–2.
63. Toledano I, Graff P, Serre A, Boisselier P, Bensadoun R-J, Ortholan C, et al. Intensity-modulated radiotherapy in head and neck cancer: results of the prospective study GORTEC 2004–03. *Radiother. Oncol.* 2012;103(1):57–62.
64. 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. *Supportive cancer therapy.* 2004;1(2):111–8.
65. Guedj A, Agbo-Godeau S. La xérostomie: explorer et soulager. *Rev prat.* 2006;56(JUN):1–7.
66. Cancer Therapy Evaluation Program. Common terminology criteria for adverse events v3.0 [en ligne]. 2006 [consulté le 6 janv 2015]. Disponible : [http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic\\_applications/docs/ctcae3.pdf](http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf)
67. Vissink A, Burlage FR, Spijkervet FKL, Jansma J, Coppes RP. Prevention and treatment of the consequences of head and neck radiotherapy. *Crit Rev Oral Biol Med.* 2003;14(3):213–25.

68. LeVeque FG, Montgomery M, Potter D, Zimmer MB, Rieke JW, Steiger BW, et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-titration study of oral pilocarpine for treatment of radiation-induced xerostomia in head and neck cancer patients. *J Clin Oncol*. 1993;11(6):1124–31.
69. Smatt V, Briere M, Cornebise-Drouhet F, Maugey N, Robin M. Approche thérapeutique de la xérostomie post-radique: prothèse réservoir et «glande salivaire artificielle». *Rev Stomatol Chir Maxillofac*. 1989;90(5):325–9.
70. Lamendin H, Toscano G, Requirand P. Phytothérapie et aromathérapie buccodentaires. *EMC-Dent*. 2004;1(2):179–92.
71. Lamendin H. Au quotidien de l'article: recueil pratique de phytothérapie buccodentaire. *Médecine*. 2011;10(5):0–2.
72. De Moraes Ramos FM, Pontual ML dos A, Almeida SM de, Bóscolo FN, Tabchoury CPM, Novaes PD. Evaluation of radioprotective effect of vitamin E in salivary dysfunction in irradiated rats. *Arch oral biol*. 2006;51(2):96–101.
73. Nagler R, Marmary Y, Golan E, Chevion M. Novel protection strategy against X-ray-induced damage to salivary glands. *Radiation research*. 1998; 149, 271–276.
74. Wasserman TH, Brizel DM, Henke M, Monnier A, Eschwege F, Sauer R, et al. Influence of intravenous amifostine on xerostomia, tumor control, and survival after radiotherapy for head-and-neck cancer: 2-year follow-up of a prospective, randomized, phase III trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;63(4):985–90.
75. Coppes RP, Zeilstra LJW, Kampinga HH, Konings AWT. Early to late sparing of radiation damage to the parotid gland by adrenergic and muscarinic receptor agonists. *BrJ cancer*. 2001;85(7):1055.
76. Konings AW, Coppes RP, Vissink A. On the mechanism of salivary gland radiosensitivity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;62(4):1187–94.
77. Baum BJ, Zheng C, Cotrim AP, Goldsmith CM, Atkinson JC, Brahim JS, et al. Transfer of the AQP1 cDNA for the correction of radiation-induced salivary hypofunction. *Biochim Biophys Acta*. 2006;1758(8):1071–7.
78. Joraku A, Sullivan CA, Yoo JJ, Atala A. Tissue engineering of functional salivary gland tissue. *Laryngoscope*. 2005;115(2):244–8.
79. Seikaly H, Jha N, Harris JR, Barnaby P, Liu R, Williams D, et al. Long-term outcomes of submandibular gland transfer for prevention of postradiation xerostomia. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004;130(8):956–61
80. Jedel E. Acupuncture in xerostomia—a systematic review. *J Oral Rehabil*. 2005;32(6):392–6.

81. Alimi D, Poulain P, Brulé S, Véricel R, Cornillot P, Le Toumelin P. Etude contrôlée randomisée évaluant l'action de l'auriculothérapie dans la xérostomie induite par la radiothérapie des tumeurs de la tête et du cou. *Rev Odonto-Stomatol.* 2012;41:245–59.
82. Steller M, Chou L, Daniels TE. Electrical stimulation of salivary flow in patients with Sjögren's syndrome. *J dent res.* 1988;67(10):1334–7.
83. Hargitai IA, Sherman RG, Strother JM. The effects of electrostimulation on parotid saliva flow: a pilot study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2005;99(3):316–20.
84. Forner L, Hyldegaard O, Brockdorff AS von, Specht L, Andersen E, Jansen EC, et al. Does hyperbaric oxygen treatment have the potential to increase salivary flow rate and reduce xerostomia in previously irradiated head and neck cancer patients? A pilot study. *Oral Oncol.* 2011;47(6):546 – 551.
85. Epstein JB, Barasch A. Taste disorders in cancer patients: pathogenesis, and approach to assessment and management. *Oral Oncol.* 2010;46(2):77–81.
86. Kettaneh A, Fain O, Stirnemann J, Thomas M. Les troubles du goût. *Revue méd interne.* 2002;23(7):622–31.
87. Favre G, Pillon F. Les troubles iatrogènes du goût. *Actual Pharm.* 2012;51(515):32–3.
88. Hovan AJ, Williams PM, Stevenson-Moore P, Wahlin YB, Ohrn KE, Elting LS, et al. A systematic review of dysgeusia induced by cancer therapies. *Support care cancer.* 2010;18(8):1081–7.
89. 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.
90. Chaveli-López B. Oral toxicity produced by chemotherapy: A systematic review. *J Clin Exp Dent.* 2014;6(1):e81.
91. Dijkstra PU, Kalk WWI, Roodenburg JLN. Trismus in head and neck oncology: a systematic review. *Oral oncol.* 2004;40(9):879–89.
92. Bensadoun R-J, 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 in cancer.* 2010;18(8):1033–8.
93. 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):328–32.
94. The Oral Cancer Foundation. Trismus. 2014 [consulté le 29 jan 2015]; Disponible: <http://www.oralcancerfoundation.org/complications/trismus.php>
95. ToothNature. Trismus. [consulté le 3 mai 2015]; Disponible: <http://www.toothnature.com/2011/05/trismus.html>

96. Atos medical [en ligne]. [Image], Therabite Jaw Motion Rehabilitation System. [consulté le 3 mai 2015]. Disponible: [http://i.ebayimg.com/00/s/NjAwWDYwMA==/z/MWkAAOxyDEVsBssA/\\$%28KGrHqR,!lQFJh,-kCsqBSbsr+ktEQ~~60\\_35.JPG](http://i.ebayimg.com/00/s/NjAwWDYwMA==/z/MWkAAOxyDEVsBssA/$%28KGrHqR,!lQFJh,-kCsqBSbsr+ktEQ~~60_35.JPG)
97. Alpaslan G, Alpaslan C, Gögen H, Aynur O, Çetiner S, Karadeniz C. Disturbances in oral and dental structures in patients with pediatric lymphoma after chemotherapy: A preliminary report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1999;87(3):317–21.
98. Dahllöf G, Rozell B, Forsberg C-M, Borgström B. Histologic changes in dental morphology induced by high dose chemotherapy and total body irradiation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1994;77(1):56–60.
99. Jaffe N, Toth BB, Hoar RE, Ried HL, Sullivan MP, McNeese MD. Dental and maxillofacial abnormalities in long-term survivors of childhood cancer: effects of treatment with chemotherapy and radiation to the head and neck. *Pediatrics.* 1984;73(6):816–23.
100. Avşar A, Elli M, Darka Ö, Pinarli G. Long-term effects of chemotherapy on caries formation, dental development, and salivary factors in childhood cancer survivors. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.* 2007;104(6):781–9.
101. Bonnot J, Pillon F. Chimiothérapie anticancéreuse et prise en charge bucco-dentaire. *Actual Pharm.* 2013;52(522):49–52.
102. Tarragano H, Illouz B, Moyal F, Missika P, Ben Slama L. *Cancers de la cavité buccale: du diagnostic aux applications thérapeutiques.* Rueil Malmaison : Ed. CdP; 2008. 138 p.
103. Magremanne M, Picheca S, Reychler H. Diagnostic étiologique des ostéonécroses maxillo-mandibulaires, ostéites à bisphosphonates et ostéoradionécroses exceptées. *Revue de Stomatologie, de Chirurgie Maxillo-faciale et de Chirurgie Orale.* 2014;115(1):e1–e7.
104. Salino S, Bodard A-G, Timour Q. Ostéoradionécrose et ostéonécrose des maxillaires aux bisphosphonates. *Odontologie.* 2010;23(760-A):06.
105. Raoul G, Maes JM, Pasquier D, Nicola J, Ferri J. Ostéoradionécroses des maxillaires (maxillaire et mandibulaire). *EMC-Stomatol.* 2005;1(4):255–76.
106. 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]. 2007 [consulté le 19 fev 2015]. Disponible: [www.anism.sante.fr/content/download/11694/140950/.../lp071203.pdf](http://www.anism.sante.fr/content/download/11694/140950/.../lp071203.pdf)
107. Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B, et al. American association of oral and maxillofacial surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw-2014 update. *J Oral Maxillofac Surg.* 2014;72(10):1938–56.
108. Gunepin M, Derache F, De Jaureguibery J-P, Bladé J-S, Gisserot O, Cathelinaud O, et al. Ostéonécroses des maxillaires dues aux bisphosphonates administrés par voie intraveineuse: incidence et facteurs de risque. *Méd Buccale Chir Buccale.* 2013;19(1):21–31.

109. Hinchy NV, Jayaprakash V, Rossitto RA, Anders PL, Korff KC, Canallatos P, et al. Osteonecrosis of the jaw—Prevention and treatment strategies for oral health professionals. *Oral oncol.* 2013;49(9):878–86.
110. Saule E, Ricard E, Vergne-Salle P, Bonnet C, Trèves R, Bertin P. Évaluation du risque d'ostéonécrose des maxillaires sous dénosumab. *Rev Rhum.* 2014;81(2):191–2.
111. Lyons A, Ghazali N. Osteoradionecrosis of the jaws: current understanding of its pathophysiology and treatment. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2008;46(8):653–60.
112. Meyer I. Infectious diseases of the jaws. *J Oral Surg.* 1970;28(1):17–26.
113. Titterington WP. Osteomyelitis and osteoradionecrosis of the jaws. *J Oral Med.* 1971;26(1):7–16.
114. Marx RE. Osteoradionecrosis: a new concept of its pathophysiology. *J Oral Maxillofac Surg.* 1983;41(5):283–8.
115. Dambrain R. The pathogenesis of osteoradionecrosis. *Rev stomatol chirmaxillo-fac.* 1993;94(3):140–7.
116. Barrier A, Lescaille G, Rigolet A, Ruhin-Poncet B. Ostéonécrose des mâchoires par bisphosphonates per os. *Entret Bichat Stomatol.* 2010:474-7.
117. European Medicines Agency. Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw [en ligne]. 2009 [consulté le 21 fev 2015]. Disponible: [www.ema.europa.eu/docs/en.../WC500051428.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en.../WC500051428.pdf)
118. Goldwaser BR, Chuang SK, Kaban LB, August M. Risk factor assessment for the development of osteoradionecrosis. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 2007;65(11):2311–6.
119. Société Française de Stomatologie, 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]. 2013 [consulté le 19 fev 2015]. Disponible: <http://www.sfscmfco.fr/wp-content/uploads/2012/12/Reco-chirurgie-oromaxillofaciale-et-m%C3%A9dicaments-antir%C3%A9sorbeurs...VF-juillet-2013.pdf>
120. 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):433–41.
121. Orlandini F, Bossard D, Blanc G, Bodard AG, Gourmet R. Ostéonécrose de la machoire sous biphosphonates: aspects radiologiques. *J Radiol.* 2009;90(2):199–205.
122. 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):236–43.

123. Bedogni A, Fusco V, Agrillo A, Campisi G. Learning from experience. Proposal of a refined definition and staging system for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ). *Oral dis.* 2012;18(6):621–3.
124. Ruggiero SL *et al.* American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw. 2009; *Australian endodontic journal* 35, 119–130.
125. Académie Nationale de Chirurgie Dentaire (ANCD). Biphosphonates et Odontologie, attitude du chirurgien-dentiste. [en ligne]. [2009] [consulté le 4 mars 2015]. Disponible: <http://www.academiedentaire.fr/attachments/0000/1139/BISPHOSPHONATES.pdf>
126. Thariat J, de Mones E, Darcourt V, Poissonnet G, Marcy PY, Guevara N, et al. Dent et irradiation : prévention et traitement des complications dentaires de la radiothérapie y compris l'ostéoradionécrose. *Cancer Radiothér.* 2010;14(2):137–44.
127. Lefevre E. Les patients sous biphosphonates: conduites à tenir en chirurgie buccale [Thèse d'exercice de chirurgie dentaire]. Nice: Université de Nice Sophia-Antipolis; 2014. 93 p. Disponible: <http://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00943562>
128. Lowenthal RM, Eaton K. Toxicity of chemotherapy. *Hematol Oncol Clin North Am.* 1996;10(4):967–90.
129. Dentistry AA of P. Guideline on dental management of pediatric patients receiving chemotherapy, hematopoietic cell transplantation, and/or radiation. *Pediatr dent.* 2013;35(5):E185.
130. Berthélémy S. L'hémogramme ou numération-formule sanguine. *Actual Pharm.* 2014;53(538):53–5.
131. Develoux M, Bretagne S. Candidoses et levures diverses. *EMC Maladies infectieuses.* 2005;2(3):119–39.
132. Lombardi T, Samson J, Kuffer R. La muqueuse buccale: de la clinique au traitement. Paris: Éd. Med'com; 2009. 416 p.
133. Calop J, Limat S, Fernandez C. Pharmacie clinique et thérapeutique. 4<sup>e</sup> éd. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2012. 1296 p.
134. Casamajor P, Descroix V. La prescription ciblée en odontologie. Paris: Ed. CdP; 2009. 279 p.
135. Hancock PJ, Epstein JB, Sadler GR. Traitements buccodentaires en rapport avec la radiothérapie de la tête et du cou. *J Can Dent Assoc.* 2003;69(9):585–90.
136. Dentista en tu Ciudad. Patologías orales comunes: herpes labial y bruxismo [en ligne]. 2013 [consulté le 18 avr 2015]. Disponible: <http://dentistaentuciudad.com/blog/tag/herpes-labial/>

137. Koumiti H, Ben Yahya I. Stratégie de prise en charge odontologique des patients VIH [en ligne]. 2012 [consulté le 5 juin 2015]. Disponible: <http://www.lecourrierdudentiste.com/dossiers-du-mois/strategie-de-prise-en-charge-odontologique-des-patients-vih.html>
138. Chbicheb S, Hakkou F, El Wady W. Troubles de l'hémostase : manifestations buccales et prise en charge. EMC - Médecine buccale. 2013;8(6):1-8. [Article 28-860-M-40].
139. Simart S. Les cancers de la cavité buccale et leurs traitements IV - Le chirurgien-dentiste face au malade cancéreux. Rôle et attitude pratique [en ligne]. 2002 [consulté le 3 déc 2015]. Disponible: <http://www.dentalespace.com/dentiste/formation/72-cancers-cavite-buccale-leurs-traitements-iv-chirurgien-dentiste-face-malade-cancereux-role-attitude-pratique.htm>
140. Jawad H, Hodson NA, Nixon PJ. A review of dental treatment of head and neck cancer patients, before, during and after radiotherapy: part 1, part 2. Br Dent J. 2015 Jan 23;218(2):69–74.
141. Société Française de Chirurgie Orale (SFCO). Prise en charge des foyers infectieux bucco-dentaires. [en ligne]. 2012 [consulté le 24 mars 2015]. Disponible: [http://www.societechirorale.com/documents/Recommandations/recommandations\\_foyers\\_infectieux\\_1.pdf](http://www.societechirorale.com/documents/Recommandations/recommandations_foyers_infectieux_1.pdf)
142. Association française pour les soins oncologiques de support (AFSOS). Référentiels inter régionaux en Soins Oncologiques de Support. Radiothérapie et soins bucco dentaires. Oncologie. 2011;13:378-83.
143. Recommandations de la SFMBCB: emploi des vasoconstricteurs en odonto-stomatologie. Med Buccale Chir Buccale. 2009;15:S13-S15.
144. Bernard C. L'efficacité du collage sur la carie post-radique: élaboration d'un protocole d'étude [Thèse de chirurgie dentaire]. Lyon: Université Claude Bernard Lyon I; 2014. 96 p. Disponible: <http://n2t.net/ark:/47881/m6z60mbd>
145. Biscaro SL, Moraes RR, Correr AB, Almeida SM, Boscolo FN, Soares CJ, et al. Effect of X-ray radiation dose on the bond strength of different adhesive systems to dentin. J Adhes Dent. 2009;11(5):355.
146. Chai WL, Ngeow WC, Ramli R, Rahman RA. Managing complications of radiation therapy in head and neck cancer patients: Part II. Management of radiation-induced caries. Singapore Dent J. 2005;28(1):4.
147. Silva ARS, Alves FA, Berger SB, Giannini M, Goes MF, Lopes MA. Radiation-related caries and early restoration failure in head and neck cancer patients. A polarized light microscopy and scanning electron microscopy study. Support Care Cancer. 2010;18(1):83–7.
148. Haveman CW, Redding SW. Dental management and treatment of xerostomic patients. Tex Dent J. 1998;115(6):43–56.



149. McComb D, Erickson RL, Maxymiw WG, Wood RE. A clinical comparison of glass ionomer, resin-modified glass ionomer and resin composite restorations in the treatment of cervical caries in xerostomic head and neck radiation patients. *Oper Dent*. 2001;27(5):430–7.
150. De Moor RJ, Stassen IG, van't Veldt Y, Torbeyns D, Hommez GM. Two-year clinical performance of glass ionomer and resin composite restorations in xerostomic head-and neck-irradiated cancer patients. *Clin Oral Investig*. 2011;15(1):31–8.
151. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS). Prescription des antibiotiques en pratique bucco-dentaire [en ligne]. 2011 [consulté le 24 mars 2015]. Disponible:  
<http://ansm.sante.fr/content/download/35746/466635/version/2/file/RBPbuccoo-dentaire-argu.pdf>.
152. Semur F, Seigneuric JB. Complications des avulsions dentaires: prophylaxie et traitement. *EMC Méd buccale*. 2008;28–755.
153. Réseau de cancérologie Rhône-Alpes. Chimiothérapie et soins bucco-dentaires: les référentiels soins oncologiques de support [en ligne]. 2010 [consulté le 24 mars 2015]. Disponible:  
<http://espacecancer.sante-ra.fr/Ressources/referentiels/PRA-SOS-1012CTBUDEN.pdf>
154. Folwaczny M, Hickel R. Aspects de la prise en charge medico-dentaire des patients immunosupprimés-1ère partie. *Schweiz MonSchr Zahnmed*. 2001;111(10):1215–24.
155. López BC, Esteve CG, Pérez MGS. Dental treatment considerations in the chemotherapy patient. *J Clin Exp Dent*. 2011;3(1):e31–e42.
156. Aquilina-Arnold J, Grater-Nakamura C. Chemotherapy: considerations for dental hygienists. *Can J Dent Hyg*. 2008;42(5).
157. Mermel LA, Farr BM, Sherertz RJ, Raad II, O'Grady N, Harris JS, et al. Guidelines for the management of intravascular catheter-related infections. *Infect Control*. 2001;22(04):222–42.
158. Demoersman J, Soueidan A, Corre P, Pers JO. Prise en charge des patients sous anticorps thérapeutiques en odontostomatologie. *Revue de Stomatologie, de Chirurgie Maxillo-faciale et de Chirurgie Orale*. 2014;115(3):152–63.
159. Malan J, Ettinger K, Naumann E, Beirne OR. The relationship of denosumab pharmacology and osteonecrosis of the jaws. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2012;114(6):671–6.
160. Gounant V, Milleron B, Assouad J, Gligorov J, Lavole A, Wislez M, et al. Bevacizumab et actes invasifs: recommandations pratiques. *Rev Mal Respir*. 2009;26(2):221–6.

# Table des matières

## Introduction

## Première partie : Le cancer et ses traitements

<b>I</b>	<b>Le cancer</b> .....	<b>3</b>
<b>I.1</b>	<b>Définition</b> .....	<b>3</b>
<b>I.2</b>	<b>Caractéristiques du tissu cancéreux</b> .....	<b>3</b>
<b>I.3</b>	<b>Classification</b> .....	<b>4</b>
<b>I.4</b>	<b>Facteurs de la cancérogénèse</b> .....	<b>6</b>
<b>I.5</b>	<b>Epidémiologie</b> .....	<b>7</b>
<b>II</b>	<b>Les traitements anti-cancéreux</b> .....	<b>12</b>
<b>II.1</b>	<b>Prise en charge et coordination multidisciplinaire</b> .....	<b>12</b>
II.1.1	Les participants à une RCP .....	13
II.1.2	Quand une RCP est-elle nécessaire ?.....	13
II.1.3	Le déroulement de la RCP .....	13
II.1.4	L'objectif de la RCP .....	14
<b>II.2</b>	<b>La chirurgie carcinologique</b> .....	<b>15</b>
II.2.1	La chirurgie au sein des démarches pré-thérapeutiques .....	15
II.2.2	Chirurgie du cancer.....	15
II.2.2.1	Chirurgie d'exérèse à visée curative .....	16
II.2.2.2	Chirurgie des territoires de drainage lymphatique.....	17
II.2.2.3	Chirurgie des masses résiduelles, chirurgie des métastases, chirurgie des récidives .	18
II.2.2.4	Chirurgie des complications et des séquelles .....	18
II.2.2.5	Chirurgie de reconstruction .....	19
II.2.2.6	Autres aspects de la chirurgie carcinologique .....	19
<b>II.3</b>	<b>La radiothérapie</b> .....	<b>20</b>
II.3.1	Radiothérapie externe transcutanée .....	20
II.3.1.1	Définition.....	20
II.3.1.2	Indications.....	20
II.3.1.3	Objectifs.....	21
II.3.1.4	Principes de la radiothérapie.....	21
II.3.1.4.1	Les particules utilisées .....	21
II.3.1.4.2	Mécanisme d'action .....	22
II.3.1.4.3	Notions de dose, fractionnement, étalement .....	24
II.3.1.5	Les appareils et techniques de radiothérapie externe .....	24
II.3.1.6	Le déroulement de la radiothérapie externe.....	25
II.3.1.6.1	La simulation ou centrage .....	25
II.3.1.6.1.1	Définition des volumes cibles et critiques .....	25
II.3.1.6.1.2	Calcul de la dose .....	26
II.3.1.6.1.3	Marquage et contrôle du positionnement.....	26
II.3.1.6.2	La séance d'irradiation.....	27
II.3.1.6.3	Le suivi.....	27
II.3.2	Curiethérapie.....	28
II.3.2.1	Définition.....	28
II.3.2.2	Indications.....	28
II.3.2.3	Objectifs.....	29
II.3.2.4	Les sources radioactives .....	29
II.3.2.5	Le déroulement de la curiethérapie.....	29
II.3.2.5.1	Mise en place du dispositif .....	29
II.3.2.5.2	Calcul du débit de dose .....	29

II.3.2.5.3 Irradiation.....	30
<b>II.4 La chimiothérapie .....</b>	<b>31</b>
II.4.1 Définition.....	31
II.4.2 Indications.....	31
II.4.3 Principes de la chimiothérapie.....	32
II.4.4 Les molécules cytotoxiques et cytostatiques de chimiothérapie .....	33
II.4.5 Le déroulement de la chimiothérapie .....	35
<b>II.5 L'hormonothérapie.....</b>	<b>37</b>
II.5.1 Définition.....	37
II.5.2 Mode d'action.....	37
II.5.3 Les différents médicaments d'hormonothérapie .....	38
II.5.4 Les indications .....	38
<b>II.6 Les bisphosphonates et autres anti-résorbeurs osseux.....</b>	<b>39</b>
II.6.1 Définition et structure des bisphosphonates .....	39
II.6.2 Modes d'action des bisphosphonates.....	40
II.6.3 Les différentes molécules de bisphosphonates et leurs indications.....	41
II.6.4 Autres anti-résorbeurs osseux.....	43
<b>II.7 Les thérapies ciblées .....</b>	<b>43</b>
II.7.1 Définition.....	43
II.7.2 Molécules et leurs mécanismes d'action .....	44
II.7.2.1 Les anti-angiogéniques .....	45
II.7.2.2 Les inhibiteurs de HER.....	46
II.7.2.3 Les inhibiteurs de KIT .....	47
II.7.2.4 Les inhibiteurs de mTOR.....	47

## **Deuxième partie: Conséquences des traitements anti-cancéreux au niveau de la cavité buccale et prise en charge de ces complications par l'odontologiste**

<b>I Les conséquences au niveau des muqueuses buccales.....</b>	<b>49</b>
<b>I.1 Les mucites buccales .....</b>	<b>49</b>
I.1.1 Définition et épidémiologie.....	49
I.1.2 Physiopathologie .....	50
I.1.3 Signes cliniques et évaluation de la sévérité de la mucite .....	53
I.1.4 Facteurs de risque.....	57
I.1.4.1 Facteurs liés au type de cancer et au traitement cytotoxique.....	57
I.1.4.2 Facteurs liés au patient.....	58
I.1.5 Conséquences .....	58
I.1.5.1 Conséquences psychologiques.....	59
I.1.5.2 Conséquences fonctionnelles/cliniques .....	59
I.1.5.3 Conséquences sur les soins.....	59
I.1.6 Prise en charge de la mucite buccale.....	60
I.1.6.1 Recommandations et pratiques actuelles .....	60
I.1.6.2 Traitements préventifs .....	65
I.1.6.3 Traitements curatifs .....	68
I.1.6.4 Prise en charge de la douleur .....	69
I.1.6.5 Prise en charge nutritionnelle .....	70
<b>I.2 Hyposialie – Asialie et Xérostomie .....</b>	<b>71</b>
I.2.1 Définition .....	71
I.2.2 Etiopathogénie.....	71
I.2.2.1 Rappel de physiologie .....	71

I.2.2.2	Xérostomie radio-induite .....	73
I.2.2.3	Xérostomie chimio-induite .....	76
I.2.3	Evaluation de la xérostomie et signes cliniques.....	76
I.2.4	Facteurs de risques .....	78
I.2.5	Conséquences .....	79
I.2.5.1	Conséquences au niveau de la cavité buccale.....	79
I.2.5.2	Conséquences fonctionnelles / psychologiques.....	80
I.2.6	Prise en charge de la xérostomie .....	80
I.2.6.1	Traitements prophylactiques.....	80
I.2.6.2	Traitements actuels .....	81
I.2.6.2.1	Stimulateurs de salive .....	81
I.2.6.2.1.1	Stimulants non pharmacologiques .....	82
I.2.6.2.1.2	Sialagogues et substances diverses .....	82
I.2.6.2.2	Substituts salivaires ou salives artificielles.....	85
I.2.6.3	Perspectives de prévention et de traitement.....	87
I.2.6.3.1	Modalités d'irradiation.....	87
I.2.6.3.2	Evolutions pharmacologiques .....	87
I.2.6.3.2.1	Phytothérapie.....	87
I.2.6.3.2.2	Antioxydant.....	88
I.2.6.3.2.3	Médicaments cytoprotecteurs .....	89
I.2.6.3.2.4	Concept des agonistes de récepteur.....	89
I.2.6.3.3	Evolutions chirurgicales et thérapies géniques .....	89
I.2.6.3.3.1	Thérapie génique/Transplantation de cellules souches .....	90
I.2.6.3.3.2	Transfert d'une glande submandibulaire.....	90
I.2.6.3.3.3	Transplantation de glandes salivaires.....	90
I.2.6.3.4	Autres thérapeutiques.....	91
I.2.6.3.4.1	Acupuncture.....	91
I.2.6.3.4.2	Auriculothérapie .....	91
I.2.6.3.4.3	Neurostimulation.....	92
I.2.6.3.4.4	Oxygénothérapie hyperbare .....	92
<b>I.3</b>	<b>Dysgueusies.....</b>	<b>93</b>
I.3.1	Définitions.....	94
I.3.2	Etiopathogénies .....	95
I.3.3	Conséquences.....	97
I.3.4	Prise en charge des dysgueusies.....	97
<b>II</b>	<b>Les conséquences sur les muscles et les articulations temporo-</b>	
<b>mandibulaires .....</b>	<b>98</b>	
<b>II.1</b>	<b>La limitation de l'ouverture buccale ou trismus.....</b>	<b>98</b>
II.1.1	Définition .....	98
II.1.2	Etiopathogénies.....	98
II.1.3	Signes cliniques et facteurs de risque .....	98
II.1.4	Conséquences .....	100
II.1.5	Prise en charge du trismus .....	101
II.1.5.1	Prévention.....	101
II.1.5.2	Traitement.....	101
<b>III</b>	<b>Les conséquences au niveau des tissus durs de la cavité buccale.....</b>	<b>103</b>
<b>III.1</b>	<b>Les séquelles dentaires.....</b>	<b>103</b>
III.1.1	Les anomalies dentaires .....	103
III.1.2	Les caries .....	104
III.1.2.1	Etiopathogénies.....	104
III.1.2.2	Formes cliniques des caries radio-induites .....	106
III.1.2.3	Prévention des caries post-radiques.....	109

## **III.2 Les conséquences au niveau du tissu osseux : les ostéonécroses des maxillaires** **112**

III.2.1 Définitions .....	113
III.2.2 Epidémiologie.....	113
III.2.3 Physiopathologie.....	114
III.2.3.1 Physiopathologie de l'ORN.....	115
III.2.3.1.1 Théorie se fondant sur l'irradiation, le traumatisme et l'infection.....	115
III.2.3.1.2 Théories des « 3 H » et des « 2 I ».....	115
III.2.3.1.3 Théorie de la fibroatrophie induite par l'irradiation.....	116
III.2.3.2 Physiopathologie de l'OCN.....	118
III.2.3.2.1 La théorie de l'hypocellularité.....	118
III.2.3.2.2 Théorie de l'hypovascularisation.....	118
III.2.3.2.3 Théorie des microfractures.....	118
III.2.3.2.4 Théorie infectieuse.....	118
III.2.3.2.5 La théorie de la toxicité directe des bisphosphonates sur les tissus mous.....	119
III.2.4 Facteurs déclenchants.....	119
III.2.5 Facteurs de risque.....	119
III.2.5.1 Facteurs de risque de l'ORN.....	119
III.2.5.2 Facteurs de risque de l'OCN.....	120
III.2.6 Aspect clinique.....	124
III.2.7 Aspect radiologique.....	126
III.2.8 Classifications.....	128
III.2.9 Diagnostic différentiel.....	129
III.2.10 Prise en charge thérapeutique des patients atteints d'une ONM avérée.....	129
III.2.10.1 Traitements conservateurs.....	130
III.2.10.2 Chirurgie.....	131
III.2.10.2.1 Chirurgie localisée.....	131
III.2.10.2.2 Chirurgie radicale.....	133
III.2.10.3 Traitements adjuvants.....	133

## **IV Les conséquences hématologiques : hématotoxicité..... 135**

IV.1 Valeurs hématologiques normales.....	136
IV.2 Classification des myélotoxicités selon l'OMS.....	137
IV.3 Anémie et risque cardio-circulatoire.....	137
IV.4 Leucopénie / Neutropénie et risque infectieux.....	138
IV.4.1 Infections buccales fongiques.....	138
IV.4.1.1 Définition.....	138
IV.4.1.2 Clinique.....	138
IV.4.1.3 Traitement.....	141
IV.4.2 Infections buccales virales.....	143
IV.4.2.1 Clinique.....	143
IV.4.2.2 Traitement.....	144
IV.4.3 Infections buccales bactériennes.....	144
IV.4.4 Neutropénie fébrile / Septicémie.....	145
IV.5 Thrombopénie et risque hémorragique.....	146

## **Troisième partie: Prise en charge odontologique des patients traités pour cancer et précautions à prendre**

### **I La prise en charge odontologique des patients traités par radiothérapie cervico-faciale..... 149**

I.1 Radiothérapie externe cervico-faciale.....	149
I.1.1 Prise en charge du patient AVANT une radiothérapie cervico-faciale.....	150

I.1.1.1	Bilan bucco-dentaire pré-radiothérapie .....	150
I.1.1.2	Plan de traitement .....	155
I.1.1.2.1	Indications d'avulsions ou de conservations dentaires avant radiothérapie .....	155
I.1.1.2.2	Cas particulier des édentés totaux .....	157
I.1.1.3	Mise en état bucco-dentaire avant radiothérapie .....	157
I.1.1.3.1	Précautions générales .....	157
I.1.1.3.2	Précautions vis-à-vis de l'anesthésie .....	157
I.1.1.3.3	Précautions lors des avulsions dentaires .....	157
I.1.1.3.4	Précautions vis-à-vis des prothèses amovibles transitoires .....	158
I.1.1.3.5	Précautions lors des soins conservateurs .....	159
I.1.1.3.5.1	Soins restaurateurs .....	159
I.1.1.3.5.2	Soins endodontiques .....	159
I.1.1.3.6	Précautions vis-à-vis des soins parodontaux .....	160
I.1.1.4	Conduites à tenir avant radiothérapie sous forme d'arbres décisionnels .....	161
I.1.2	Prise en charge du patient PENDANT une radiothérapie cervico-faciale .....	163
I.1.3	Prise en charge du patient APRES une radiothérapie cervico-faciale .....	165
I.1.3.1	Soins bucco-dentaires après radiothérapie .....	165
I.1.3.1.1	Précautions vis-à-vis de l'anesthésie .....	165
I.1.3.1.2	Précautions lors des soins conservateurs .....	166
I.1.3.1.2.1	Soins restaurateurs .....	166
I.1.3.1.2.2	Soins endodontiques .....	166
I.1.3.1.3	Précautions lors des soins de parodontie .....	167
I.1.3.1.4	Précautions lors des avulsions dentaires .....	167
I.1.3.1.5	Précautions vis-à-vis de l'implantologie .....	169
I.1.3.1.5.1	Indications – Contre-indications .....	169
I.1.3.1.5.2	Critères de décision à la pose d'implant .....	169
I.1.3.1.5.3	Précautions lors de la pose d'un implant .....	170
<b>I.2</b>	<b>Curiethérapie et protections plombées .....</b>	<b>172</b>
<b>II</b>	<b>La prise en charge odontologique des patients traités par chimiothérapie</b>	<b>173</b>
<b>II.1</b>	<b>Prise en charge du patient AVANT une chimiothérapie.....</b>	<b>173</b>
II.1.1	Bilan bucco-dentaire pré-chimiothérapie .....	173
II.1.2	Mise en état bucco-dentaire avant chimiothérapie .....	174
II.1.3	Précautions vis-à-vis de la pose du cathéter .....	177
II.1.4	Conduite à tenir avant chimiothérapie sous forme d'un arbre décisionnel .....	178
<b>II.2</b>	<b>Prise en charge du patient EN COURS de chimiothérapie.....</b>	<b>179</b>
II.2.1	Conseils d'hygiène bucco-dentaire et précautions particulières .....	179
II.2.2	Précautions vis-à-vis du port des prothèses amovibles .....	179
II.2.3	Précautions à prendre lors des soins bucco-dentaires .....	179
II.2.3.1	Périodes du cycle de chimiothérapie pendant lesquelles les soins dentaires peuvent être réalisés .....	179
II.2.3.2	Préalable : connaître le statut hématologique du patient .....	180
II.2.3.3	Précautions à prendre lors d'actes non ou peu invasifs .....	181
II.2.3.4	Précautions à prendre lors d'actes invasifs .....	182
II.2.3.4.1	Précautions vis-à-vis de l'anesthésie .....	183
II.2.3.4.2	Précautions vis-à-vis des avulsions dentaires .....	183
II.2.3.4.3	Gestion du risque hémorragique et protocole d'hémostase locale .....	183
II.2.3.5	Cas particulier de l'urgence dentaire lors de l'aplasie médullaire .....	184
II.2.4	Précautions vis-à-vis des prescriptions courantes en odontologie .....	185
<b>II.3</b>	<b>Prise en charge du patient APRES une chimiothérapie.....</b>	<b>185</b>
<b>III</b>	<b>La prise en charge odontologique des patients traités par</b>	
	<b>hormonothérapie .....</b>	<b>186</b>

<b>IV La prise en charge odontologique des patients traités par bisphosphonates ou autre anti-résorbeur osseux (Dénosumab).....</b>	<b>187</b>
<b>IV.1 Prise en charge des patients candidats à un traitement par bisphosphonates ou dénosumab dans le cadre d'une pathologie maligne .....</b>	<b>187</b>
<b>IV.2 Prise en charge des patients traités par bisphosphonates ou dénosumab dans le cadre d'une pathologie maligne sans évidence d'ostéonécrose .....</b>	<b>189</b>
IV.2.1 Précautions à prendre lors d'actes invasifs.....	189
IV.2.1.1 Précautions vis-à-vis de l'anesthésie .....	189
IV.2.1.2 Précautions vis-à-vis des soins parodontaux .....	190
IV.2.1.3 Précautions lors d'avulsions dentaires.....	190
IV.2.1.4 Précautions vis-à-vis de l'implantologie .....	191
<b>IV.3 Prise en charge des patients ayant reçu un traitement par bisphosphonates ou dénosumab dans le cadre d'une pathologie maligne .....</b>	<b>191</b>
<b>V La prise en charge odontologique des patients traités par thérapies ciblées.....</b>	<b>193</b>
<b>V.1 Prise en charge des patients avant la mise en place d'un traitement par thérapie ciblée .....</b>	<b>193</b>
<b>V.2 Prise en charge des patients traités par une thérapie ciblée.....</b>	<b>195</b>
V.2.1 Précautions lors de soins non chirurgicaux .....	195
V.2.2 Précautions lors de soins chirurgicaux .....	195
V.2.3 Précautions vis-à-vis de l'implantologie .....	196

## **Conclusion**

## **Liste des abréviations**

## **Table des figures**

## **Liste des tableaux**

## **Bibliographie**

## **Table des matières**

## **TAMBURINI (Pauline) – Prescriptions et précautions en odontologie chez les patients sous traitement anti-cancéreux**

---

Nancy, 2015 : 197 pages ; 61 figures ; 24 tableaux  
Thèse : Chir-Dent : Nancy : 2015

---

**Mots-clés :** Cancer, Traitements anti-cancéreux, Complications endo-buccales, Prise en charge odontologique, Prescriptions, Précautions.

---

## **TAMBURINI (Pauline) - Prescriptions et précautions en odontologie chez les patients sous traitement anti-cancéreux**

Thèse : Chir-Dent : Nancy : 2015

---

**Résumé :** Le nombre de nouveaux cas de cancers étant en augmentation, les chirurgiens-dentistes libéraux sont donc amenés à prendre en charge de plus en plus de patients sous traitements anti-cancéreux (chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie, bisphosphonates et/ou thérapies ciblées). Ces thérapies induisent divers effets secondaires au niveau de la cavité buccale dont la gravité est variable.

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

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

---

### **Examineurs de la Thèse:**

Pr. J-M. MARTRETTE	Professeur des Universités	Président
<u>Dr. B. PHULPIN</u>	Maître de Conférences des Universités	Juge
Dr. D. VIENNET	Maître de Conférences des Universités	Juge
Dr. G. BON	Assistant Hospitalo-Universitaire	Juge
Dr. B. DELAITRE	Assistant Hospitalo-Universitaire	Juge

---

**Adresse de l'auteur :** TAMBURINI Pauline  
1 rue du Docteur Boileau  
54123 VITERNE





Jury : Président : J.M.MARTRETTE – Professeur des Universités  
Juges : B. PHULPIN – Maître de Conférences des Universités  
D.VIENNET – Maître de Conférences des Universités  
G. BON – Assistant Hospitalier Universitaire  
B. DELAITRE – Assistant Hospitalier Universitaire

Thèse pour obtenir le diplôme D'Etat de Docteur en Chirurgie Dentaire

Présentée par: Mademoiselle **TAMBURINI Pauline**

né(e) à: NANCY (Meurthe-et-Moselle)

le 17 janvier 1989

et ayant pour titre : « Prescriptions et précautions en Odontologie chez les patients sous traitement anti-cancéreux ».

Le Président du jury



J.M. MARTRETTE

Le Doyen,  
de la Faculté d'Odontologie



J.M. MARTRETTE

Autorise à soutenir et imprimer la thèse

6700

NANCY, le - 2 JANV 2015

Le Président de l'Université de Lorraine

Pour le Président et par délégation  
Le Vice-Président  
  
Martial DELIGNON

P. MUTZENHARDT