

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

**MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE**



UNIVERSITE MOULOU D MAMMERI

FACULTE DE MEDECINE

TIZI-OUZOU

Département de médecine dentaire

PROJET DE FIN D'ETUDES

En vue de l'obtention du diplôme de Docteur en médecine dentaire

Présenté et soutenu publiquement

Le : 02 juillet 2017

Thème

**Manifestations bucco-dentaires liées à la
chimiothérapie anticancéreuse : Profil épidémiologique
et cas cliniques du service pathologie bucco-dentaire**

Réalisé par :

BOURAHLA Katia

CHERIF Yasmina

FEKIR Safia

Encadré par :

Dr: BOUFATIT.M

Composition de jury :

Pr: AMMENOUCHE.F (présidente de jury)

Dr : HARBANE.G (examinatrice)

Dr : MAKRI.Z (examineur) w

2016/2017

REMERCIEMENTS

Nous tenons à remercier tout d'abord Dieu le tout puissant qui nous a accordé la patience et le courage d'accomplir cet humble travail.

*Nous tenons à remercier vivement notre encadreur, **Dr BOUFATIL**, pour sa gentillesse, sa disponibilité et sa contribution générale à l'élaboration de ce travail.*

*Nous exprimons toute notre reconnaissance au **Pr AMMENOUCHE**, d'avoir bien voulu nous faire l'honneur de présider le jury de ce mémoire.*

*Nous remercions également **Dr HARBANE** et **Dr MAKRI** d'avoir bien voulu participer à ce jury et évaluer ce mémoire.*

*Nous tenons aussi à exprimer notre profonde reconnaissance à **Dr DAHLIZ** et **Dr SAIDI** pour leur aide précieuse dans la réalisation de la partie épidémiologique.*

Nous adressons nos chaleureux remerciements à tout le personnel du service oncologie et à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce mémoire.

Dédicaces

Ce modeste travail est dédié :

*A celui qui a garni mon chemin avec force et lumière.....mon **CHER PERE***

*A la plus belle perle du monde.....ma **TENDRE MERE***

« Je vous dois ce que je suis aujourd'hui et ce que je serai demain. Que dieu, le tout puissant, vous accorde santé, bonheur, quiétude de l'esprit, et vous protège de tout mal »

*A mes chers frères (**Boualem, Lounis, Dahmene**) et à mon adorable sœur (**Dyhia**) pour leurs : amour, soutien moral et encouragement ;*

« Veuillez trouvez dans ce travail, mon profond hommage »

*A toute **ma famille** : grands parents, oncles, tantes, cousins, cousines surtout l'équipe TSYZ, pour l'amour et le respect qu'ils m'ont toujours accordé.*

« Qu'ils trouvent ici l'expression de ma haute gratitude »

*A **Ryma** pour la meilleure amie qu'elle était et qu'elle restera pour moi ;*

*A tout **mes ami(e)s**, pour l'amitié qui nous a toujours unis, surtout **Safia** et **Katia** (avec qui je partage ce travail);*

« Avec tous mes vœux de les voir réussir »

*A tout mes **enseignants et professeurs** au long de mon cursus scolaire (Primaire, CEM, Lycée) et universitaire ;*

« Veuillez trouvez dans ce mémoire la traduction de ma reconnaissance »

A tous ceux qui me sont chers, et à toute personne avec qui j'ai partagé un souvenir impérissable ;

Aimablement

YASMINA

Dédicaces

Je dédie cet humble travail avec grand amour, sincérité et fierté :

Aux deux être les plus chers au monde, mon père et ma mère, qui m'ont beaucoup aidé et qui se sont sacrifié pour mon bien et qui m'ont encouragé et soutenu tout au long de ma vie.

Que dieu les protège et les entoure de sa bénédiction.

A ma chère grande mère à qui je souhaite une longue vie.

A mes chers frères Karim, Nacer, Hamza et sa fille Aya.

A mes chères sœurs Karima, Louiza, Zahia et leurs maries (Mourad, Mohamed, Hamid) et leurs enfants (Sarah, Lelia, Zineb), avec mes souhaits de bonheur, de santé et de succès.

A Hakima, Ouahiba, Celia.

A mes oncles Rabah et Kader, mes tantes.

A mes chères Katia et Yasmina (mon groupe de travail)

A mes chères amies Nassima, Lamia, Fouzia et sa fille Dania, Dehia, Asma ainsi que leurs familles.

A tous mes ami(e)s de la promotion médecine dentaire 2016/2017.

A tous ceux qui m'ont aidé de près ou de loin.

Safia

DEDICACE

Je dédie ce modeste travail :

*A mes **CHERS PARENTS** en signe de reconnaissance de l'immense bien que vous avez fait pour moi concernant mon éducation qui aboutit aujourd'hui à la réalisation de cette étude.
Que dieu le plus puissant vous accorde une meilleure santé.*

*A mes chères sœurs Manel, Souhila, djahida et son mari et les petites Kenza et Aroua,
A mon frère Sofiane et sa femme, et le petit Imad, pour votre soutien et encouragement, je
vous souhaite un avenir radieux plein de bonheur et de succès.*

*A mes cousins et cousines Asma, Melissa, Alla, Yasmine, Lyes, Amel, meilleurs vœux de
succès dans vos études.*

A tous les membres des familles BOURAHLA et DJEMAI

*A mes amis Ryma, Rebiha , Nassima, Faiza , Soumia, Doudou avec qui j'ai passé tant
de bons moments.*

A Safia et Yasmina avec qui je partage ce travail

A toute la promotion de 6eme médecine dentaire

*A tous ceux que je n'ai pas cités, tous ce qui par leur présence à mes cotés, ont été d'une valeur
inestimable, qu'ils trouvent ici l'expression de mon immense estime et affection.*

KATIA

Liste d'abréviation

ACP :Analgésie Contrôlée par le Patient.

ADN :Acide DésoxyriboNucléique.

AFSSAPS :Agence Française pour la Sécurité Sanitaire des Produits de Santé.

AINS :Anti Inflammatoire Non Stéroïdien.

ANSM :Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé.

APF : Accord Professionnel Fort.

CMV :CytoMégaloVirus.

EBV :Epstein Bar Virus.

GB : Globules Blancs.

GM-CSF : Granulocytes Macrophage Colony-Stimulating-Factor.

GUNA :Gingivite Ulcéro-Nécrotique Aigue.

HSV :Herpes Simplex Virus.

IL-1 β :Interleukin1..

IL-6 :Interleukin 6.

mTOR :MammalianTarged Of Rapamycin.

NCI/CTCAE : National Cancer Institue- Common Terminology Griteria for Adverse Events.

NFS :Numération de la Formule Sanguine.

NF-K β :Nuclear Factor –Kappa B.

OCN :Ostéo-Chimio-Nécrose.

OMS :Organisation Mondiale de la Santé.

PC :Pas de Consensus.

PN :Polynucléaire Neutrophile.

RCP : Réunion Déconcertation Pluridisciplinaire.

RGTA :ReGenaraTing Agents.

Rh-IL :Recombinant humain Interleukine 11.

ROS :Réactive OxygenSpecies.

SFCO :Société Française de Chirurgie Oral.

TNF- α :Tumor Nérosis Factor α .

VADS :VoiesAero Digestifs Supérieures.

VZV :Virus Varicelle Zona.

Sommaire

Abréviations

Sommaire

Introduction.....1

Partie théorique : Rappels de notions fondamentales.

Chapitre I : Généralités, indications et modalités de la chimiothérapie.

1.	Historique.....	2
2.	Définition	2
3.	Indications de la chimiothérapie anticancéreuse.....	3
3.1	Chimiothérapie curative	3
3.1.1	Chimiothérapie exclusive.....	3
3.1.2	Chimiothérapie néo-adjuvante	3
3.1.3	Chimiothérapie adjuvante.....	4
3.1.4	Chimiothérapie concomitante à la radiothérapie	4
3.2	Chimiothérapie palliative	4
4.	Classification des médicaments de la chimiothérapie et mode d'action	5
4.1	Les alkylants.....	5
4.2	L'anti métabolites.....	5
4.3	Les antibio mitotiques.....	5
4.4	Les antifusoriaux.....	6
5.	Les voies d'administration des produits de la chimiothérapie anticancéreuse.....	6
5.1	Voies générales.....	6
5.2	Voies locales.....	7
6.	La poly chimiothérapie.....	7
7.	L'évolution de la chimiothérapie	7
7.1	L'hormonothérapie.....	7
7.2	L'immunothérapie.....	8
7.3	Les thérapies ciblées.....	8

Chapitre II : Manifestations bucco-dentaires de la chimiothérapie anticancéreuse

1. Les manifestations précoces.....	10
1.1 Les mucites.....	10
1.1.1 Définition et épidémiologie.....	10
1.1.2 Mécanisme d'apparition.....	10
1.1.3 Classification.....	12
1.1.4 Les facteurs de risque.....	14
1.2 La xérostomie.....	15
1.2.1 Définition et épidémiologie.....	15
1.2.2 Mécanisme d'action.....	15
1.2.3 Classifications.....	15
1.2.4 Facteurs favorisants.....	16
1.3 Les infections.....	16
1.3.1 Les infections bactériennes.....	17
1.3.2 Les infections fongiques.....	20
1.3.3 Les infections virales.....	22
1.3.4 Les infections parasitaires.....	24
1.4 Les troubles neurosensoriels.....	24
1.4.1 Neurotoxicité.....	24
1.4.2 Dysphagie.....	24
1.4.3 Dysgueusie.....	24
1.4.4 Douleur.....	24
1.4.5 Stomatodynie.....	25
1.5 Les hémorragies.....	25
1.5.1 Les gingivorragies.....	26
1.5.2 Les hémorragies sous muqueuses	26
2. Les manifestations tardives.....	27
2.1 Les anomalies dentaires.....	27
2.1.1 Les anomalies de morphologie.....	28
2.1.2 Les anomalies de nombre.....	29
2.1.3 Les anomalies de structure.....	29
2.2 Susceptibilité à la carie.....	30
2.3 Les effets sur l'éruption.....	31

2.4 Toxicité endo-buccale des thérapies ciblées.....	31
--	----

Chapitre III : Gestion des complications bucco-dentaires de la chimiothérapie.

1. Traitement des mucites.....	33
2. Traitement de la xérostomie.....	36
3. Traitement des infections.....	38
3.1 Traitements des infections bactériennes.....	38
3.2 Traitement des infections fongiques.....	39
3.3 Traitement des infections virales.....	40
4. Gestion des problèmes neurosensoriels.....	40
4.1 Gestion de la douleur.....	40
4.2 Gestion des problèmes de nutrition.....	41
5. Gestion de l'hémorragie buccale.....	41
6. Gestion des anomalies dentaires.....	42

Chapitre IV : Prise en charge odonto-stomatologique des patients traités par chimiothérapie.

1. Les risques encourus en odontostomatologie.....	43
1.1 Le risque infectieux.....	43
1.2 Le risque hémorragique.....	43
2. La prise en charge.....	44
2.1 Avant la chimiothérapie.....	44
2.1.1 La remise en état de la cavité buccal.....	45
2.1.2 La prévention.....	46
2.2 Pendant la chimiothérapie.....	47
2.2.1 Précautions à prendre lors des interventions bucco-dentaires.....	47
2.3 Après chimiothérapie.....	51
3. Précautions lors de la prescription médicamenteuse.....	52
4. La prise en charge odontologique des patients traités par thérapies ciblées.....	52
4.1 Le risque d'OCN.....	53
4.2 Conduite à tenir.....	53

Partie pratique : Etude épidémiologique

Objectifs de l'étude.....	54
1. Matériels et méthodes.....	54
1.1 Type de l'étude.....	54
1.2 Période de l'étude.....	54
1.3 Lieu de l'étude.....	54
1.4 Population étudiée.....	54
1.5 Moyens de l'étude.....	54
1.6 Déroulement de l'étude.....	55
1.7 Considérations déontologiques et éthiques.....	56
2. Résultats.....	57
2.1 Description de la population générale.....	57
2.1.1 Répartition selon le sexe.....	57
2.1.2 Répartition selon l'âge.....	57
2.1.3 Répartition selon les pathologies associées.....	58
2.1.4 Répartition selon les habitudes toxiques.....	59
2.2 Description oncologique.....	60
2.2.1 Répartition selon la pathologie cancéreuse	60
2.2.2 Répartition selon les classes de la chimiothérapie.....	60
2.2.3 Répartition selon le nombre de cures.....	61
2.3 Description des lésions chimio-induites.....	61
2.3.1 Répartition selon l'état de la cavité buccale.....	61
2.3.2 Répartition selon les lésions chimio-induites.....	62
3. Discussion.....	67
4. Cas cliniques.....	69
Conclusion.....	83
Références bibliographiques	
Annexes	

Introduction

Le cancer est une maladie fréquente caractérisée par une prolifération anarchique et incontrôlée des cellules au sein d'un tissu. Il est évolutif et peut créer des métastases à distance. Une fois le diagnostic posé, nous auront recours aux principales modalités du traitement anticancéreux, à savoir la chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie.

Si la chirurgie et la radiothérapie sont destinées aux traitements des cancers bénins localisés et non invasifs, la chimiothérapie est indispensable dans les cas disséminés, invasifs et métastatiques. Elle représente le traitement général du cancer, elle précède, voire suit les traitements locaux (chirurgie et radiothérapie), et parfois elle est le seul traitement réalisable (cas de leucémies).

Bien que les agents de la chimiothérapie visent à détruire les cellules cancéreuses, ils lèsent également les cellules saines ayant un processus de renouvellement rapide, y compris celles de la muqueuse buccale et de la moelle osseuse, ce qui occasionne de nombreux effets indésirables siégeant au niveau de la cavité buccale, qui peuvent être d'apparition précoce telles que les mucites et la xérostomie, ou d'apparition tardive telles que les anomalies dentaires chez l'enfant.

Ces complications buccales peuvent avoir un retentissement sur l'état général du patient et lui causer de l'inconfort, de ce fait, le médecin dentiste, en tant que professionnel de santé bucco-dentaire, occupe une place stratégique dans l'accompagnement et la prise en charge multidisciplinaire des patients traités par chimiothérapie anticancéreuse.

L'objectif de notre travail est d'étudier les complications buccodentaires de la chimiothérapie anticancéreuse avec l'évolution des protocoles de prévention, d'expliquer leurs importances aux patients et de savoir s'il y a une coordination entre le service d'oncologie et la clinique dentaire.

De ce fait, nous nous sommes intéressés à l'impact de la chimiothérapie anticancéreuse sur la cavité buccale, en décrivant les différentes complications bucco-dentaire qui apparaissent suite à ce traitement. Nous ferons le point également sur le rôle du médecin dentiste dans la gestion de ces effets secondaires et la prise en charge odontostomatologique des patients traités par chimiothérapie anticancéreuse.

CHAPITRE I

Généralités, indications et modalités de la chimiothérapie

1. Historique

La découverte empirique de l'action anti tumorale de certaines substances est ancienne. On connaissait déjà dans l'antiquité le rôle favorable des extraits de *podophylums* sur les cancers cutanés. Au 19ème siècle, on a pu montrer l'action des produits arsenicaux sur les leucémies myéloïdes chroniques et de dérivés de l'éthylène-imine sur certaines tumeurs animales. Hormis diverses tentatives isolées, il faut attendre 1940 pour pouvoir développer une recherche cordonnée à la faveur de l'apparition de substances actives et ceci avec certains résultats, à la suite de l'observation d'une leucopénie (réduction du nombre de leucocytes) chez le personnel militaire exposé au gaz moutarde après l'explosion d'un cuirassé dans le port de Bari durant la deuxième guerre mondiale, et c'est en 1946 que les premiers travaux furent publiés après l'administration avec succès de la moutarde azoté à des patients atteints de maladie de Hodgkin. Depuis cette époque des efforts considérables ont été déployés dans ce champ de recherches, de nombreuses drogues ont été découvertes, de nombreux progrès ont été réalisés et la chimiothérapie occupe aujourd'hui une place importante dans la stratégie thérapeutique du cancer. [1, 2, 3, 4,5]

2. Définition

Le nom de chimiothérapie dérivé de grec :

khêméia : qui se traduit par chimie

Théripiéa : veut dire traitement

C'est à PAUL ERLICH (médecin Allemand) que revient la création du mot chimiothérapie au tout début du XXème siècle pour évoquer l'utilisation de médicaments contre les infections. Mais de nos jours, son sens s'est restreint et le terme est essentiellement employé pour parler d'un traitement particulier contre le cancer, c'est la chimiothérapie anticancéreuse, qui indique le traitement général du cancer par des substances chimiques ; il consiste à utiliser des médicaments cytotoxiques ou cytostatiques ayant pour but de tuer les cellules cancéreuses ou encore de ralentir ou d'arrêter leurs multiplication ou la formation de métastases. [95,6,7, 5]

3. Indications de la chimiothérapie anticancéreuse

La chimiothérapie est de plus en plus utilisée soit après le traitement local complet d'une tumeur apparemment localisée pour stériliser des métastases infra clinique (exemple : cancer du sein), soit même avant ce traitement pour réduire l'étendue de l'intervention (exemple : préservation du membre dans le traitement d'un ostéosarcome).[26]

3.1 Chimiothérapie curative

3.1.1 Chimiothérapie exclusive

Elle est l'objectif de tout traitement anticancéreux mais en hématologie qu'elle constitue la seule option dans ce cadre, des combinaisons de produits sont employées pour permettre une induction de rémission complète suivie d'une intensification et enfin une phase d'entretien. On peut aussi obtenir des guérisons dans des leucémies aiguës lymphoblastiques ou la maladie de Hodgkin. [8,9]

3.1.2 Chimiothérapie néo-adjuvante

Les thérapeutiques néo-adjuvantes sont apparues dans les années 80 lorsque les chimiothérapies palliatives ayant fait preuve de leur efficacité, on a voulu améliorer le pronostic locorégional et général des femmes ayant un cancer du sein inflammatoire ou localement avancé. Par la suite devant l'efficacité de ces chimiothérapies, leurs indications se sont étendues aux tumeurs de meilleures pronostic dites opérables d'emblée dont la taille ne permet pas un traitement conservateur chirurgical de première intention.

Les objectifs des traitements néo-adjuvants :

- La destruction des cellules à cinétique rapide
- L'inactivation des cellules susceptibles de disséminer lors d'intervention chirurgicale.
- La réduction de volume des lésions tumorales ce qui peut les rendre ensuite plus accessibles à un traitement locorégional.
- La chute du taux des récidives tumorales primitives ou ganglionnaires.
- La possibilité de tester l'activité des drogues cytotoxiques.[10,11,12]

3.1.3 Chimiothérapie adjuvante

Elle concerne les patients dont la maladie a pu être contrôlée soit par chirurgie soit par radiothérapie soit par association de ces deux moyens thérapeutiques, son but est de détruire les agrégats infra-cliniques susceptibles de persister, afin de prévenir une reprise évolutive de la maladie néoplasique. On peut ranger dans cette catégorie :

- Les cancers du sein
- Les cancers de la vessie
- Les cancers colorectaux
- Les cancers ORL
- Les cancers du col. [12,13,26]

3.1.4 Chimiothérapie concomitante à la radiothérapie

Le principe de cette modalité thérapeutique particulière est d'associer un agent cycle-dépendent (la drogue cytotoxique) et un agent non cycle-dépendent en l'occurrence les radiations ionisantes. L'effet de synchronisation partielle de la population cellulaire tumorale obtenu grâce à la radiothérapie doit permettre une action quantitativement plus importante de la chimiothérapie. Réciproquement, le caractère radio sensibilisant de certaines drogues potentialise l'effet des radiations.

Indiquée dans la prise en charge des cancers localement avancés et plus difficile, en particulier celle des formes inopérables pour lesquelles la radiothérapie n'offre que de médiocres résultats. [12,14]

3.2 Chimiothérapie palliative

Elle est prescrite à des patients en mauvais état général, dénutris, surinfectés ayant déjà subi des traitements lourds, l'hospitalisation est nécessaire deux fois sur trois. La mono chimiothérapie au méthotrexate donne des résultats équivalents à ceux de la plupart des poly chimiothérapies.

Une chimiothérapie palliative a pour but principal d'amélioration ou le maintien de la qualité de vie par son action anti tumorale, le bénéfice sur la survie est probablement faible voire nul.

On peut ranger dans cette catégorie :

- La leucémie myéloïde chronique.
- La leucémie lymphoïde chronique.
- Myélome.
- Cancer du sein métastatique.
- Des sarcomes des tissus mous.
- Les cancers de la thyroïde les mélanomes. [4, 95, 1, 3, 13,15]

4. Classification des médicaments de la chimiothérapie et mode d'action

Les atteintes létales immédiates ou différées de la cellule par la chimiothérapie se font à un ou plusieurs niveaux de la biosynthèse protéique, elles altèrent tout spécialement les acides nucléiques (ARN et surtout l'ADN nucléaires) et lèsent de façon élective les structures spécifiques de la division cellulaire, c'est dans cet ordre que peuvent être présentées quatre grandes familles de médicaments qui sont le plus souvent utilisés : [4]

4.1 Les alkylants

On groupe sous cette dénomination toute une série de substances susceptibles de réaliser un blocage par alkylation de divers radicaux présentes dans les nucléoprotéines.

Leur mécanisme d'action est la constitution de pont intramoléculaires stable entre les deux chaînes antiparallèles d'ADN, le pontage se fait surtout entre deux groupements guanines et empêche la duplication normale de l'ADN ce qui provoque soit des mutations géniques soit des altérations morphologiques (rupture, fragmentation, délétion chromosomiques de type et d'intensité variables), soit enfin des désordres nucléaires massifs avec blocages des mitoses.

On distingue des agents alkylants monofonctionnels, c'est-à-dire n'ayant qu'un seul lien chimique avec l'ADN, et les agents bi-fonctionnels qui créent de véritables ponts entre les différents secteurs de l'ADN. Les produits les plus courants sont: les gaz moutards, le Cyclophosphamide, le Busulfan [1, 4, 13]

4.2 Les antimétabolites

Sont des composés dont la structure est proche de celle d'un métabolite et qui vont interférer avec lui, en entrant en compétition pour son utilisation par une enzyme. Ils agissent uniquement sur les cellules en phase S (synthèse de l'ADN)=phase dépendant. [2, 4, 16]

4.3 Les antibiomitotiques

Ils sont composés d'antibiotiques, isolés à partir de souche divers de micro-organismes de type *streptomyces*, ils possèdent une action commune sur les acides nucléiques constitués (ADN et ARN) ainsi que les peptides intermédiaires de la synthèse des protéines cytoplasmiques complètes.

Certains bloquent la synthèse de l'ADN et de l'ARN. D'autres inhibent la réplication d'ADN. D'autres encore entraînent des altérations profondes des chaînes nucléiques (cassures). Certains de ces produits sont : Actinomycine D, Mitomycine C. [4]

4.4 Les antifusoriaux

Sont tous les produits qui bloquent la division cellulaire en métaphase. Ce sont les poisons de fuseau qui modifient cette dernière dans sa structure même, en agissant sur la viscosité plasmatique et la répartition chromosomique. Entrent dans ce groupe : Vinblastine, Vincristine.

- **La chimiothérapie comporte en général une association de deux à quatre médicaments donnés simultanément ou séquentiellement en 1 à 5 jours et par cycles de 25 à 30 jours.** [2, 4, 11, 17]

5. Voies d'administration des produits de la chimiothérapie anticancéreuse

La chimiothérapie anticancéreuse a l'avantage d'être un traitement général qui intéresse l'ensemble de l'organisme, elle est donc susceptible d'influer sur les cellules cancéreuses quel qu'en soit le site. Dans quelques cas, son application directe à certaines lésions permet d'obtenir des effets locaux. [4]

5.1 Voies générales

5.1.1 Voie intraveineuse

La plupart des chimiothérapies sont réalisées par cette voie. Tous les médicaments sous forme liquide sont administrés goutte à goutte dans les veines par perfusion. Elle permet une diffusion rapide de médicament dans l'organisme, des réactions locales au niveau de la peau sont possibles pendant ou après la perfusion, c'est la raison pour laquelle on propose avant la chimiothérapie de poser un cathéter. [18]

5.1.2 Voie orale

Il est plus simple d'avaler un comprimé que de recevoir une injection intraveineuse ou même intramusculaire, toutefois on ne sera jamais dans quelle proportion le médicament est réellement absorbé ou bien jeté par le malade, la prise buccale peut être gênée chez des sujets dysphagiques ou même interdite (ex : une intolérance gastrique avec des vomissements). [2]

5.1.3 Voie intramusculaire

Seul un petit nombre de médicaments de chimiothérapie est directement injectable dans le muscle. Elle est contre-indiquée quand il existe un trouble de l'hémostase. [4]

5.2 Voies locales

Dans certains cas, la chimiothérapie est administrée directement dans la tumeur ou dans la cavité de l'organisme où les cellules cancéreuses se sont développées.

- L'injection intra-artérielle permet d'obtenir une concentration locale plus élevée.
- L'administration intra-séreuse pour traiter des épanchements néoplasiques.
- Voie intra-vésicale pour contrôler certaines hémorragies issues d'une tumeur de la vessie.
- La voie intra-thécale : elle est indiquée pour prévenir ou traiter des méningites néoplasiques, en particulier leucémiques. [4]

6. Polychimiothérapie

Dans la plupart de temps, l'utilisation d'un seul médicament anti cancéreux n'est pas suffisante pour obtenir une guérison ou même une réponse clinique de longue durée. L'apparition rapide de résistances entraîne un échec du traitement.

La poly chimiothérapie consiste à utiliser plusieurs drogues en association pour contourner les problèmes de résistance spontanée et de résistance acquise de la tumeur; elle repose sur la recherche d'un meilleur index thérapeutique.

La poly chimiothérapie est basé sur :

- L'utilisation de molécules ayant de mécanismes d'action différents.
- Une réelle synergie entre deux familles thérapeutiques.
- En outre, des toxicités différentes permettant d'augmenter la dose d'intensité du traitement anti cancéreux sans augmenter les effets toxiques. [13,19]

7. Evolution de la chimiothérapie

Depuis environ 20 ans, le traitement médicamenteux des cancers a fait de grands progrès. Le domaine des thérapies anti hormonales et des immunothérapies s'est développé, en parallèle, de nouvelles formes de thérapies, dite " ciblées " sont apparues, elles sont à la fois plus efficaces contre le cancer et moins nocives pour l'organisme.[19]

7.1 Hormonothérapie

Est probablement la plus ancienne des biothérapies. Elle vise à empêcher l'action des hormones susceptibles de stimuler la croissance des cellules cancéreuses ; elle consiste à traiter les tumeurs hormono-sensibles comme le cancer de sein et de prostate.[17,20, 27]

7.2 Immunothérapie

Elle consiste à induire une réponse immunitaire capable de provoquer la destruction des cellules tumorales. Plusieurs stratégies ont été développées :

- **L'immunothérapie active** : consiste à stimuler in vivo le système immunitaire des patients.
- **L'immunothérapie passive** : qui utilise des réactifs immunologiques obtenus par biotechnologie (les anticorps « médicaments »). [21, 22, 23]

7.2 Thérapies ciblées

De nouveaux traitements sont en développement depuis quelques années. Ils reposent sur le principe de s'attaquer aux cellules tumorales de façon ciblée. Ces nouvelles thérapies se veulent donc à la fois plus spécifiques contre le cancer et moins nocives pour l'organisme.

7.2.1 Mécanismes d'action

Il existe divers mécanismes d'action, mais on peut distinguer deux approches : l'une consiste à cibler la cellule cancéreuse, l'autre tout ce qui aide la cellule à survivre et assure son ravitaillement. Ainsi, on distingue des cibles cellulaires cancéreuses qui sont soit des récepteurs (à la surface ou non des cellules), soit des constituants de la cellule impliqués dans les mécanismes de prolifération ou de résistance aux défenses de l'organisme contre ces cellules. On distingue également des cibles de l'environnement des cellules cancéreuses, visant à modifier l'écologie de la tumeur et entraîner sa destruction en rendant le milieu où elle prolifère impropre à sa survie.

Les thérapies ciblées utilisées actuellement :

- Anticorps monoclonaux (X-mab) : par exemple le trastuzumab (**Herceptin®**), est utilisé avec une grande efficacité dans certaines formes de cancers du sein
- Les petites molécules ciblant les fonctions tyrosine kinase (X-nib) : Ces molécules agissent en se liant à la poche ATP du domaine intracellulaire de l'EGF-R, inhibant alors l'activité de phosphorylation. [14, 24, 25]

CHAPITRE II

Manifestations buccodentaires de la chimiothérapie anticancéreuse

Comme tout médicament efficace, les produits de chimiothérapie peuvent entraîner des effets indésirables qui varient en fonction de la nature du médicament et de la sensibilité des personnes.

Les complications buccodentaires associées à la chimiothérapie sont complexes et présentent diverses facettes. Premièrement, la toxicité buccale du schéma thérapeutique cause directement une atteinte de la muqueuse buccale et ce pour plusieurs raisons, le turn over cellulaire élevé de la muqueuse buccale, la présence d'une micro flore complexe et diversifiée et le traumatisme des tissus oraux pendant les fonctions normales (mastication...). Deuxièmement, les complications buccodentaires sont provoquées par des effets toxiques indirects, notamment ceux entraînés par la myélosuppression ce qui entraîne une neutropénie et une thrombocytopénie chez le patient et, par le fait même, augmente le risque d'infection et d'hémorragie. [7, 72,100]

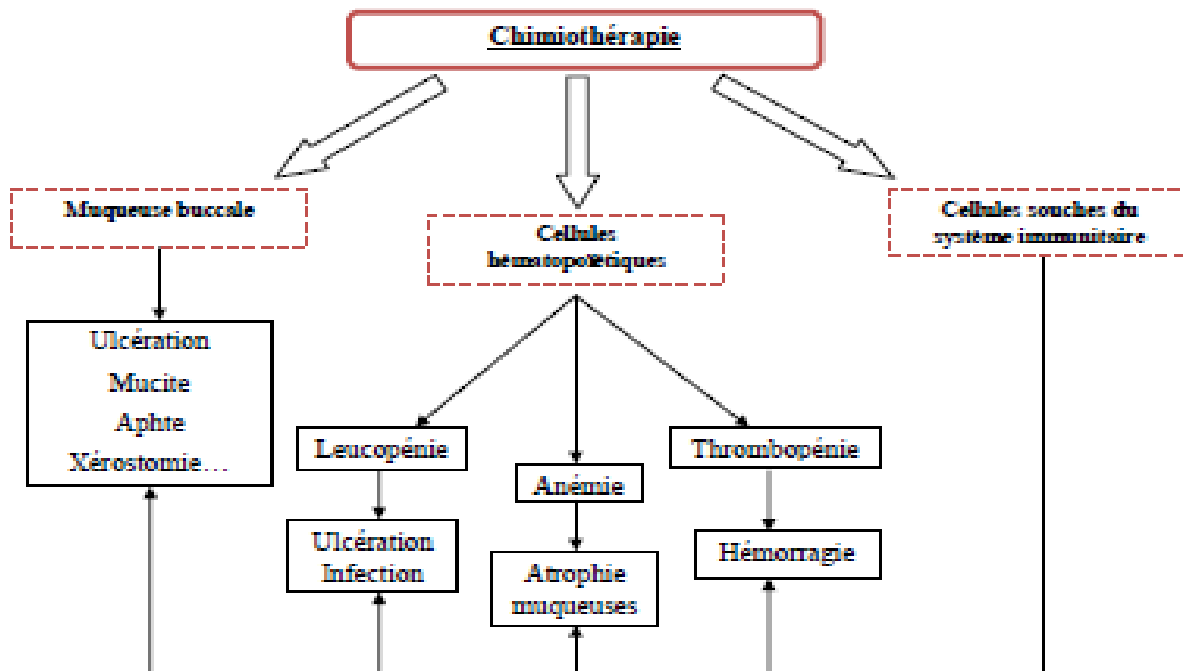


Figure 01 : Manifestations bucco-dentaires de la chimiothérapie [28]

1. Les manifestations précoces

1.1 Les mucites

1.1.1 Définition et épidémiologie

La mucite est une inflammation des muqueuses localisée le plus souvent au niveau de la bouche (stomatite) et du tube digestif, mais peut être associée à des lésions plus diffusées (muqueuse génitale et conjonctive de l'œil). La mucite buccale est un effet indésirable fréquent des traitements cytotoxiques induits par chimiothérapie.

L'incidence des mucites chimio-induites est très variable, comprise entre 15% et 90%, tous stades de mucite confondus.

Dans une étude publiée en 2012, la fréquence des mucites chimio-induites a été estimée à 64% tous cancers et protocoles confondus, avec une plus grande incidence observée dans le cancer du sein (76,5%). [8, 29, 30]

1.1.2 Mécanisme d'apparition

La mucite orale peut survenir à la suite d'effets directs (interférence de la molécule dans la prolifération cellulaire, la maturation et le renouvellement cellulaire) et indirects (action des médicaments myélosuppresseurs, induisant une dérégulation du système immunitaire, responsable des surinfections) de la chimiothérapie. [31]

Phase 1 : initialisation

Cette phase correspond aux dommages directs de la chimiothérapie sur les brins d'ADN des cellules de l'épithélium et de la sous muqueuse. Des radicaux libres (Réactive 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

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- κ B (nuclear factor – kappa B). Le NF- κ B stimule de nombreux gènes entraînant la synthèse de cytokines pro-inflammatoires comme le TNF α -(tumor necrosis factor alpha), l'IL-1 β (interleukin-1 bêta) et l'IL-6 (interleukine-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 les lésions causées directement par la chimiothérapie.

A ce stade le tissu semble relativement sain, avec uniquement des érythèmes mineurs.

Phase 4 : ulcération

Les cytokines pro-inflammatoires finissent par entrainer 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.

Phase 5 : cicatrisation

La mucite est un événement aigu disparaissant progressivement après l’arrêt des traitements cytotoxiques.

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.

[32, 29, 33]

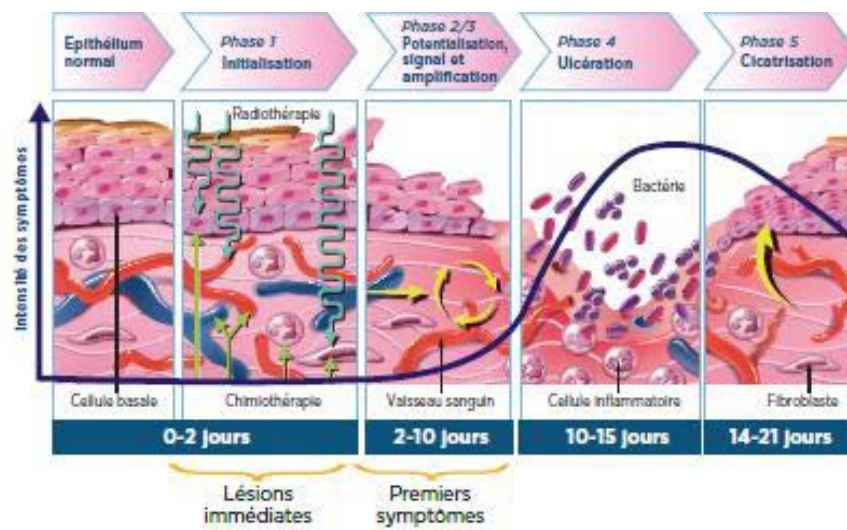


Figure 02 : Laphysiopathologie biologique de la mucite, les cinq étapes du processus [28]

1.1.1 Classification

Il existe de nombreuses classifications, plus ou moins complexes visant à évaluer la sévérité de la mucite buccale.

Actuellement deux principales échelles d'évaluation reconnues et utilisées :

- La classification de l’OMS (Organisation Mondiale de la Santé)
- La classification NCI/CTCAE (National Cancer Institute –Common Terminology Criteria for Adverse Events. [30,29]

1.1.2.1 Echelle OMS

Simple et facile à utiliser, cette échelle définit la gravité de la mucite selon 5 grades, en fonction de l’intensité de la douleur, des signes d’érosion de la muqueuse buccale et de la capacité à s’alimenter par voie orale. [29]





Tableau 01 :Classification de la gravité de la mucite selon L’OMS [34]

	Classification de l’OMS
Grade 0	Pas de mucite
Grade 1	Erythème, sensation désagréable (douleur)
Grade 2	Erythème, ulcères, alimentation solide possible
Grade 3	Ulcères, alimentation liquide uniquement possible
Grade 4	Alimentation per os impossible, alimentation entérale ou parentérale obligatoire

1.1.2.2 Echelle NCI-CTCAE versions 3.0 et 4.0

Cette échelle classe la gravité de la mucite selon des aspects cliniques et symptomatologiques.[29]

Tableau 02 : Classification de la gravité de la mucite selon l'échelle NCI-CTCAE versions 3.0 et 4.0 :

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

1.1.1 Les facteurs de risque

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

1.1.1.1 Facteurs liés au type de cancer et au traitement cytotoxique

La nature de la chimio, la dose et le nombre de cycles administrés sont des facteurs influençant l'apparition d'une mucite. Les antimétabolites et les agents alkylants sont plus particulièrement mucitogènes entraînant une plus grande incidence et une plus grande sévérité de la mucite.

L'administration prolongée ou répétée à petites doses d'agents cytotoxiques est associée à un risque supérieur de développer une mucite en comparaison à l'administration en bolus.

[32,29]

1.1.1.2 Facteurs liés au patient

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

L'âge : les données sont contradictoires SONIS et al, montrent une augmentation de la prévalence des mucites chez les enfants comparés à des adultes atteints de la même pathologie, tandis que McCARTHY et AL, rapportent une tendance à l'augmentation de la prévalence et la sévérité de la mucite chez les patients plus âgés.

Le sexe : les résultats sont mitigés à ce jour, avec une tendance vers un risque plus élevé chez la femme.

L'état bucco-dentaire : une mauvaise hygiène bucco dentaire où une parodontopathie chronique sont des terrains favorables aux infections et exposent les muqueuses à des traumatismes physiques qui peuvent provoquer des altérations de celles-ci

Les Co-morbidités

L'immunodépression

Les facteurs génétiques

Les médicaments associés : les anticholinergiques favorisant la xérostomie (opiacés, antihistaminiques, antidépresseurs tricycliques ...).[32, 29, 35]

1.1 La xérostomie

1.1.1 Définition et épidémiologie

Le mot « xérostomie » vient du grec : « xéro » signifiant sec et « stomie » la bouche. La xérostomie se définit donc par un état de sécheresse de la cavité buccale et des lèvres ressenti de façon subjective par le patient. Elle s'agit d'une atteinte directe ou indirecte des glandes salivaires qui se traduit soit par une diminution du flux salivaire, appelé aussi hyposialie, soit par une sécrétion salivaire nulle ou asialie. Elle peut entraîner de nombreuses anomalies en raison des rôles variés de la salive et un déséquilibre de la flore buccale.

La prévalence de xérostomie varie de manière importante dans la population selon les études. Cette pathologie se développe à tout âge. Cependant le syndrome sec salivaire est très fréquent dans la population âgée, avec une prévalence variant de 17% à 39% selon les auteurs. Les femmes sont plus fréquemment atteintes.[36, 28, 37]

1.1.2 Mécanisme d'action

Selon certains auteurs, les agents de chimiothérapie donneraient lieu à une délitation canalaire, à une dégénérescence des cellules acineuses, à la formation de kystes et à une inflammation dans les tissus glandulaires 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 sensations importantes de sécheresse buccale. [32]

1.1.3 Classification

L'évaluation de la xérostomie est basée sur l'examen clinique, sur des questionnaires standardisés et sur la mesure du flux salivaire. Il existe trois degrés de sévérité :

Tableau 03 :Classification de la xérostomie selon l'OMS[28]

Grade	Paramètres d'évaluation subjectifs et objectifs
Grade 0	Aucun symptôme
Grade 1	(sécheresse ou salive épaisse) sans altération significative de la nutrition ; flux salivaire non stimulé > 0,2 ml/min
Grade2	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 iv, sonde nasogastrique, indication à la gastrostomie ; flux salivaire non stimulé de < 0,1 ml/min

1.1.4 Les facteurs favorisants

La xérostomie est l'un des problèmes de la bouche les plus courants induits par la chimiothérapie. Certains facteurs peuvent favoriser l'état de sécheresse, comme :

- Des situations de stress ou d'émotion.
- Le diabète.
- Les respirateurs buccaux (dus à une mauvaise perméabilité nasale).
- Les changements hormonaux (grossesse, ménopause).
- L'âge (personnes âgées).
- Absence de la mastication.
- La déshydratation.
- Le tabac, l'alcool [36,28]

1.2 Les infections

Pour les patients sous chimiothérapie, les infections sont les complications les plus importantes et les plus menaçantes. Elles peuvent être le point de départ d'une septicémie, toujours grave pour les patients en aplasie médullaire. Toutes ces infections orales sont extrêmement dangereuses et potentiellement mortelles. Elles sont liées à l'importance de la leucopénie et sa durée.

Ces infections peuvent être bactériennes, fongiques ou virales et résultent des effets immunosuppresseurs des molécules utilisées.[40,41]

1.2.1 Les infections bactériennes

Les infections bactériennes sont essentiellement d'origine dentaire ou muqueuse et peuvent toucher n'importe quelle partie de la muqueuse buccale. Chez le patient en aplasie médullaire, tout micro-organisme présent dans les VADS peut potentiellement devenir un agent pathogène. L'agressivité bactérienne est en fonction de leur quantité.

Les germes mis en cause lors de ces infections sont variés. On note les germes à gram négatif comme *LePseudomonas* qui provoquerait des abcès et des nécroses muqueuses et osseuses, et des germes gram positif tels que *les streptocoques* et *les staphylocoques*, qui eux provoqueraient des lésions souvent surinfectées à *Candidas Albicans (CA)* ou à *Herpès Simplex Virus (HSV)*. [40,41]

3.1.1.1 Les cellulites

Tout foyer infectieux dentaire ou péri dentaire (foyer infectieux apical, accident d'éruption...) a tendance à se propager plus facilement chez le patient neutropénique, rendant le patient très vulnérable.

Les cellulites peuvent être aiguës et circonscrites, séreuses ou suppurées. La propagation et la multiplication peuvent aboutir à des ostéites. [42, 38,43]

3.1.1.2 Les ostéites

Les ostéites sont des affections inflammatoires du tissu osseux lorsqu'il est infecté par une ou plusieurs bactéries le plus souvent au *staphylocoque*, ou d'une atteinte parasitaire ou chimique. Les causes des ostéites de la face sont essentiellement microbiennes et locales tout particulièrement dento-alvéolaire.

Le polymorphisme clinique est important, la majorité des formes sont localisée mais il existe des formes diffuses. Elles peuvent être aiguës ou chroniques.

Ce foyer infectieux est facilement propagé chez un patient neutropénique. [96,44]

3.1.3.1 Les abcès dentaires

L'abcès dentaire est une infection de la bouche sous forme d'une poche de bactérie contenant de pus formé de débris tissulaires nécrosés, de germes encore actifs ou détruits et de macrophages plus ou moins altérés. Elle a toujours une cause bucco-dentaire bien précise, Il existe deux types d'abcès dentaire:

L'abcès parodontal: est une infection purulente localisée au niveau des tissus parodontaux, cette lésion est le terrain idéal pour que les bactéries se développent et prolifèrent dans les tissus.

L'abcès péri apical: est un abcès purulent qui survient au niveau de la racine, dans la pulpe dentaire et à l'intérieur de l'os alvéolaire. Cet abcès est provoqué par la présence d'une carie et par la nécrose du nerf.

Le pus d'un abcès dentaire propage ensuite dans la gencive par le canal dentaire dans lequel passe les vaisseaux sanguin et les nerfs.

Cette infection est plus grave devant un patient en aplasie médullaire où la propagation des bactéries dans les tissus est plus facile. [97, 43, 45]

3.1.3.4 Les parodontopathies

Les maladies parodontales désignent l'ensemble des affections à composantes inflammatoires résultant d'une agression bactérienne de l'espace gingivo-dentaire, modulées par les facteurs immunologiques de l'hôte qui en déterminent l'évolution.

Les formes agressives des maladies parodontales sont essentiellement dues à un défaut de la fonction des neutrophiles et des lymphocytes.

L'intégrité muqueuse perturbée et la fonction immunologique altérée permettent aux micro-organismes et à leurs toxines de diffuser dans le tissu environnant et génèrent un abcès parodontal. [98,38]

1.3.1.5 Les gingivites bactériennes

La gingivite ulcéro-nécrotique aigue (GUNA) neutropénique est causée par la synergie entre la *Fusobacterie* et la *BorreliaVincentii* (*Spirochète Oral*). Elle peut débuter au niveau d'une dent ou d'un groupe de dents mais elle s'étend souvent au deux arcades. Elle évolue à partir d'une forme banale d'inflammation d'origine bactérienne.

Elle est caractérisée par une ulcération et une nécrose de la papille inter dentaire et de la gencive libre recouvertes d'un enduit sale jaune grisâtre. La gencive est très rouge, oedématisée et douloureuse. L'halitose est sévère et une intense hémorragiegingivale avec de mobilités dentaires. Des saignements spontanés peuvent apparaitre. [38,45]



Figure 03 :Gingivite ulcéro-nécrotique [45]

1.3.1.6 La parodontite ulcéro-nécrotique

Elle affecte pour sa part les tissus parodontaux superficiels (nécrose interproximales) et le parodonte profond (perte d'attache, destruction osseuse). Elle dépend de la neutropénie et de l'état bucco-dentaire préalable du patient.[46]



Figure 04 :Parodontite ulcéro nécrotiques.[46]

1.3.1.7 Les thrombophlébites

Tous les germes peuvent être responsables. Il s'agit d'une inflammation d'une veine dans laquelle va se former un caillot, la symptomatologie est riche et douloureuse.

Les patients cancéreux ont un risque augmenté d'évènements thromboemboliques veineux. Certaines substances utilisées lors de la chimiothérapie sont également associées au développement de thrombus. [93,20]

1.3.2 Les infections fongiques

Le principal germe responsable des infections buccales fongiques est *Candida Albicans*, on parle alors de candidose.

La candidose buccale est une mycose superficielle due à des levures, du genre *candida albicans*, saprophytes buccaux qui deviennent pathogènes ; ils adhèrent à la surface de l'épithélium par des matériaux polymères extra cellulaires et pénètrent par la libération d'enzymes. Elle se manifeste sous plusieurs formes : [32,47]

1.3.2.1 Les formes aiguës ou Muguet

C'est la candidose pseudomembraneuse, qui se présente sous forme de pseudomembrane, s'annonce par une sensation de goût métallique ou de cuisson bientôt suivie par l'apparition de macules rouges sur la face interne des joues et des lèvres, la langue, le palais et le voile. Ces macules vont avoir tendance à confluer. Un enduit blanchâtre apparaît d'abord au centre des macules puis s'étend en nappes irrégulières plus ou moins épaisses. Elles sont facilement détachables au raclage ou à l'abaisse langue sans saignement ou bien laisse apparaître de petites plaies superficielles qui saignent légèrement.



Figure 05: Enduit blanchâtre sur la face dorsale de la langue (photo prise au niveau du service d'oncologie).

Quatre formes particulières peuvent être rencontrées :

- Forme érythémateuse = candidose atrophique aigue
- Forme avec érythème discret ou absent
- Forme pseudomembraneuse vraie
- Forme partielle, parfois seulement érythémateuse, comme la glossite décapillante



Figure 06 : Candidose érythémateuse [49]

Un muguet peut régresser et guérir spontanément, mais aussi récidiver et devenir chronique. [48, 31, 47, 32]

1.3.2.2 Les formes chroniques

a. La forme chronique diffuse

C'est la forme aiguë du muguet qui est passée à la chronicité, les lésions sont très adhérentes et ne peuvent être enlevées par raclage, et l'érythème est habituellement moins vif. [32]

b. La forme chronique en foyers

La Chéilite angulaire ou Perlèche candidosique : se présente sous forme d'érythème, de fissuration, et de croûtes au niveau des commissures des lèvres. Elle se prolonge sur le versant rétro commissural et la face interne de la joue, elle peut être isolée ou associée aux autres formes de candidoses chroniques. En général, elle est bilatérale, tenace et récidivante.



Figure 07:Perlèche bilatéral(photo prise au niveau du service d'oncologie)

- La Glossite losangique médiane : qui apparait sous forme d'une plaque rouge et lisse au milieu du dos de la langue en avant des papilles. La langue peut être douloureuse au contact des aliments épicés. En regard de cette plaque losangique médiane, on trouve une lésion palatine, en 'miroir', fait de petites macules érythémateuses.

Il est toujours important de rappeler que la dissémination systémique est toujours possible, elle peut être pulmonaire, génitale ou encore digestive. L'infection fongique systémique a un taux de mortalité plus élevé que toutes les autres infections chez les patients immunodéprimés. L'infection fongique disséminée est rare mais gravissime.

[48, 50, 46, 40, 52, 53]

1.3.3 Les infections virales

Les virus les plus incriminés dans les manifestations buccales appartiennent à la famille des *herpesviridae*, virus à ADN comprenant les espèces suivantes : *Herpès simplex virus* (HSV), le cytomégalovirus (CMV), le virus Epstein –Barr (EBV), le virus varicelle – zona (VZV).

1.2.1.1 Herpès simplex virus

L'infection à l'herpès simplex virus est la principale infection d'origine virale, elle survient à la suite d'une réactivation de ce virus chez les sujets déjà infectés, après une primo-infection, le virus reste quiescent et peut se manifester à tout moment sous des formes cliniques parfois graves. D'après certaines études, le virus HSV est retrouvé chez environ 15% à 50% des patients traités par chimiothérapie et régresserait naturellement en 7 à 10 jours.

L'herpès simplex se manifeste cliniquement par de grandes ulcérations douloureuses au niveau du palais dur, des lèvres et de la gencive. Un érythème peut également être vu autour des lésions ulcéreuses, avec des bords irréguliers et un exsudat fibrineux .Il est parfois difficile de faire la différence entre une ulcération herpétique et une mucite. [60, 38, 20,47]

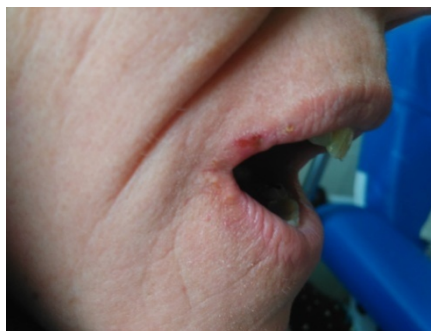


Figure 08 : Lésions herpétiques au niveau de la commissure labiale droite
(photo prise au niveau du service d'oncologie)

1.3.3.2 La varicelle et zona

Les virus de la varicelle et du zona sont également retrouvés en manifestations buccales des complications infectieuses des chimiothérapies.

La varicelle et le zona sont des infections éruptives vésiculeuses, causées par le même virus herpétique HHV3. La varicelle représente la primo infection et la zona la forme récurrente.[60,66]

1.3.3.3 Cytomégalovirus

Les infections intra-orales de CMV peuvent se présenter sous forme d'ulcérations pseudomembraneuses irrégulières avec une base granulomateuse. La dissémination de CMV peut se produire et de telles infections sont souvent mortelles chez les patients immunodéprimés.[53]



Figure 09 : Ulcération CMV chez un patient sous chimiothérapie [53]

1.3.3.4 Autres infections virales

Des lésions liées au *papillomavirus (HPV)* peuvent apparaître sur les surfaces de la muqueuse buccale mais sont plus fréquemment notées sur les surfaces hautement kératinisées comme la gencive, le palais dur, la lèvre lors de la phase de récupération immunologique et à long-terme chez un patient greffé. [38]

1.3.4 Les infections parasitaires

Rares, sont le plus souvent dues à *pneumocystis carini*. [40]

1.4 Les troubles neurosensoriels

1.4.1 Neurotoxicité

C'est un effet indésirable d'une certaine classe de médicaments utilisés dans la chimiothérapie, comme les alcaloïdes vinca, qui provoquent une douleur cuisante, constante, semblable aux maux de dents.

Ces douleurs se trouveront surtout au niveau des molaires mandibulaires. Le diagnostic se basera sur l'absence de signes radiologiques expliquant la douleur et sur le caractère bilatéral de cette même douleur. [54,55,65]

1.4.2 Dysphagie

Elle se produit quand une personne a des problèmes à avaler de la nourriture ou du liquide. Certains peuvent s'étouffer, tousser ou s'étrangler en essayant d'avaler, alors que d'autres peuvent avoir l'impression que la nourriture est bloquée dans la gorge. [55]

1.4.3 Dysgueusie

Une dysgueusie, c'est à dire une perte du goût laissant un goût métallique déplaisant, peut apparaître quelques semaines après l'injection d'agents cytotoxiques.

La perte du goût serait provoquée par l'altération des bourgeons gustatifs et par l'abaissement du pH salivaire qui entraînerait un épuisement des substances réceptives membraneuses responsables de l'intensité de la sensation.

La sécheresse buccale peut potentialiser les troubles du goût et la répugnance de certaines odeurs des aliments.

Cet effet secondaire a son importance, en effet il peut interagir avec l'appétit du patient. Elle est réversible au bout de quelques semaines. [38,57]

1.4.4 Douleur

De nombreux médicaments peuvent rendre la bouche endolorie, et c'est plus fréquent quand les doses sont élevées. La douleur dans la bouche se manifeste après environ une semaine (entre le 5^e et le 14^e jour) de chimiothérapie. Elle s'atténue souvent d'elle-même quelques semaines après le traitement.

Plusieurs causes de douleurs buccales :

- Le plus souvent d'origine infectieuse ou inflammatoire.
- La plupart des altérations de la muqueuse buccale sont source de douleurs.
- La gingivite ulcéro-nécrotique des immunodéprimés est elle-même extrêmement douloureuse.
- Les mycoses, essentiellement par candidoses, occasionnent des douleurs à type de “ cuisson “ prédominant sur la langue.

L'inconfort engendré par une bouche douloureuse peut varier de léger et traité facilement à plus important. La douleur buccale peut faire en sorte qu'il est douloureux de manger, de boire et d'avaler. Elle peut être suffisamment grave pour nuire au traitement et à votre capacité de bien vous alimenter. Il arrive parfois qu'on doive réduire les doses de chimiothérapie ou cesser le traitement temporairement. [99,58]

1.4.5 Stomatodynies

Ces sensations sont essentiellement de type « brûlures », sensation de « bouche en feu », ou des « picotements » évoquant parfois les aphtes. Il peut s'agir aussi de sensations de bouche « sèche », de « salive gluante », d'amertume ou d'acidité. Ces sensations siègent principalement sur la langue, mais parfois aussi dans les gencives, les lèvres, le palais ; d'où la dénomination de « stomatodynie ». [59]

1.5 Les hémorragies

L'hémorragie est un saignement, un écoulement de sang hors du circuit naturel.

Nous aborderons, ici, uniquement les hémorragies externes touchant la cavité buccale.

Dans le cadre d'un traitement par chimiothérapie, les hémorragies buccales sont dues à une thrombopénie avec un nombre de plaquettes souvent en dessous 20G/l. La chimiothérapie entraîne aussi des lésions gastro-intestinales et hépatiques qui peuvent avoir comme conséquences une diminution de l'absorption des vitamines liposolubles et la perturbation de la synthèse de certains facteurs de coagulation, comme le complexe prothrombine qui dépend de la vitamine K. A cela s'ajoute l'état inflammatoire des muqueuses buccales qui accroît le risque hémorragique.

A partir d'un taux de thrombocytes inférieur à 60 000/microlitre, le risque hémorragique spontané dans la cavité buccale s'accroît considérablement. Ces saignements ont, comme localisation première la lèvre dans 49% des cas, puis la langue dans 35% des cas et enfin les gencives. [28, 60, 61, 20]



Figure 10 : Hémorragies spontanées chez un patient traité par chimiothérapie [11]

1.5.1 Les gingivorragies

Sont des saignements de gencives, elles peuvent être provoquées ou spontanées. Elles se caractérisent par un temps de saignement allongé.

Les gingivorragies Liées à la thrombopénie se traduisent par un suintement de sang un peu pâle au niveau de la sertissure gingivale du collet des dents.

L'inflammation gingivale causée par des maladies parodontales, une hygiène médiocre, un traumatisme ou encore une prothèse mal adaptée va exacerber les saignements.[28,29,56,60]

1.5.2 Les hémorragies sous muqueuses

1.5.2.1 Le purpura

C'est une tache hémorragique pourpre, non effaçable à la pression, due à l'extravasation des hématies, hors des vaisseaux. Le purpura thrombopénique peut s'accompagner de bulles hémorragiques linguales et jugales qui donnent un aspect de grappe de raisin. Ces bulles siègent préférentiellement au niveau du vestibule antérieur et peuvent se rompre en laissant place à une érosion. [67, 68,38]

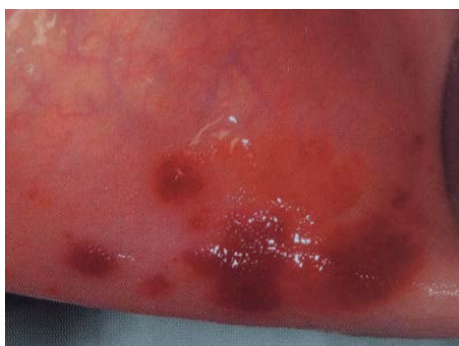


Figure 11 : Purpura sur la face interne de la lèvre inférieure [32]



Figure 12 : Bulles hémorragiques endobuccales [28]

1.5.2.2 Les pétéchiies

Ce sont des macules noirâtres et arrondies d'une taille variable entre 1 et 5 mm. Ce sont les plus petites taches de purpura. Elles peuvent confluer et former de vastes placards noirs. Leur siège est au niveau du palais, de la langue, et de la face interne des joues. [38]



Figure 13 :pétéchiies

1.5.2.3 Les ecchymoses :

Les ecchymoses cutanéomuqueuse sont des infiltrations sanguines tissulaires devenant noires, brunes puis jaunâtres. [38]



Figure 14 :Ecchymose [59]

2. Les manifestations tardives

2.1 les anomalies dentaires

Plus l'enfant est jeune lors du traitement, plus le risque augmente, les anomalies dentaires sont majorées chez les enfants ayant reçu le traitement avant l'âge de 5 ans. Lors de cette période, les odontoblastes et les améloblastes, selon leur stade de différenciation morphologique, sont agressés et vont entraîner des anomalies ou encore un arrêt de la croissance dentaire. [20,47]

2.1.1 Les Anomalies de morphologie

2.1.1.1 Microdontie

Reste encore discutable, certains auteurs comme ALPASLAN ne trouve pas de microdontie ni de malformation coronaire après un traitement par chimiothérapie. Contrairement à d'autres comme HOLTA qui considère que la réduction de la taille des dents serait due à une perturbation du développement de la racine.

L'influence de la chimiothérapie n'est pas la même sur toute les dents atteintes. La taille et la forme de la couronne peuvent être affectées sur certaines dents, alors que sur d'autres la taille est réduite mais la forme n'est pas atteinte, cela s'explique par la structure des couronnes dentaires qui est guidée par les nœuds d'émail, centre émetteur de signaux dans l'épithélium de germe de dent. Les centres déterminent également l'emplacement et la taille des cuspidés des dents. Si le nœud d'émail est inhibé par la chimiothérapie, la dent changera de forme et de taille, sinon seule la taille de la dent sera diminuée. [41,62]

2.1.1.2 Nanisme

Au cours d'une chimiothérapie, il existe un nanisme corono-radiculaire de certains dents comme les secondes prémolaires et les secondes molaires et est souvent associé à un retard d'éruption. [41]

2.1.1.3 Taurodontisme

C'est une anomalie de morphologie caractérisée par des dents dont la chambre pulpaire s'étend bien au delà du collet, avec une hauteur apico-occlusale plus importante que la normale. Les molaires et en particulièrement les premières molaires sont les plus affectées, isolement ou non, uni ou bilatéralement, en denture temporaires et surtout en denture définitive. Le taurodontisme apparait essentiellement chez les patients âgés de moins de 8 ans lors du début de traitement anticancéreux. [62,63]

2.1.1.4 Anomalies radiculaires

Selon l'étude de ROSENBERG, les perturbations du développement radiculaire lors d'une chimiothérapie concerneraient 76,5 % des patients. Avant l'âge des 5 ans, les atteintes sont les plus sévères et touchaient prioritairement les incisives et les premières molaires. Par contre, si la thérapie est commencée plus tardivement, les prémolaires et les deuxièmes molaires seraient les plus touchées.

La chimiothérapie, en perturbant les échanges transmembranaires des cellules, perturbe leurs fonctions sécrétoires et donc altère des odontoblastes ce qui peut entraîner :

- La formation des racines courtes, fines ou émoussées.
- « V shaped root » : racine courte en forme de V.
- Racines fines et grêles avec chambre pulpaire élargie.
- Fermeture apicale prématurée. [32, 62, 63]

2.1.2 Les anomalies de nombre

2.1.2.1 L'agénésie

D'après certains auteurs, les agénésies des dents dont la maturation est plus tardive seraient plus fréquentes après une chimiothérapie comme par exemple les deuxièmes prémolaires ou encore les canines. [41]

2.1.2.2 Les dents surnuméraires

De type odontomes. [32]

2.1.3 les anomalies de structure

Elles peuvent concerner l'email ou de la dentine.

2.1.3.1 Les dysplasies de l'émail

Elles comprennent les hypoplasies et les opacités de l'émail. [38]

- **L'hypoplasie de l'émail**

Elle s'agit d'un défaut quantitatif localisé à une partie plus au moins importante de la surface de l'émail d'une dent. Les aspects cliniques sont variés. La présence de puits où de stries et aussi des plages d'émail normal. L'émail est translucide parfois d'aspect rugueux ou piquetés. Les zones atteintes se colorent secondairement en brun. Elle est très fréquemment rencontrée chez les patients après une chimiothérapie. Elle est liée à un trouble cellulaire de l'améloblaste pendant l'odontogénèse, s'exprimant par des altérations de la reproduction améloblastique, de la fonction sécrétoire, de la perméabilité membranaire et de l'échange de calcium à travers la membrane cellulaire, l'améloblaste sécréterait transitoirement une substance anormale, inapte à la minéralisation normale. Les perturbations de la minéralisation induites par la chimiothérapie sont dans la plupart de cas des bandes d'hypominéralisation avec seulement quelques cas d'hypoplasie totale. Ces anomalies sont ponctuelles,

proportionnelles à la durée de la chimiothérapie. Elles s'arrêtent brusquement dès que la cause cesse et l'amélogenèse reprend. [38, 41, 70]

- **Opacités de l'émail**

L'opacité se définit comme un défaut quantitatif de l'émail, visuellement identifiée comme une anomalie de translucidité de l'émail. Les taches sont mates, blanchâtres, ou jaunâtres, opaques sur la face vestibulaire des incisives. Des altérations de la production des améloblastes (fonction sécrétoire), la modification de la perméabilité membranaire et des échanges de calcium peuvent être à leur origine. L'association chimiothérapie + radiothérapie sont toujours des facteurs aggravants. [38]

2.1.3.2 Les dysplasies dentinaires

Elles intéressent les deux dentures, La dentine atypique et granuleuse avec de pseudo vaisseaux au sein de tubuli anormaux. Des lésions microscopiques peuvent être observées au niveau de la dentine. Dans plusieurs études, l'examen histologique des dents permanentes extraites montre une accentuation des lignes d'incrément dentinaire. Le nombre et la distribution de ces lignes sont corrélés avec l'administration intraveineuse de VINCRISTINE. La minéralisation n'est pas affectée, il s'agit plutôt d'une diminution de la sécrétion de la matrice dentinaire par les odontoblastes. Le dépôt de calcium est normal mais dans une matrice diminuée d'où l'apparition de bandes hyper calcifiées. [38,71]

2.2 La susceptibilité à la carie

La salive a un rôle antibactérien, anticariogène et de protection des surfaces dentaires. 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. La dureté dentinaire serait altérée par la chimiothérapie, ce qui favoriserait la propagation carieuse. Ces caries (touchent toutes les dents et commencent par une hyperesthésie dentinaire, les collets sont principalement touchés sous forme de caries rampantes qui peuvent évoluer jusqu'à une fracture corono-radiculaire. Les surfaces amélo-dentaires présentent une coloration brunâtre ou noire (dent d'ébène). [60, 32,20]



Figure 15 : Carie rampante [20]

Les chimio-caries se distinguent des autres caries par :

- Leur agressivité.
- Leur fréquence.
- Leur rapidité d'installation.
- Une sévérité qui est proportionnelle à l'hyposialie.

De plus, ces caries sont le plus souvent asymptomatiques. Seules les dents incluses ou isolées de la salive se trouvent épargnées

2.3 Les effets sur l'éruption

Les auteurs ne sont pas tous unanimes à ce propos. Certains pensent qu'il n'y a pas d'influence de la chimiothérapie sur la chronologie d'éruption des dents permanentes. Par contre d'autres considèrent qu'il y a un petit retard pour les dents atteintes par les agents chimiothérapeutiques.[41]

3. Toxicité endobuccale des thérapies ciblées

Si la toxicité des thérapies ciblées anticancéreuses sur la muqueuse buccale apparaît relativement fréquente en pratique clinique, elle n'a pas été vraiment caractérisée jusqu'ici, en dehors des ulcérations aphthoïdes des inhibiteurs mTOR.

Les principales manifestations endobuccales de ces nouveaux traitements :

- Les mucites induites par les anti-EGFR
- Les hyperkératoses sous inhibiteurs de BRAF
- Les glossites migratrices bénignes et les ostéonécroses de la mâchoire observées avec les antiangiogéniques.

Les thérapeutiques ciblées peuvent déclencher des réactions lichénoïdes, une hyperpigmentation de la muqueuse, des langues géographiques. [64, 65,49]



Figure 16 : Ulcération induite par le sunitinib [64]

CHAPITRE III

Gestion des complications bucco- dentaire de la chimiothérapie

La chimiothérapie, qu'elle soit cytotoxique ou ciblée, engendre des effets indésirables. Leurs prise en charge fait partie des soins en cancérologie. Elle doit être globale et continue et participe à la qualité des vies des patients. Ainsi, la gestion des effets indésirables des chimiothérapies fait partie intégrante des soins de support. [35]

1. Traitement des mucites

La prise en charge de la mucite passe essentiellement par la mise en pratique de protocoles de prévention. A l'heure actuelle aucun traitement de guérison complète n'existe mais seulement le soulagement, la prise en charge sera d'abord préventive axée sur une hygiène orale optimale et la suppression de tous foyers infectieux entraînant un risque de surinfections. [20]

1.1 Traitements préventifs

1.1.1 Hygiène bucco-dentaire

La prévention des mucites repose essentiellement sur une bonne hygiène orale avec pour objectifs thérapeutiques. Il est tout d'abord nécessaire de supprimer les foyers infectieux en réalisant un détartrage, en soignant les caries dentaires et en extrayant certaines dents (dents de sagesse enclavées avec foyer péri-coronaire...).

L'utilisation de brosse à dents souple, type chirurgicale, est conseillée pour diminuer les agressions des muqueuses. Il est préconisé de la rincer après chaque brossage et de la changer tous les mois. Il est déconseillé d'utiliser du fil dentaire ou des cure-dents susceptibles d'abîmer les muqueuses. Il faudra choisir un dentifrice non abrasif et sans additif. [28, 32]

1.1.2 Les bains de bouche

Les bains de bouche ont pour but de nettoyer, lubrifier et protéger les muqueuses. Il est en général conseillé de les faire toutes les quatre heures. Les bains de bouche utilisés sont le plus souvent des préparations magistrales.

Dans la plupart des situations, ils contiennent du sérum physiologique ou du bicarbonate de sodium 1,4 % pour diluer les produits, un antiseptique type Glycothymoline®, des antifongiques, des antibiotiques. [28]

1.1.3 La Cryothérapie par voie orale

Cela consiste en la succion de morceau de glace pendant 30 min au cours des séances de chimiothérapie (qui provoque la vasoconstriction temporaire, réduisant ainsi la délivrance du médicament à la muqueuse buccale) et semble être efficace dans la prévention des mucites orales induites par la chimiothérapie. [47]

1.2 Traitements curatifs

C'est la douleur qui est combattue en priorité. En effet, c'est elle qui est responsable des difficultés qu'éprouve le malade à s'alimenter, à boire, à dormir et à parler.

Les traitements proposés sont à base d'anesthésiques, d'anti-inflammatoires, d'antalgiques ou de produits favorisant la cicatrisation. [38, 30]

Tableau 04 : prise en charge des mucites en fonction du grade OMS

Grade	Prise en charge des mucites en fonction du grade OMS
1	<ul style="list-style-type: none"> - Hygiène bucco-dentaire - Bains de bouche avec anti-ulcéreux topique
2	<ul style="list-style-type: none"> - Antalgiques niveaux I et II - Bains de bouche avec anti-ulcéreux topique, froids, glaces
3	<ul style="list-style-type: none"> - Antalgiques niveau II - Bains de bouche avec anti-ulcéreux topique - Bains de bouche avec bicarbonate 1,4 %, anesthésique local et corticoïdes locaux - Badigeonnage avec compresses d'anesthésiques locaux
4	<ul style="list-style-type: none"> - Antalgiques niveau III - Bains de bouche avec bicarbonate 1,4 %, anesthésique local et corticoïdes locaux - Traitement parentéral : corticoïdes, antibiotiques en cas d'infection
5	<p><i>Au cas par cas, en RCP</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - ACP d'antalgique de niveau III - Alimentation entérale ou parentérale en fonction du contexte clinique

1.3 Nouvelles perspectives

Aujourd'hui de nombreuses recherches thérapeutiques s'orientent vers la prise en charge étiologique des mucites. Même si de réels espoirs se dessinent, de nombreux traitements sont encore au stade expérimental. Les quelques médicaments qui ont franchi les différentes phases d'expérimentation avec succès ont un coût de revient prohibitif.

[60, 20, 28, 80]

1.3.1 Les RGTA (ReGeneraTing Agents)

Sont des analogues d'héparines sulfates, ces molécules ont été étudiées dans le traitement des mucites pour leurs propriétés anti- inflammatoires et régénératrices. Leur développement en est au stade animal.

1.3.2 Laser de faible puissance

Le laser de faible puissance représente une avancée importante dans la prévention des mucites radio et chimio-induites, grâce à ses propriétés antalgiques, anti inflammatoires et cicatrisantes. Son efficacité et sa bonne tolérance font de lui un des espoirs des méthodes protectrices [80]

- **Mécanisme d'action**

L'action du laser athermique consiste à une conversion d'énergie photonique dans les tissus. Ces derniers absorbent l'énergie ce qui leur permet de rééquilibrer leur propre énergie perturbée par les traitements de chimiothérapie et radiothérapie.

La laser athermique active la cicatrisation, diminue la douleur et a un effet anti-inflammatoire.

1.3.3 Recombinant human interleukine II

Les résultats montrent que Rh IL II participe au maintien de l'intégrité tissulaire, l'injection de Rh IL II en sous cutané permet de réduire la sévérité de la mucite. L'activité de cette Rh IL II est en corrélation avec une réduction de l'expression des cytokines pro-inflammatoires dans la muqueuse. Rh IL II permet donc de diminuer l'inflammation et de maintenir l'intégrité tissulaire de l'épithélium.

1.3.4 Transforming growth factor B

Les études montrent que son application topique avant une chimiothérapie réduit la sévérité et la durée de la mucite.

1.3.5 GM-CSF (granulocytes-macrophages colony-stimulating-factor)

Est un médiateur chimique qui permet une cicatrisation plus rapide de la muqueuse. Cependant les résultats des études divergent et donc aucune recommandation officielle n'a été établie.

1.3.6 Le zinc sulfate

Les études réalisées concluent que l'apport de Zinc sulfate permet de réduire l'inflammation de la muqueuse, de retarder le développement des mucites et d'accélérer la cicatrisation des muqueuses. Il peut donc avoir un effet bénéfique sur la réduction de la sévérité des mucites.

1.3.7 Les protégrines PG-1 et Isegran HCl (IB-367)

Leurs actions bactéricides et fongicides sont très rapidement actives dans la salive et présentent un faible potentiel d'induction de résistance. Cette molécule ne doit pas être absorbée. Malgré son avenir prometteur, les laboratoires ont abandonné toute recherche.

4. Traitement de la xérostomie

2.1 Traitement préventif

Il s'agit d'anticiper la sécheresse buccale chez les patients allant subir un traitement anticancéreux, et d'anticiper également les effets néfastes de la xérostomie (avant prescription de médicament hyposialant par exemple). Pour prévenir ces effets un contrôle bucco-dentaire est effectué tout les 4 à 6 mois, pose de vernis, prescription de dentifrice fluoré, bain de bouche et médicaments topiques antifongiques pour les candidoses (sous forme de rinçage ou de pastilles).

L'hygiène buccale et l'application topique méticuleuse de fluor peuvent aider à réduire les complications liées à la xérostomie. [47, 79]

2.2 Traitement symptomatique

Le traitement symptomatique s'appuie sur des gestes simples de substitution ou de stimulation salivaire. Lorsque cette xérostomie est définitive ou du moins de longue durée, un traitement médicamenteux de fond sera mis en place. [20,76]

2.2.1 Stimulation salivaire

2.2.1.1 Stimulation gustative ou mécanique locaux

En dehors des repas, la sécrétion salivaire de repos devra être entretenue par des éléments mécaniques tels que des noyaux d'olives, des bâtons de réglisse, des pâtes à mâcher, des bombons ou des gommes à mastiquer sans sucre. Il est également possible de sucer des pastilles de vitamine C, ce dernier est capable de casser les liens entre les résidus cystéines des mucines salivaires, entraînant une diminution de la viscosité de la salive. Les pastilles de vitamine C contiennent aussi de l'acide citrique considéré comme le meilleur stimulant gustatif.

D'autres acides peuvent être à l'origine d'une augmentation de la salivation, l'acide ascorbique et l'acide malique. Cependant l'utilisation de ces acides reste limitée en raison de la présence de sucres, du PH très bas de ces préparations alimentaires, ainsi que de leur capacité à déminéraliser l'émail ou le ciment. Il est conseillé de faire certains bains de bouche (une solution de bicarbonate de soude et d'eau, la Chlorhexidine). Enfin, étant donné le

risque carieux accru chez les patients présentant une hyposialie, l'utilisation entre les repas de stimulants gustatifs contenant des sucres devra être évitée. Il en est de même pour les substituts de sucre tels que le sorbitol, du fait de leur capacité à être fermentés par les bactéries de la plaque.[76, 36, 7,79]

2.2.1.2 Augmentation de la mastication

De nombreux auteurs ont rapporté que la réduction de la mastication était à l'origine d'une atrophie des glandes salivaires.Hockers et Lamy préconisent d'augmenter le nombre de repas, il faut également encourager les patients à préférer une alimentation plus dure que leur alimentation semi liquide.Il sera également conseillé de prendre le temps de mastiquer le bol alimentaire. [36, 77, 79, 20]

2.2.1.3 Stimulation de la sécrétion salivaire par voie systémique(les sialogogues)

On cite comme exemple la pilocarpine et le Sulfarlem;

- Le chlorhydrate de pilocarpine

Commercialisé sous la dénomination Salagen® est le principal stimulant salivaire. La pilocarpine est l'alcaloïde principal du Jaborandi. C'est un parasympathomimétique qui reproduit les effets muscariniques de l'acétylcholine. Elle est indiquée dans les hyposialies et xérostomie. La posologie est de 5 à 10 mg (soit 1 à 2 comprimés) trois fois par jour au cours ou immédiatement après les repas. L'effet thérapeutique est obtenu après 4 à 8 semaines de traitement. Concernant les effets indésirables, l'hypersudation est le plus fréquent. On note aussi des nausées, rhinites, bouffées de chaleur, diarrhées, larmoiements. [20, 36, 7]

- Anethole-Trithione (Sulfarlem®) :

On le prescrit le plus souvent pour des troubles digestifs, mais son utilisation secondaire en tant que sialogogue peut être intéressante. En effet, il va stimuler directement l'excrétion et la sécrétion salivaire.

D'autres sialagogues existent, mais n'ont pas été étudiés ou n'ont pas fait leurs preuves dans le cadre des xérostomies chimiothérapiques. [94]

2.2.2 Les substitutions salivaires

La salive artificielle est conçue dans le but de remplacer la salive naturelle, elle doit donc avoir les mêmes fonctions : lubrification, hydratation, reminéralisation, antimicrobiennes .Elle est notamment utilisée lorsque le parenchyme glandulaire est

totalemment détruit puisque les substituts pallient les troubles directement liés à l'hyposialie et à l'asialie. On trouve, en officine, Artisial® en solution pour pulvérisation endobuccale, à pulvériser 6 à 8 fois.

L'utilisation de substituts salivaires dont la composition de certains se rapproche de la salive naturelle convient très bien. Ils existent sous forme :

- De spray (SYALINE spray) dont l'utilisation se fera le matin et le soir ainsi qu'avant et après les repas la pulvérisation doit être faite sur l'ensemble des muqueuses et sous la langue afin de constituer un petit réservoir.

-De gel (ORALBALANCE) avec une application 3fois/jour. L'hygiène buccale et l'application topique méticuleuse de fluor peuvent aider à réduire les complications liées à la xérostomie. [28, 20, 47]

3. Traitement des infections

3.1 Traitements des infections bactériennes

3.1.1 Antiseptiques

La chlorhexidine a une action directe sur les germes de la flore bactérienne buccale et une légère activité fongistatique, elle est dosée au minimum à 0,12%. On la retrouve dans plusieurs spécialités comme Eludril®, Paroex® et Prexidine®. La Prexidine® et l'Eludril® contiennent de l'alcool et sont donc à déconseiller en cas de mucites.

Les bains de bouches doivent être réalisés après les repas et après le brossage dentaire pendant au moins une minute. La povidone iodée ou Bétadine® 10 % sous forme de bain de bouche est dotée d'un large spectre d'activité puisque l'iode a des pouvoirs antiseptiques, bactéricides et fongicides sur les levures et champignons filamenteux. Il est utilisé en traitement local des infections de la cavité buccale.

L'association des mesures d'hygiène bucco-dentaire générale est indispensable. [28, 38, 95]

3.1.2 Antibiotiques

Les antibiotiques topiques et systémiques peuvent être utilisés. Leurs prescriptions sont dépendantes des germes présents, de la gravité de l'infection et du patient.

Les patients traités par chimiothérapie sont des patients à risque infectieux local ou général. En fonction du type d'infection, l'antibiothérapie curative sera ou non indiquée.

L'analyse microbiologique est le point-clé de mise en place de l'antibiothérapie curative puisqu'elle va permettre de choisir le ou les antibiotique(s) le(s) plus approprié(s). [28, 78, 38]

Selon les recommandations de l'AFSAPS, les antibiotiques à prescrire dans un premier temps sont :

- Les pénicillines A (essentiellement l'Amoxicilline) 2g/ jour

En cas d'allergie aux β -lactamines :

- Les macrolides
- Les lincozanides

En deuxième intention, l'association Amoxicilline-acide clavulanique pourra être utilisée

3.2 Traitement des infections fongiques

Le traitement des infections fongiques peut comporter la prise de médicaments visant à prévenir et à traiter ces infections, soit des antifongiques.

Les antifongiques sont administrés par voie orale ou voie intraveineuse. L'équipe de soins peut aussi recommander des rince-bouches ou des pastilles antifongiques spéciaux. Lorsque les lésions buccales sont débutantes ou peu avancées, il convient de prescrire en première intention un antifongique local, par exemple un polyène tel que la nystatine (Mycostatine®) ou l'amphotéricine B (Fungizone®) par voie orale ou encore un azolé comme le miconazole (Daktarin® gel oral). L'application doit être réalisée en dehors des repas, trois à quatre fois par jour. Les produits doivent rester au contact de la muqueuse buccale au moins trois minutes. Une durée de traitement de 7 à 14 jours est préconisée. Si un antimycosique est prescrit sous forme de solution, la posologie doit être scrupuleusement respectée, l'utilisation se faisant à distance des repas (au moins 10 minutes) et le médicament devant être gardé suffisamment longtemps en bouche avant l'ingestion (au moins 3 minutes). L'ingestion de la solution antifongique permet de traiter les éventuels foyers digestifs associés. En cas de rechute ou de lésions plus avancées, un traitement systémique est indiqué.

Chez l'immunodéprimé, on associe au traitement locale, un traitement par voie générale surtout s'il existe une atteinte œsophagienne. La molécule de référence est le Fluconazole (Triflucan®) (100 à 200mg/j), sinon Itraconazole (Sporanox®) (200 mg/j) ; les

cures sont courtes (5-15 jours) et discontinues pour éviter l'apparition de souches levuriques résistantes.

En cas de perlèche, le patient doit éviter de se nettoyer le visage avec un savon acide dont l'utilisation pourrait engendrer le développement de *C. albicans*.

En fin de traitement, le patient devra conserver une hygiène scrupuleuse, brossage des dents et de la langue après chaque repas afin de diminuer la charge fongique. 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. [101, 46, 81, 82]

3.3 Traitement des infections virales

3.3.1 Prophylactique

Un traitement prophylactique est administré pour les patients ayant déjà eu une infection herpétique (séropositif pour HSV).

- 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. [38,32]

3.3.2 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

3.3.3 Symptomatique

- antiseptiques non agressifs
- anesthésiques de contact

4. Gestion des problèmes neurosensoriels

4.1 Gestion de la douleur

Soulager la douleur du patient est indispensable pour qu'il puisse se nourrir et retrouver une qualité de vie normale. Des antalgiques systémiques seront prescrits. Si des anesthésiques locaux sont utilisés, le patient doit être mis en garde des risques de fausses routes et de troubles du goût.

Il est recommandé de penser à utiliser les traitements locaux et l'anesthésie locorégionale dans la prise en charge des douleurs induites par les traitements des cancers des VADS (accord professionnel).[35,83]

4.2 Gestion des problèmes de nutrition

- De choisir des aliments sains au goût léger et qui soient mous et faciles à mâcher et à avaler.
- D'éviter les aliments chauds, piquants, très acides et croquants qui pourraient irriter la bouche.
- D'éviter les aliments sucrés comme les bonbons et les boissons gazeuses, qui peuvent causer des caries.
- D'éviter l'alcool et le tabac.

Si la mastication est trop douloureuse, une diète liquide peut être prescrite (bouillon, pudding, purée de pommes de terre, nourriture pour bébé). Si le patient est incapable de tolérer les liquides, la nutrition parentérale totale sera prescrite. [55,53]

5. Gestion de l'hémorragie buccale

La prévention est la clé pour contrôler l'hémorragie. Ceci est accompli avant que la chimiothérapie commence, par éliminer les zones potentielles de traumatisme telles que les restaurations pointues, les dents fracturées, les prothèses orthodontiques, ou toute autre maladie orale préexistante. Lorsque le nombre de plaquettes est inférieur à 20 000/mm³, le brossage dentaire peut être trop traumatisant.

La plupart des hémorragies buccales sont contrôlées localement par compression directe à l'aide de compresses de gaze pendant 30 minutes à une heure.

Ensuite, des agents hémostatiques topiques peuvent être utilisés seuls ou associés, tels que :

- **Exacyl®**, ampoules de 10 ml : à utiliser en pansement compressif ou en BB pendant 2 mn sans gargarisassions, et à renouveler toutes les 6 heures. (Ne doit pas être avalée ou injectée).

- **Dentex®**, bain de bouche : pendant une minute, trois fois par jours. Son goût déplaît, mais il est très efficace.

- **Dicynone®**, ampoules de 2ml : à utiliser en pansement compressif ou en BB, diluée dans un demi-verre d'eau, trois fois par jour.

Si le saignement ne peut être maîtrisé localement, une transfusion de plaquettes ou de facteurs de coagulations peut être réalisée. [53, 38, 31, 60]

6. Les anomalies dentaires

Après un traitement oncologique, on constate en plus, chez de nombreux enfants, des séquelles dentaires, en présence de pathologie nécessitant un traitement de points de vue dentaire, nous établissons un plan de traitement selon le degré d'urgence. Un traitement urgent est nécessaire par exemple :

- Pour les caries de degré 3 et 4 (touchant près ou pénétrant la pulpe)
- Lors de La résorption avancée des dents de lait présentant des signes cliniques et radiologiques d'infections
- Ainsi que pour les dents avec une parodontite chronique ou apicale

Avec l'accord de l'oncologue l'assainissement est effectué immédiatement, en présence d'un déficit immunitaire quantitatif ou fonctionnel, le traitement se fait sous couverture antibiotiques par amoxicilline/acide clavulanique.

Si les anomalies constatées n'ont pas un caractère urgent, comme par exemple une carie débutante le traitement sera ajourné ou effectué à la fin du traitement oncologique. [84]

CHAPITRE IV

Prise en charge odonto-stomatologique des patients traités par chimiothérapie

La prise en charge de ces malades vise à une action préventive de ces complications dentaires. Elle est d'autant plus nécessaire que la thérapeutique prévue sera aplasante et intensive. Une étroite collaboration avec le chimiothérapeute est donc nécessaire, elle doit permettre de planifier et d'optimiser la conduite des soins par rapport au déroulement de la chimiothérapie, avant de la débiter ou entre deux cures. La prise en charge odontostomatologique est décidée au terme d'un examen clinique et radiographique minutieux. [85]

1. Les risques encourus en odontostomatologie

1.1 Le risque infectieux

La chimiothérapie provoque souvent une baisse des globules blancs, impliqués dans la défense de l'organisme. Cette diminution entraîne des risques d'infection, car les moyens de défense du corps sont réduits.

Pendant la chimiothérapie, des examens de sang sont effectués de façon régulière pour surveiller la baisse des globules blancs.

Bien que les recommandations varient, on suggère qu'une antibiothérapie prophylactique soit prescrite, en présence d'une numération des neutrophiles située entre $1\ 000/\text{mm}^3$ et $2\ 000/\text{mm}^3$. En revanche, il a aussi été suggéré qu'une numération des neutrophiles supérieure à $1\ 000/\text{mm}^3$ ne commandait pas l'emploi d'antibiotiques. En présence d'une numération inférieure à $1\ 000/\text{mm}^3$, on recommande de retarder les traitements dentaires non urgents. Dans les cas où le traitement est jugé nécessaire du point de vue médical ou s'il est urgent, il peut être nécessaire d'administrer un schéma antibiotique ou une protection plus complète.[102,7]

1.2 Le risque hémorragique

Les traitements anticancéreux en détruisant des cellules saines peuvent entraîner de nombreuses séquelles. Ces traitements entraînent des thrombopénies.

La thrombopénie correspond à l'abaissement du nombre de plaquettes dans le sang au-dessous de $150\ 000/\text{mm}^3$, ces dernières sont impliquées dans la coagulation et la prévention de saignement.

La thrombopénie est à l'origine d'un risque hémorragique important qui peut compromettre le pronostic vital du patient.

Dans le cadre d'un traitement par chimiothérapie, les hémorragies buccales sont dues à une thrombopénie avec un nombre de plaquettes souvent au-dessous de $20\ 000/\text{mm}^3$.

Les saignements spontanés (stomatorragies) sont fréquents en dessous de seuil de $20.000/\text{mm}^3$. Les saignements peuvent être exacerbés par une inflammation gingivale associés à des maladies parodontales, des traumatismes ou une hygiène médiocre. Le signe clinique d'un taux faible de plaquettes est la présence de pétéchie au niveau de palais et de la gencive.

Le risque possible d'hémorragie et de saignement causé par une thrombopénie et commandant un traitement d'urgence est une préoccupation d'importance pour les chirurgiens dentistes.

-Les lignes directrices n'indiquent aucune contre indication aux soins buccaux effrectifs en présence d'une numération des plaquettes $> 75000/\text{mm}^3$.

-Une numération $40000 < \text{PLA} < 75000$: nécessite des moyens d'hémostase locaux (collagène, colles biologiques..) et des sutures. Elle peut commander l'administration d'une transfusion de plaquettes.

-Si la numération est $< 40000/\text{mm}^3$ on recommande que les soins bucco-dentaires soient reportés. En cas d'urgence dentaire il faut en référer au médecin oncologue pour trouver la solution la plus adaptée.[75, 32, 31, 7, 28, 60]

2. Prise en charge

2.1 Avant la chimiothérapie

La prise en charge bucco-dentaire des patients avant le début de sa thérapie anticancéreuse est une étape primordiale et ne doit pas être négligée. Elle est axée essentiellement sur l'optimisation de l'hygiène et de la santé bucco-dentaire.

Avant le début de traitement, il est nécessaire de réaliser une évaluation initiale. Cette évaluation concerne l'histoire de la maladie, les antécédents et le bilan bucco-dentaire.

- **L'histoire de la maladie:** type de pathologie initiale, type de traitements envisagés (chimiothérapie, radiothérapie,...) et son protocole, le pronostic possible, l'état hématologique et immunitaire envisagés, les allergies et les autres antécédents médicaux et chirurgicaux de patient.

- **Les antécédents bucco-dentaires:** les habitudes d'hygiène dentaire et alimentaire, les traumatismes et les soins antérieurs.

- **Bilan bucco-dentaire:** un examen complet comprenant une évaluation de l'hygiène et de diagnostic éventuel des lésions dentaires et parodontales accompagné d'un examen radiologique (panoramiques des clichés intra -oraux possibles). [38, 60, 86, 20,87]

2.1.1 Remise en état de la cavité buccale

- Une motivation à l'hygiène bucco-dentaire

- Les soins bucco-dentaires

- **Soins chirurgicaux**

Les avulsions doivent être effectuées de préférence au moins 15 jours avant le début de la chimiothérapie, pour permettre l'épithélialisation de la zone d'extraction et la guérison adéquate. Toutes les actes chirurgicales doivent être aussi atraumatiques que possible, avec une fermeture satisfaisante des berges et sans arêtes osseuses vives. Ces conditions sont essentielles pour la réduction des complications pendant le traitement.

L'extraction des dents permanentes non restaurables, mobiles, les racines résiduelles, les dents en désinclusion symptomatiques, les dents présentant une infection aiguë, une perte osseuse ou une atteinte de la furcation.

Les dents temporaires mobiles ou trop délabrés sont également extraites pour prévenir le risque d'infection ou d'hémorragie pendant les cures. Selon Valéra et Xavier, l'exfoliation naturelle des dents de lait est autorisée mais l'enfant ne doit pas "jouer avec" pour éviter de déclencher une bactériémie.

Les molaires permanentes partiellement éruptées peuvent devenir une source d'infection en cas de péri coronarite. En prévention le capuchon muqueux recouvrant doit être excisé [73, 86, 60, 74]

- **Orthodontie**

Si un traitement orthodontique est en cours, l'appareillage multi-attaches est déposé à l'exception des appareils lisses car on ne peut pas prendre le risque de blessures des muqueuses, comme il est difficile de maintenir une hygiène orale optimale autour des brackets orthodontiques et des fils, ceux ci favorisant la rétention de plaque. Ces dispositifs orthodontiques peuvent aussi exacerber les mucites pendant la chimiothérapie.

Le traitement orthodontique ne sera repris qu'une fois l'oncothérapie terminée. [38, 41,84]

- **Parodontologie**

Pour prévenir les complications buccales au cours de la chimiothérapie à doses élevées, il convient de réaliser un détartrage. Le tartre est irritant, majore l'inflammation et se comporte comme un réservoir de germes. Les molaires en éruption peuvent être à l'origine d'une péri coronarite. Le chirurgien dentiste peut alors pratiquer un Distal Wedge (excision du tissu gingival sus-jacent). [60,38]

- **Odontologie conservatrice**

Les lésions carieuses non symptomatiques, les obturations défectueuses et les soins débordants doivent être repris ou réajustés. Les points de contact déficients doivent être restaurés. Le traitement endodontique sur des dents permanentes doit être réalisé en une séance sous digue, il est nécessaire de laisser une semaine de délai entre le traitement canalaire et le début de chimiothérapie, lorsque ce délai ne peut pas être respecté, il est préférable d'extraire la dent. Les dents permanentes déjà obturées qui présentent un traitement canalaire incomplet ou symptomatique doivent être extraites. Les pulpotomies des dents temporaires sont déconseillés. [60]

- **Prothèse**

En cas de port de prothèses qui constituent un réservoir à *Candida*, les mesures d'hygiène (nettoyage par brossage et trempage) doivent être minutieuses. Afin de prévenir une irritation due au tartre présent sur la prothèse, il est nécessaire de la nettoyer régulièrement à l'aide d'une brosse à dent dure. La vérification prothétique avec l'élimination des prothèses inadaptées est importante. [46]

2.1.2 La prévention

De manière générale, il est conseiller d'effectuer un brossage 3 fois par jour avec une brosse à dents souple et du dentifrice fluoré en fonction de l'âge (sans agents abrasifs), à l'aide d'une brosse à dent souple ou d'une brosse électrique.

Les bains de bouche peuvent être recommandés en alternant bicarbonate de sodium ou dicloconate de chlorhexidine en fonction de l'indication. Ils peuvent contenir certains additifs: xylocaïne et/ ou antifongique selon les posologies et les protocoles abordés précédemment.

L'utilisation du fluor à effet topique (gel, dentifrice, bains de bouche ou vernis) peut être indiquée pour les patients ou le risque carieux élevé, notamment en présence de xérostomie.

Le régime alimentaire fait également partie des conseils d'hygiène. Le malade doit éviter tous les aliments cariogènes et irritants ou traumatisants (durs croquants, acides, épicés), favoriser les aliments carioprotecteurs (lait, fromage). [60, 73,20]

2.2 Pendant la chimiothérapie

Pendant les cures (qui durent 5 à 7 jours), et les temps de repos qui les séparent (3 semaines environ), l'indication des soins bucco-dentaires ne peut être posée qu'en fonction des risques encourus (infectieux, hémorragique), donc en tenant compte de la situation hématologique du malade, et en accord avec le thérapeute.

Lorsqu'une aplasie profonde est prévue, le malade est en principe hospitalisé, par contre les chimiothérapies hypoplasiantes sont en général réalisées en ambulatoire. Mais il arrive dans ce dernier cas, que la neutropénie et la thrombopénie soient plus sévères que prévu. Il est donc impératif avant tout geste de juger systématiquement de l'importance de la myélosuppression par un bilan hématologique (numération globulaire, formule sanguine, bilan d'hémostase éventuellement), surtout entre le 10^e et le 15^e jour du cycle, et de prendre toute décision en accord avec l'hématologue ou le chimiothérapeute, à quel moment réaliser les soins dentaires en fonction du bilan hématologique et du déroulement chronologique des cures ? Dans quelles conditions les faire : hospitalisation ou non, nécessité d'une antibiothérapie.[85]

2.2.1 Précautions à prendre lors des interventions bucco-dentaires

- L'hygiène bucco-dentaire, et notamment l'utilisation de bain de bouche à base de chlorhexidine, doivent être une priorité.
- 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 intercures (correspondant à la semaine précédant une nouvelle cure).

[88,32]

- **Connaitre les valeurs hématologiques 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). [32]

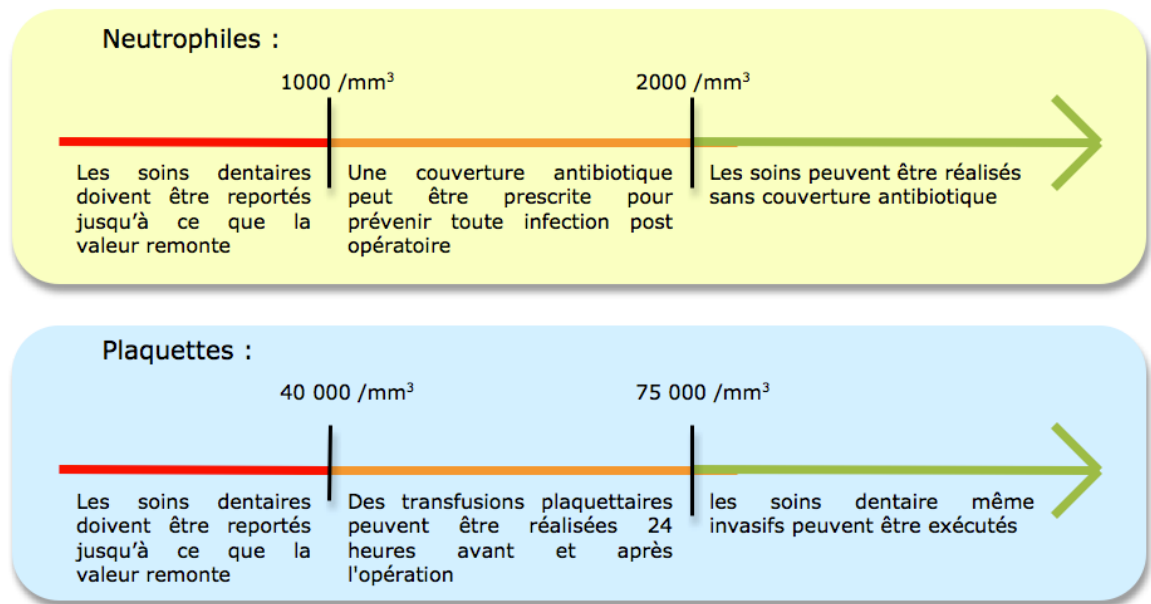


Figure 17 :Conduite à tenir selon les valeurs de la NFS avant une chirurgie [47]

- **Précautions vis-à-vis le risque infectieux**

Avant tout soin bucco-dentaire, il est indispensable pour le chirurgien dentiste de connaître le statut hématologique du patient et s'intéresser en particulier à la numération de plaquettes et des neutrophiles.

La flore microbienne buccale est citée fréquemment comme une source d'infection systémique pendant la période d'immunosuppression. Il est de pratique courante de prescrire une antibiothérapie prophylactique chez les patients neutropéniques avant une procédure dentaire invasive (à cause de la bactériémie) même si les éléments de preuve sont faibles.

Rappels des recommandations de l'AFSSAPS concernant les patients immunodéprimés:

L'Agence Française pour la sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS), devenue en 2012 l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) est chargée de publier régulièrement des recommandations de bonnes pratiques. Les derniers concernant la pratique bucco-dentaire datent de Juillet 2011. Elles sont la référence à ce jour et ce qu'elles préconisent pour les patients immunodéprimés est présenté dans les tableaux suivants [60, 38,31]

Tableau 05 : Recommandations de prescription pour les actes non invasifs

Actes non invasifs	
-Actes de préventions non sanglantes -Soins conservateurs -Soins prothétiques non sanglants -Dépose post opératoire de sutures -Prise de radiographies intra buccales	Pas d'antibiothérapie prophylactique

Tableau 06: Recommandations de prescription pour les actes invasifs

Actes invasifs	
-Soins endodontique (dents à pulpe vitale, nécrosée ou reprise de traitement) -Détartrage. -Avulsion. -Soins prothétique/orthodontique à risque de saignement.	Prescription d'une antibiothérapie prophylactique recommandée

Antibiothérapie de couverture

Selon la société française de chirurgie orale SFCO, les gestes thérapeutiques invasifs (avulsion dentaire...) doivent être pratiqués sous antibiothérapie poursuivie jusqu'à la cicatrisation muqueuse de la plaie si le taux polynucléaires neutrophiles (PN) est inférieur à 500/mm³ de sang (APF) pas de consensus pour un taux de PN supérieur à 500/mm³ (PC). [92]

Ex : selon les recommandations de l'AFSSAPS 2011

- Amoxicilline 2g /j en 2 prises pendant 8 jours (adulte)
- Amoxicilline 50 à 100 mg/kg/j en 2 prise pendant 8 jours (enfant)

En cas d'allergie :

- Clindamycine 1200mg/j en 2 prises (adulte)
- Clindamycine 25mg/kg/j en trois ou quatre prises (enfant)

- **Précautions vis-à-vis du risque hémorragique**

Bien qu'il existe de nombreux moyens de gérer l'hémostase localement, il convient au praticien de respecter quelques attitudes élémentaires afin de prévenir des accidents hémorragiques.

Une bonne conduite à tenir favorise une bonne hémostase générale :

- L'anesthésie doit être lente et non brutale, avec une solution contenant un vasoconstricteur (il n'existe plus de contre-indication).
- Les avulsions doivent être les moins délabrantes possible.
- Mise en place d'un matériau hémostatique résorbable intra -alvéolaire
- Sutures : elles permettent de bloquer une gaze hémostatique et favorisent le maintien du callot intra alvéolaire.
- 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. [89,32]

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

Les anesthésies loco-régionales sont contre indiqués en raison du risque d'hématome expansif. Les intra-septales et intra-ligamentaires sont contre -indiquées au vu des risque infectieux. [32]

- **Précautions si urgence**

En phase d'aplasie, les soins dentaires seront reportés à une phase d'intercures ou de rémission. Le patient devra être hospitalisé si une infection dentaire, apicale, pulpaire, parodontale ou péri coronaire se déclare. Il sera placé sous antibiotiques et antalgiques afin d'attendre la remontée des éléments figurés du sang pour intervenir.

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

Si l'extraction ne peut attendre, elle sera réalisée sous antibiothérapie et transfusion de plaquettes si le taux de thrombocytes est trop bas. [82, 85,74]

2.3 Après chimiothérapie

Bien que la plupart des complications se développent durant les traitements, un état anémique, ainsi qu'une tendance au saignement, peuvent persister. Aussi, entre deux cures ou à la fin du traitement, les précautions à prendre sont principalement à l'égard du risque hémorragique et infectieux

Prescrire une NFS en cas d'acte chirurgical pour dépister une possible neutropénie ou thrombopénie (certains patients conservent des séquelles hématologiques).

2.3.1 Lors des remissions ou après la guérison

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.

Les complications régressent progressivement si surveillance régulière :

- Demander un bilan de contrôle : NFS, bilan d'hémostase tous les six mois.
- Prolonger la prophylaxie antivirale pour éviter les infections opportunistes.
- Intensifier les mesures d'hygiène.
- Traiter les complications possibles.
- Préparer le patient à une autre phase curative ou palliative si échec du traitement anti tumoral.

Cette période est mise à profit pour traiter les éventuels complications infectieuses survenues pendant la cure précédente (avulsion des dents causales) et compléter la remise en état initial si elle n'a pas pu être menée correctement à terme. Une fois que le patient a achevé toutes les cures de chimiothérapie prévues et que les oncologues ont retrouvé un niveau normal, il n'y a plus de contre-indication aux soins dentaires. Des consultations régulières de prévention et de dépistage seront systématiques. [88,90, 32, 60, 40]

3. Précaution lors de la prescription médicamenteuse

Les précautions à prendre en matière de prescription sont:

La prise en compte des thérapeutiques médicamenteuses associées à la chimiothérapie et des interactions possibles avec ceux-ci.

3.1 Antibiotiques, antalgiques et anti-inflammatoires

- Les pénicillines et les AINS sont déconseillées chez les patients traités par méthotrexate.
- Les médicaments ayant une hématotoxicité comme les AINS sont à proscrire.
- Prendre en compte les autres maladies et/ou traitement du patient
- La prise en compte des risques hémorragiques induits par la chimiothérapie. On évitera ainsi la prescription de salicylés en raison de leur pouvoir antiagrégant plaquettaire.

3.2 Antifongiques et antiviraux

- Prendre en compte les autres maladies et/ou traitement du patient
- L'Aciclovir nécessite des précautions d'emploi chez les patients traités par antimétabolites.

Ce rappel des principales interactions prouvant qu'aucun traitement bucco-dentaire et surtout, qu'aucune prescription, ne peuvent être réalisés dans l'ignorance des thérapeutiques en cours.[88, 90, 32, 95]

4. La prise en charge odontologique des patients traités par thérapies ciblées

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.[32]

4.1 Le risque d'OCN

L'ostéochimionécrose est une exposition d'os maxillaire nécrosé qui ne cicatrise pas après 8 semaines d'évolution chez un patient traité par bisphosphonates ou par thérapies ciblées et n'ayant pas eu de radiothérapie de la sphère cervico-faciale. Elle peut survenir spontanément, mais surtout après des soins dentaires invasifs (extractions dentaires,...) et en majorité au niveau de l'os mandibulaire.

L'indication d'une antibiothérapie prophylactique 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. [91,32]

4.1 Conduite à tenir

Il est impératif d'éliminer les foyers infectieux bucco-dentaires avant l'instauration d'une thérapie biologique ciblée à visée immunosuppressive.

Si des soins invasifs (avulsions dentaires, pose d'implants...) sont envisagés pendant le traitement, une attention particulière doit être portée à la survenue potentielle d'infections postopératoires. La décision thérapeutique sera prise au cas par cas en pesant le rapport bénéfice/risque avec le médecin prescripteur, qui proposera éventuellement une mise en condition du patient. [92]

PARTIE PRATIQUE

Etude épidémiologique et cas cliniques

Objectifs de l'étude

- Identifier les manifestations bucco-dentaires de la chimiothérapie anticancéreuse dans le service d'oncologie et à la clinique dentaire CHU Nadir Mohamed et d'effectuer une éventuelle prise en charge odonto-stomatologique.
- Déterminer les délais d'apparition et de cicatrisation des complications buccales.

1. Matériels et méthodes

1.1 Type d'étude

Il s'agit d'une enquête descriptive.

1.2 Période de l'étude

L'étude s'est déroulée pendant 2 mois, du 07 février au 14 avril 2017.

1.3 Lieu de l'étude

Cette étude a été réalisée au niveau des différentes unités du service d'oncologie, et au service de pathologie bucco-dentaire de la clinique dentaire Pr Ammenouche, CHU Nadir Mohamed Tizi Ouzou.

1.4 Population étudiée

Notre étude concerne les patients traités par chimiothérapie, sans distinction d'âge, de sexe et de la pathologie traitée.

1.5 Moyens de l'étude

1.5.1 Moyens humains

- Etudiantes en médecine dentaire (3 internes).
- Maîtres assistants et professeur en pathologie bucco-dentaire.
- Résidentes en pathologie bucco-dentaire.
- Assistants, maîtres assistants et professeurs en oncologie.
- Les résidents en oncologie.
- L'archiviste du service d'oncologie.
- Résident en épidémiologie.
- Généraliste en OC.

1.5.2 Matériels utilisés pour l'examen clinique et la prise en charge des patients

- Abaisse langue.
- Fauteuil dentaire.
- Un plateau d'extraction complet (miroir, porte carpules, syndesmotome , élévateur , davier , carpule d'anesthésie , fil de suture , surgicel ,précélles, ciseau).
- Turbine, contre angle, eugénate, composite
- Appareil photos.
- Ordinateur et logiciel Excel.

1.6 Déroulement de l'étude

1.6.1 Phase préparatoire

Sous l'accord de notre promoteur et de chef de service de pathologie bucco-dentaire nous avons envoyé une demande au chef de service d'oncologie de CHU Nadir Mohamed, l'avis favorable a été reçu le jour même.

1.6.2 Collecte des données

Les informations ont été recueillies par le biais d'un questionnaire destiné à toute la population d'étude, une consultation des dossiers des patients et un examen clinique de la cavité buccale.

1.6.2.1 Questionnaire des patients

Ce questionnaire comporte 3 volets (annexe) :

- ✓ Volet d'identification.
- ✓ Volet de diagnostic de la pathologie.
- ✓ Volet d'examen bucco-dentaire.

1.6.2.2 Examen de la cavité buccale

Nous avons examiné la cavité buccale des patients à l'aide d'un abaisse langue, on a pris en photos les lésions existantes puis on a motivé les patients à l'hygiène bucco-dentaire. A la fin on a pu prendre en charge quelques patients au niveau de la clinique dentaire sous l'accord de leurs médecins traitants.

1.6.2.3 Consultation des dossiers

L'étude des dossiers des patients en collaboration avec les médecins traitants nous a permis de recueillir les informations que nous n'avions pas pu avoir par le questionnaire des patients : Etat général, la pathologie traitée, protocole de la chimiothérapie DCI posologie, nombre et date de cures.

1.7 Considérations déontologiques et éthiques

L'anonymat et la confidentialité des données recueillies ont été respectés, et les prises des photos ont été faites en accord avec les patients.

2. Résultats

Durant les 2 mois de notre étude, nous avons collecté 70 patients. Ces derniers étaient sous chimiothérapie anticancéreuse pendant cette période. 65 patients ont été consultés au service d'oncologie, et 5 au niveau de la clinique dentaire du CHU Nadir Mohamed de Tizi Ouzou.

2.1 Description de la population générale

2.1.1 Répartition selon le sexe

Dans la série étudiée, le sexe féminin a été prédominant avec une fréquence de 58,6% soit un sex-ratio de 0,70.

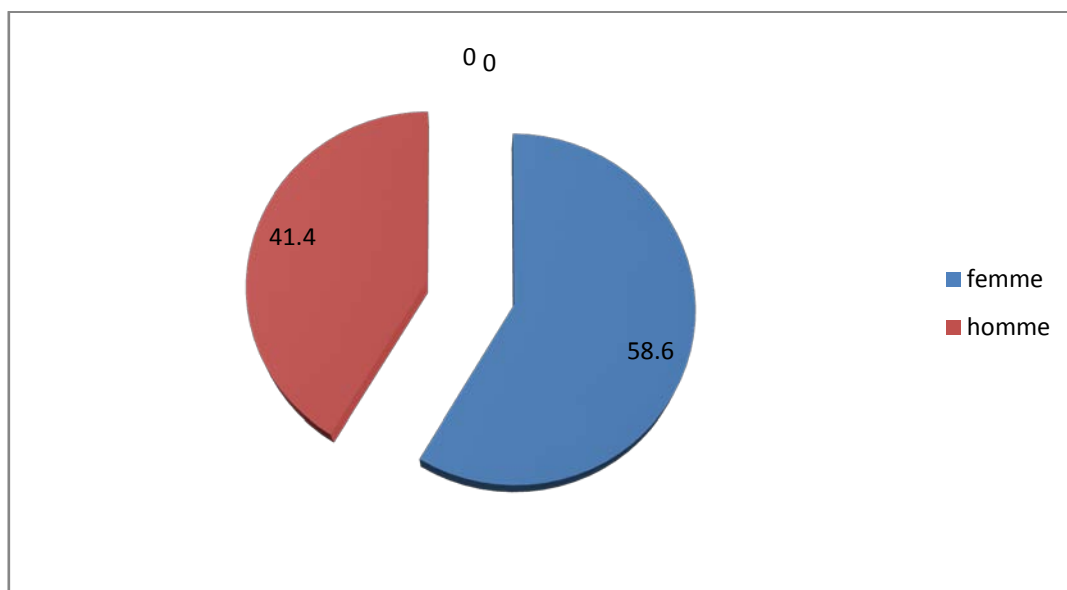


Figure 01 : Répartition des patients sous chimiothérapie ayant consulté en oncologie et à la clinique dentaire CHU Nadir Mohamed du 07 février au 14 avril 2017 selon le sexe.

2.1.2 Répartition selon l'âge

L'âge moyen des patients sous chimiothérapie a été de 56,1 ans +/- 15,78 ans, avec un minimum de 16 ans et un maximum de 81 ans.

2.1.2.1 Répartition selon les classes d'âge

Dans l'ensemble de la population étudiée la classe d'âge la prédominante a été entre [61-70] avec une fréquence de 24,3% suivie par la classe [51-60] avec une fréquence de 21,4%.

Tableau 1 : Répartition des patients sous chimiothérapie ayant consulté en oncologie et à la clinique dentaire CHU Nadir Mohamed du 07 février au 14 avril 2017 selon les classes d'âge.

Tranche d'âge	Effectif(n)	Fréquence(%)
[10-20]	2	2,9
[21-30]	2	2,9
[31-40]	9	12,9
[41-50]	11	15,7
[51-60]	15	21,4
[61-70]	17	24,3
[71-80]	13	18,6
[81-90]	1	1,4
Total	70	100

2.1.3 Répartition selon les pathologies associées

Parmi les patients inclus dans notre étude, près de 2/ 3 des patients n'avaient pas de pathologies associées.

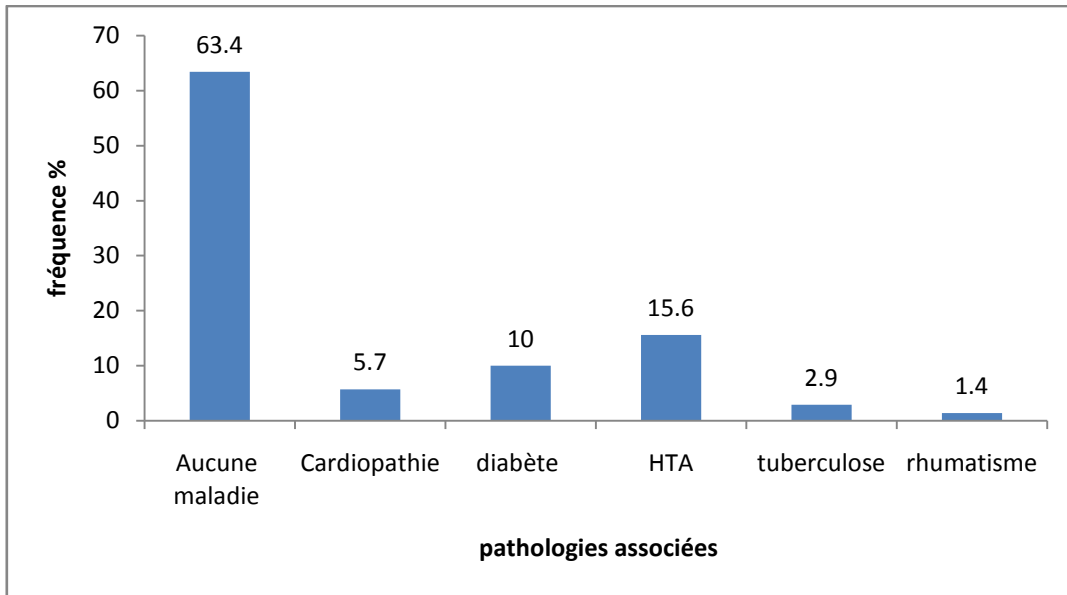


Figure 3 : Répartition des patients sous chimiothérapie ayant consulté en oncologie et à la clinique dentaire CHU Nadir Mohamed du 07 février au 14 avril 2017 selon les pathologies associées.

2.1.4 Répartition selon les habitudes toxiques

Dans notre étude les habitudes toxiques n’ont pas été retrouvées chez les femmes.

Par contre chez les hommes (24,14%) sont tabagiques et alcooliques, (17,24%) sont uniquement tabagiques et (58,63) n’ont aucune habitude toxique.

Tableau 02: Répartition des patients sous chimiothérapie ayant consulté en oncologie et à la clinique dentaire CHU Nadir Mohamed du 07 février au 14 avril 2017 selon les habitudes toxiques.

Habitudes toxique	Effectif(n)	Fréquence(%)
Aucune	17	58,6
Tabac	5	17,3
Tabac-alcool	7	24,1
Total	29	100

2.2 Description oncologique

2.2.1 Répartition selon la pathologie cancéreuse

Les tumeurs de l'appareil génital féminin et digestifs représentent 2/3 des tumeurs de l'ensemble de la population d'étude soit respectivement 30% et 35,73%, suivi des tumeurs respiratoires 10% et de celles de l'appareil génital masculin 7,14%.

Tableau 03 : Répartition des patients sous chimiothérapie ayant consulté en oncologie et à la clinique dentaire CHU Nadir Mohamed du 07 février au 14 avril 2017 selon la pathologie cancéreuse.

Appareil	Effectif(n)	Fréquence(%)
Appareil respiratoire	7	10
Appareil digestif	25	35,71
Appareil génital f	21	30
Appareil génital m	5	7,14
Appareil urinaire	2	2,86
ORL	2	2,86
OS	3	4,28
Système lymphatique	2	2,86
Indéterminé	2	2,86
Total	70	100

2.2.2 Répartition selon les classes de la chimiothérapie

La plupart des patients (65,8 %), ont été traités par une polychimiothérapie.

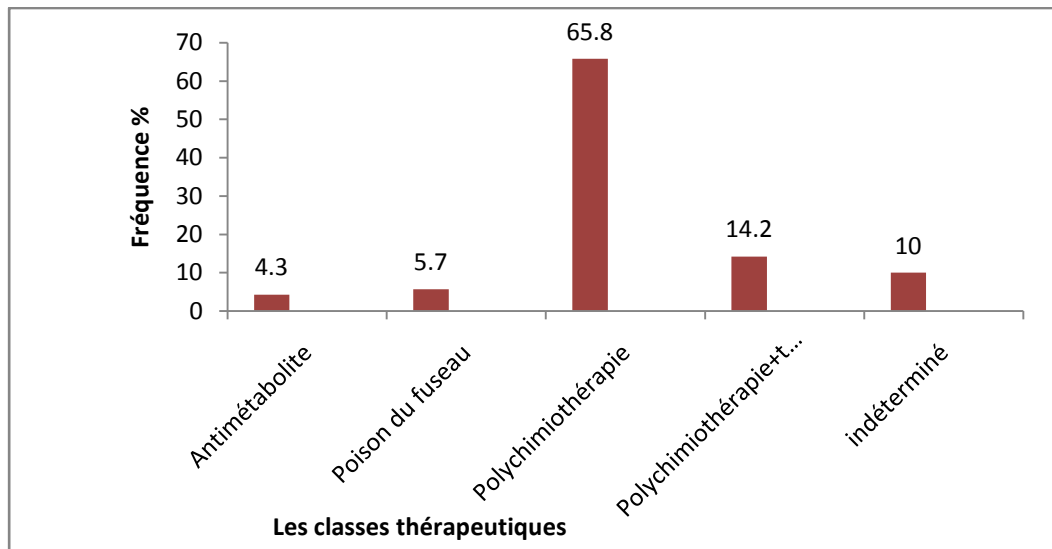


Figure 6 : Répartition des patients sous chimiothérapie ayant consulté en oncologie et à la clinique dentaire CHU Nadir Mohamed du 07 février au 14 avril 2017 selon les classes thérapeutiques.

2.2.3 Répartition selon le nombre des cures

En moyenne le nombre de cures de nos malades était de 8 cures +/- 7cures, allant d'une cure jusqu'à 34 cures.

Seulement 5,71% des malades ne connaissaient pas le nombre de cures qu'ils ont reçu.

2.3 Description des lésions chimio-induites

2.3.1 Selon l'état de la cavité buccale

Dans l'ensemble de la population d'étude, L'hygiène bucco-dentaire a été mauvaise pour 44,3% des cas, moyenne pour 34,3% et bonne pour le reste de la population (21,4%).

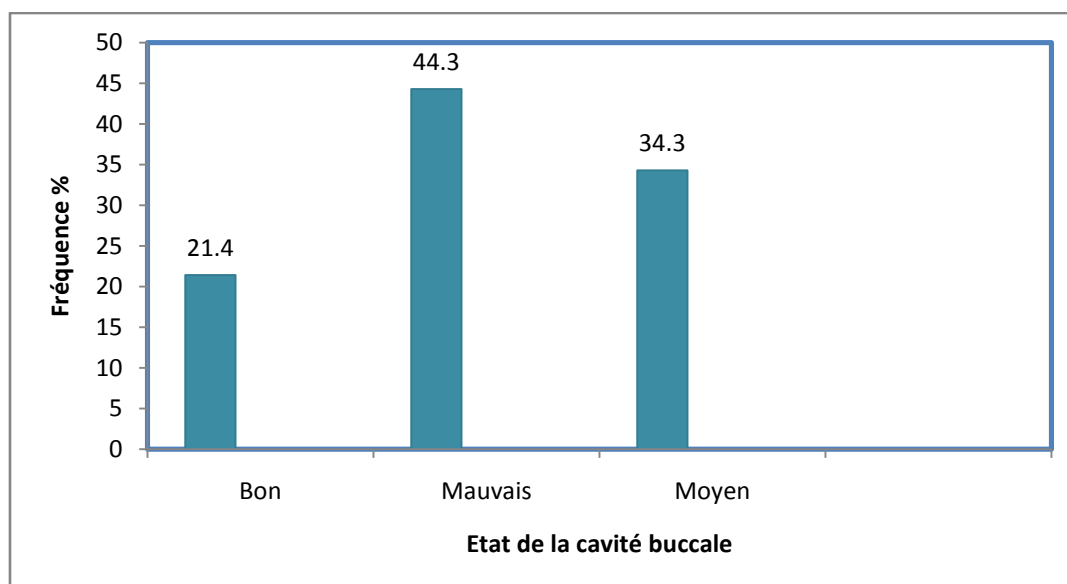


Figure 7 : Répartition des patients sous chimiothérapie ayant consulté en oncologie et à la clinique dentaire CHU Nedir Mohamed du 07 février au 14 avril 2017 selon l'état de la cavité buccale.

2.3.2 Répartition selon les lésions chimio-induites

2.3.2.1 Mucite

Parmi l'ensemble des malades consultés, plus de 40% avaient présenté une mucite,

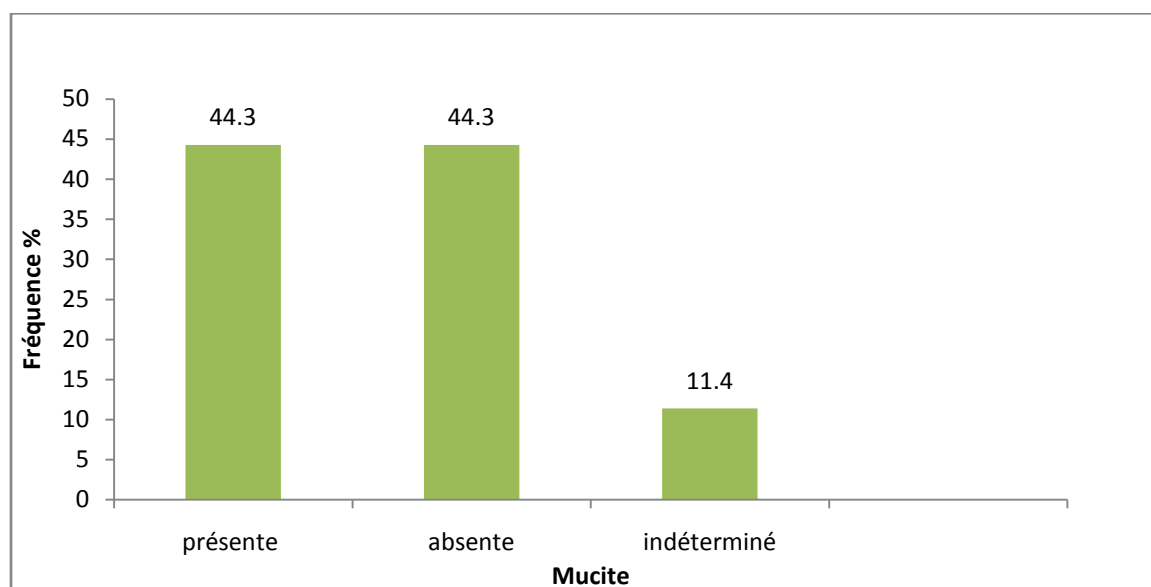


Figure 8 : Répartition des mucites chimio-induites chez les patients sous chimiothérapie ayant consulté en oncologie et à la clinique dentaire CHU Nedir Mohamed du 07 février au 14 avril 2017.

A. Selon le délai d'apparition de la mucite :

Le délai moyen d'apparition de mucite a été de 6,52 jours +/- 1,33 jours avec un minimum de 4 jours et un maximum de 10 jours.

B. Selon la durée de cicatrisation :

La durée moyenne de cicatrisation chez nos patients a été de 15 .48 jours +/- 3,89 jours avec un minimum de 7 jours et un maximum de 20 jours.

2.3.2.2 Candidose**A. Perlèche**

Presque 1 /5 des patients sous chimiothérapie ont présenté une perlèche.

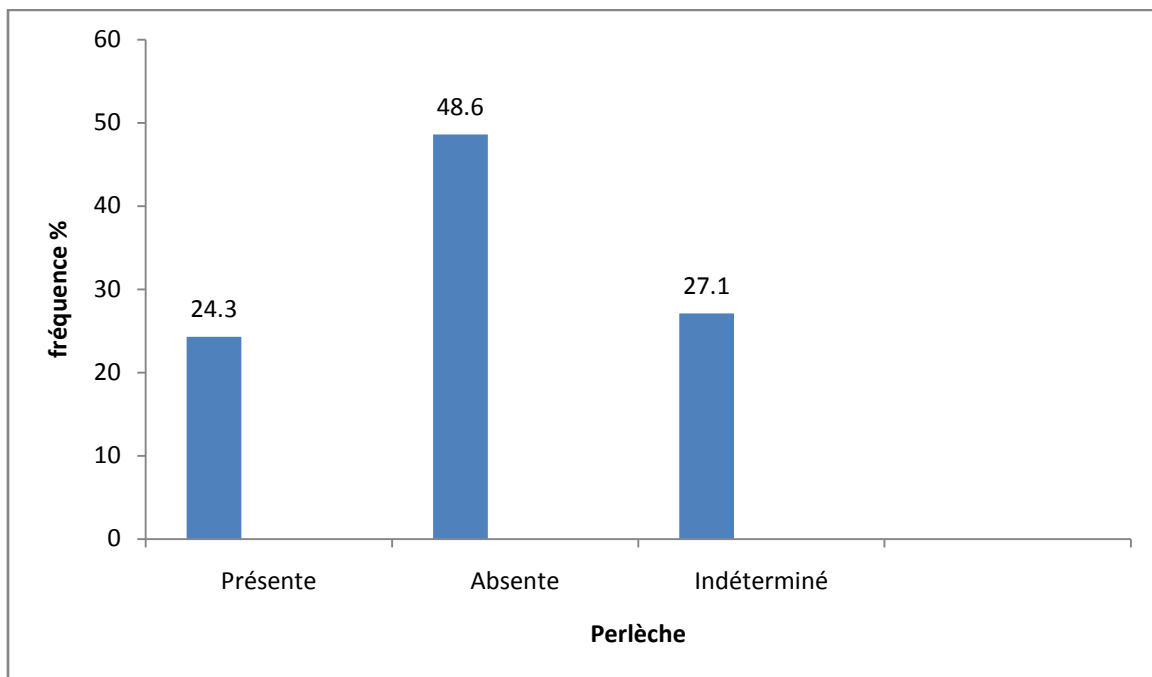


Figure 9 : Répartition des cas de perlèche chez les patients sous chimiothérapie ayant consulté en oncologie et à la clinique dentaire CHU Nedir Mohamed du 07 février au 14 avril 2017.

B. Autres candidoses de la muqueuse buccale

Dans notre série d'étude presque 19% des patients ont présenté une candidose buccale.

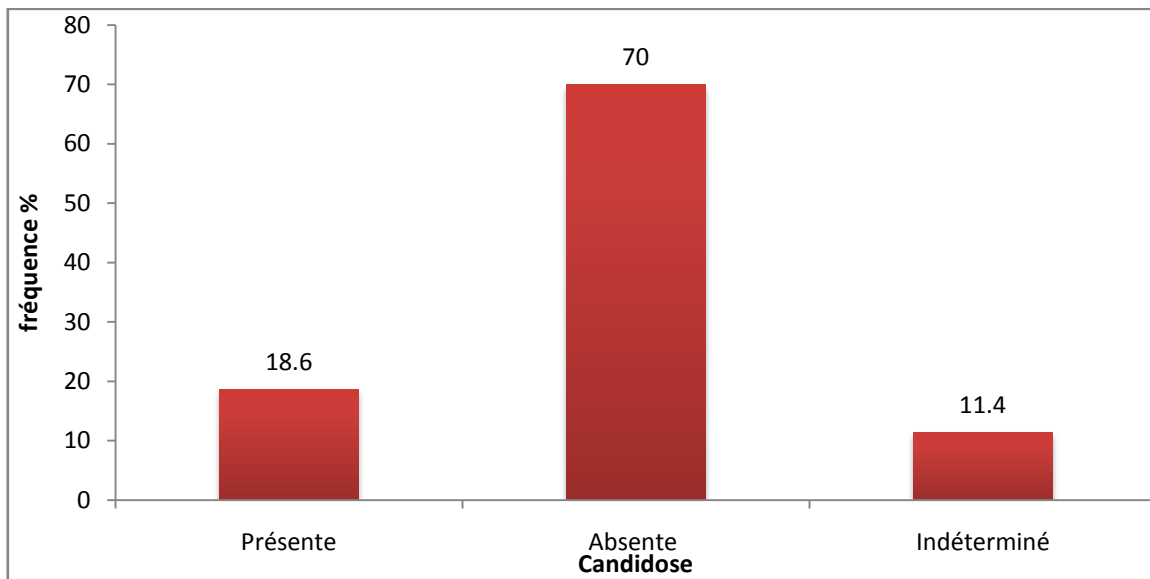


Figure 10 : répartition des cas de candidose buccale chez les patients sous chimiothérapie ayant consulté en oncologie et à la clinique dentaire CHU Nedir Mohamed du 07 février au 14 avril 2017

2.3.2.3 Xérostomie

Dans notre série d'étude plus de la moitié des cas (64,3%) ont présenté une xérostomie

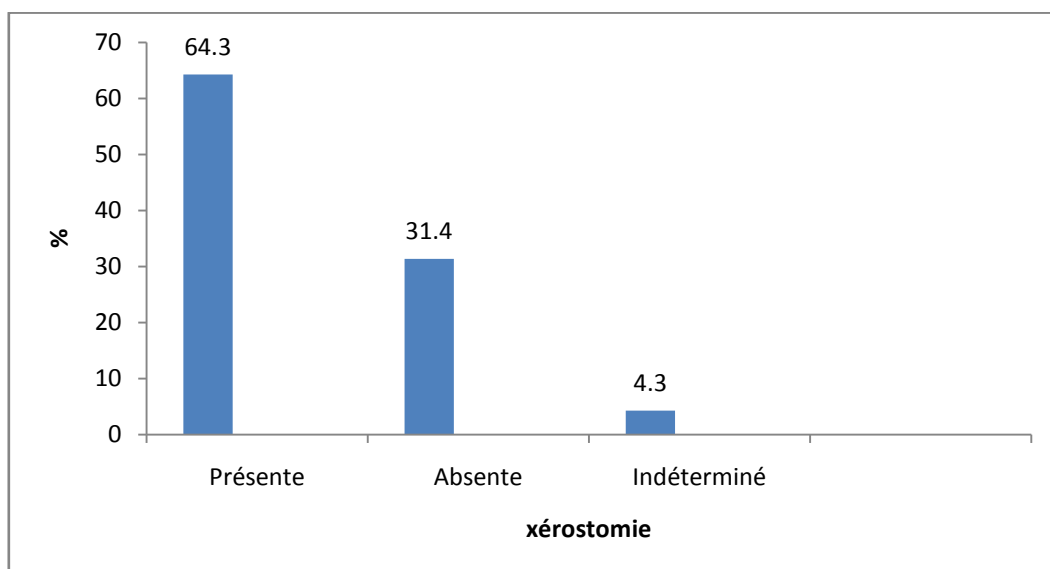


Figure 11 : Répartition des cas de xérostomie chez les patients sous chimiothérapie anticancéreuse ayant consulté en oncologie et à la clinique dentaire CHU Nedir Mohamed du 07 février au 14 avril 2017.

2.3.2.4 Dysgueusie

La dysgueusie a été trouvée chez 25% des cas consultés.

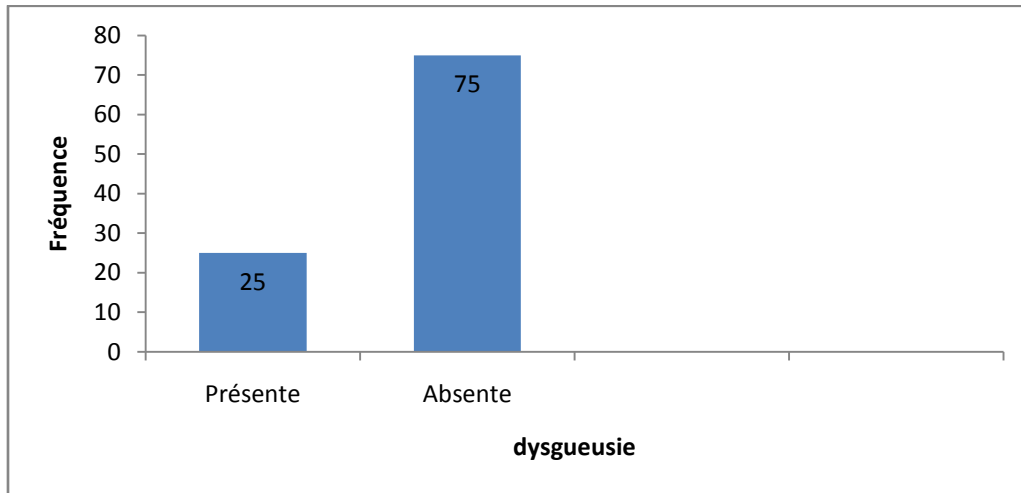


Figure 12 : Répartition des cas de dysgueusie chez les patients sous chimiothérapie ayant consulté en oncologie et à la clinique dentaire CHU Nedir Mohamed du 07 février au 14 avril

2.3.2.5 Herpès

L'herpès a été trouvé chez 10 patients de la série d'étude.

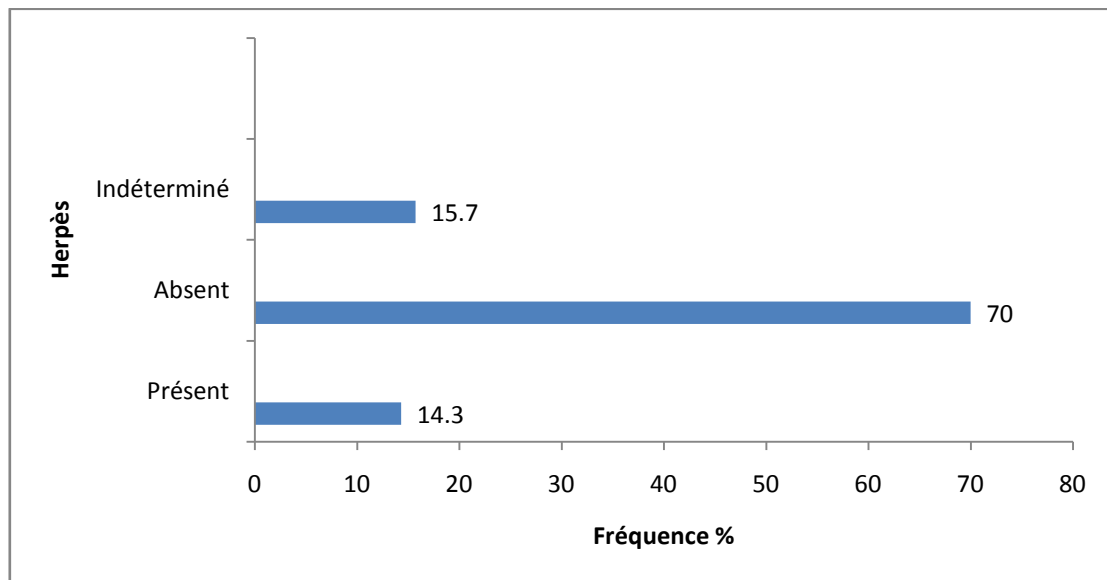


Figure 13 : Répartition des cas d'herpès chez les patients sous chimiothérapie ayant consulté en oncologie et à la clinique dentaire CHU Nedir Mohamed du 07 février au 14 avril 2017

A. Selon le délai d'apparition d'herpès

Le délai moyen d'apparition d'herpès a été de 9,9 jours +/- 2,99 jours avec un minimum de 7 jours et un maximum de 15 jours.

B. Selon la durée de cicatrisation

La durée moyenne de cicatrisation chez nos patients a été de 12,1 jours +/- 5,08 jours avec un minimum de 7 jours et un maximum de 20 jours

2.3.2.6 Autres lésions chimio-induites (à part les lésions citer précédemment)

Parmi l'ensemble de la population étudiée, la fréquence des caries dentaires a été de (17,1 %), dysphagie (11,4%) et la sensibilité dentaire (8,6%).

Tableau 04 : Répartition des autres lésions chimio-induites chez les patients sous chimiothérapie ayant consulté en oncologie et à la clinique dentaire CHU Nedir Mohamed du 07 février au 14 avril

Lésions chimio-induite	Effectif(n)	Fréquence(%)
Muqueuse pale	1	1,4
Caries	12	17,1
Sensation de brûlure	2	2,9
Sensibilité dentaire	6	8,6
Abcès	2	2,9
Dysphagie	8	11,4
RAS	39	55,7
Total	70	100

DISCUSSION

Les difficultés rencontrées au cours de l'étude

Au cours de notre étude nous avons rencontré plusieurs difficultés tels que

- Le manque de matériels nécessaire pour accomplir un examen clinique minutieux et un bon diagnostic des lésions buccales présentes.
- Le refus de certains patients de répondre aux questionnaires et de prendre des photos.
- La durée de notre étude (2 mois), ne nous a pas permis d'enregistrer les manifestations buccales tardives.

Les biais

- Un biais de sélection a été trouvé dans notre étude lié au non calcul de la taille échantillonnale.
- En outre, un biais de mesure s'est introduit à cause des réponses subjectives des patients.

Discussion des résultats

Dans ce présent travail le nombre de femmes a été prédominant par rapport au nombre des hommes et ceci s'explique par la fréquence élevée des tumeurs de l'appareil génital féminin.

On a remarqué une fréquence importante des tumeurs digestifs et cela due probablement aux habitudes toxiques (tabac, alcool), le régime alimentaire des patients.

Parmi les effets secondaires qu'on a observés dans cette étude, la xérostomie a occupé le pourcentage le plus élevé (64,3%) contrairement à l'étude d'EYIMI ABESSOLO F, 2014 qui a trouvé un pourcentage de (26,32%) et cela est dû probablement au moyen d'âge des populations étudiées soit respectivement, 56,1 ans pour notre population et 46,2 ans pour la population de l'étude comparée. Cependant la fréquence des mucites (44%) dans notre étude concorde avec les résultats trouvés dans l'étude de CHAVELI LOPEZ B et coll 2010 qui ont montré que leur incidence varie de 40% à 50%.

Le délai moyen d'apparition de la mucite a été de 6,5 jours, nos résultats sont confirmés par ceux d'E. Vigarios 2014. Tandis que son délai moyen de cicatrisation dans notre étude a été supérieur à celui retrouvé par Vincent. C 2011 soit respectivement 15,48 jours et 11,1 jours.

Cela est peut être dû au manque de traitement approprié, absence de la collaboration entre oncologue et médecin dentiste lors de la gestion des mucites, automédication des patients, la gravité de la lésion, le moyen d'âge élevé de notre population d'étude.

L'herpès a été retrouvé chez 15,7 % des patients examinés, nos résultats sont donc soutenus par ceux de BOROWSKI B et coll, 1987 qui ont trouvé que l'incidence de l'herpès virus chez les patients traités par chimiothérapie varie de 15 à 50%, tandis que le délai de cicatrisation que nous avons obtenu dans notre étude était en moyenne de 12 jours du moment que BOROWSKI B et coll, 2002 ont trouvé un délai qui varie de 7 à 10 jours, nous supposons que ce retard de cicatrisation est dû à l'absence de tout traitement antiviral approprié.

L'incidence des candidoses buccales chimio-induite dans notre étude a été de 18%, et selon EYIMI ABESSOLO F, 2014, elle est de 5,25%. Cette différence peut être interpréter par la mauvaise hygiène bucco-dentaire, la sécheresse buccale et la négligence de nos malades.

Enfin, l'incidence des manifestations buccodentaire de la chimiothérapie anticancéreuse est variable d'une population à une autre et cela est dû aux plusieurs facteurs (âge, hygiène bucco-dentaire, habitudes toxiques...). Malgré le progrès des mesures de prévention et de prise en charge en odontostomatologie, nous avons constaté à travers notre étude une négligence des patients envers ces complications buccales ainsi qu'un manque de collaboration entre oncologue et médecin dentiste.

CAS CLINIQUES

Dans cette partie nous allons illustrer quelques cas cliniques qui ont été examinés et pris en charge à la clinique dentaire Pr Ammenouche du CHU Nedir Mohammed Tizi Ouzou.

CAS CLINIQUE N°1 :

Il s'agit de Mr M.A âgé de 17 ans consulté au sein de service d'oncologie et pris en charge au niveau de la clinique dentaire.

Type de la tumeur

Synovialosarcome de la cheville droite avec métastase pulmonaire.

Histoire de la maladie

Le patient est suivi au service d'oncologie depuis mars 2014, il a été traité par chimiothérapie (5 cures) en 2014

C1 : 23/03/2014

C5 : 24/06/2014

Chirurgie le 22/10/2015 : amputation de la jambe droite

Après 12 mois de la chirurgie : récurrence métastatique pulmonaire

Reprise de la chimiothérapie en octobre 2016 (VIP)

Changement du traitement vers (GEMCITABINE + DOCETAXEL)

C1 :29/11/2016

C7 : 07/02/2017

Bilan sanguin avant C7

GB: $3,73 \cdot 10^3/\mu\text{l}$ HB : 11,5 g/dl PLA : $265 \cdot 10^3/\mu\text{l}$

Etat de la cavité buccale

Examen exobuccal

- Sécheresse des lèvres
- Herpès au niveau de la commissure labiale gauche
- Perlèches au niveau des deux commissures



Photo 01 : Herpès au niveau de la commissure labiale gauche

Examen endobuccal

Hygiène : insuffisante

Etat de la muqueuse

Apparition des aphtes et des mucites de grade II, 5 jours après la dernière cure



Photo 02 : Mucite grade II



Photo 03 : Cicatrisation de la mucite
après 15 jours



Photo 04 : Sécheresse de la langue

La formule dentaire

C : 11 21 22 12 36 16

A : 26, 15

O : /

Prise en charge au service de pathologie bucco-dentaire :

Plan de traitement

- Avis du médecin traitant.
- Bilan sanguin.
- Antibiothérapie de couverture selon les recommandations du médecin traitant (couverture antibiotique Amoxicilline 1g 1cp 2. /Jour pendant 8jours)
- Extraction de la 21, 22, 24, 36.
- Anesthésie avec vasoconstricteur
- Mise en place du surgicel
- Sutures hermétiques avec un fil résorbable



Photo 05 :Extraction de la 24



Photo 06 : Surgicel+sutures

Prise en charge au service d'odontologie conservatrice

Plan de traitement

- Avis du médecin traitant
- Bilan sanguin
- Traitement de la 26 et 37 : curetage dentinaire complet et obturation avec du composite



Photo 07 :curetage dentinaire complet
+ mise en place d'un pansement



Photo 08 : Obturation définitive avec
du composite

CAS CLINIQUE N° 02 :

IL s'agit de Mr N.M âgé de 66ans

Type de la tumeur

Adénocarcinome sigmoïde avec métastase pulmonaire

Histoire de la maladie

Le patient est suivi au niveau du service d'oncologie depuis 2010

Chirurgie le 06/10/2010 : résection sigmoïdienne avec colostomie transitoire

Chimiothérapie palliative : 4 cures d'AXELOX

C1 : 29/11/2010

Bilan sanguin avant C1 :

GB : $7,7 \cdot 10^3 / \mu\text{l}$ HB : 11,1 g/dl PLA : $213 \cdot 10^3 / \mu\text{l}$

C4 : 16/03/2011

Patient perdu de vu (2011/2016)

Reprise de la chimiothérapie ACAPIRI (8 cures) en 2016

C1 : 24/05/2016

Bilan sanguin avant C1

GB : $7,4 \cdot 10^3 / \mu\text{l}$ HB : 19 g/dl PLA : $181 \cdot 10^3 / \mu\text{l}$

C8 : 30/01/2017

Bilan avant C8

GB : $8,9 \cdot 10^3 / \mu\text{l}$

HB : 21 g/dl

PLA : $127 \cdot 10^3 / \mu\text{l}$

Etat de la cavité buccale

Examen exobuccal

Sécheresse des lèvres

Examen endobuccal

Hygiène : insuffisante

Etat de la muqueuse : rien à signaler

Etat de la denture :

A : 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 28, 31, 34, 36, 37, 38, 41, 45, 46, 47, 48.

C : 27, 35.

O : /

Troubles neurosensoriels :

Perte de goût.

Prise en charge au service de pathologie bucco-dentaire

Le plan de traitement :

- Avis du médecin traitant
- Bilan sanguin
- Couverture antibiotique de 8 jours (Amoxicilline 1g 1cp 2. /Jour)
- Extraction des dents 27, 31, 32 :
- Anesthésie avec vasoconstricteur
- Mise en place de surgicel
- Sutures hermétiques
- Ablation de fil une semaine après l'extraction



Photo 09 : Avant la prise en charge



Photo 10 : Avant la prise en charge



Photo 11 : Extraction de la 27.



Photo 12: Mise en place du chirurgel
+ Sutures



Photo 12 : Extraction de la 32 et 33



Photo 13 : Mise en place du chirurgel
+ Sutures

CAS CLINIQUE N°03 :

Il s'agit d'A.A âgé de 46 ans, le patient ne présente aucune maladie à part sa pathologie cancéreuse.

Type de la tumeur

Adénocarcinome du colon droit

Histoire de la maladie

Patient est suivi depuis décembre 2013

Chirurgie le 26/12/2013 : hémi colectomie droite

Chimiothérapie adjuvante : (6 cures de XELOX)

C1 : 10/02/2014

Bilan sanguin avant C1

GB : $3,6 \cdot 10^3 / \mu\text{l}$ HB : 10,7 g/dl PLA : $239 \cdot 10^3 / \mu\text{l}$

C6 : 25/05/2014

27 mois de rémission

Récidive en juin 2016

Reprise de la chimiothérapie : (5 cures de FOLFIRI)

C1 : 04/08/2016

C5 : 29/09/2016

Changement des molécules de la chimiothérapie (2 cures d'AFOLFIRI)

C1 : 27/10/2016

C2 : 21/01/2017

Etat de la cavité buccale

Examen exobuccal

Sécheresse des lèvres

Examen endobuccal

Hygiène : insuffisante

Etat de la muqueuse : rien à signaler

Etat de la denture

A : 23, 24, 25, 26, 28, 34, 36, 38, 44, 45, 46, 47, 48

C : 12, 13, 33, 35, 37, 18

O : 15, 27

Troubles neurosensoriels

Perte de goût

Prise en charge au niveau du service de pathologie bucco-dentaire

- Avis du médecin traitant
- Bilan sanguin
- Couverture antibiotique de 8 jours (Amoxicilline 1g 1cp 2./Jour)
- Extraction des dents 25 et 28
- Anesthésie avec vasoconstricteur
- Mise en place de surgicel
- Sutures hermétiques
- Prolongement de la couverture antibiotique (retard de cicatrisation)



Photo 14 : Extraction de la 25 et 28



Photo 15 : Mise en place du surgicel

+sutures

Prise en charge au niveau du service d'odontologie conservatrice

- Avis du médecin traitant
- Bilan sanguin
- Traitement conservateur de la 12, 13, 33, 35, 36 (caries de classe V) et obturation avec du ciment verre ionomere



Photo16 : Avant la prise en charge



Photo 17 : Obturation de la 33, 35, 36
avec un ciment verre ionomere



Photo 18 : Avant la prise en charge



Photo 19 : Obturation de la 12 et 13
Avec CVI

CAS CLINIQUE N°04 :

Il s'agit de Mm I.S âgée de 62ans, qui présente une pathologie cardiaque sous Aspégic.

Type de la tumeur

Adénocarcinome colorectal avec métastase hépatique.

Histoire de la maladie

La patiente est suivie depuis 2016

Début de chimiothérapie : FOLFOX (6 cures)

C1 :29/11/2016

Bilan sanguin

GB : $8,4 \cdot 10^3/\mu\text{l}$ HB : 8,5 g/dl PLA : $339 \cdot 10^3/\mu\text{l}$

C 6 :15/02/2017

Bilan sanguin : GB : $5,6 \cdot 10^3/\mu\text{l}$ HB : 11,2 g/dl PLA : $208 \cdot 10^3/\mu\text{l}$

Etat de la cavité buccale

Examen exobuccal

Sécheresse des lèvres

Herpès au niveau de la commissure labiale droite



Photo 20 : Herpès au niveau de la commissure labiale droite.

Examen endobuccal

Hygiène : insuffisante

Etat de la muqueuse

Sécheresse buccale et linguale

Etat de la denture : édentée totale porteuse d'une prothèse amovible.

CAS CLINIQUE N°0 5 :

Il s'agit de Mr G.M âgé de 66ans, diabétique sous traitement dont les molécules ne sont pas mentionnées sur le dossier, ayant comme habitude toxique (tabac et alcool).

Type de la tumeur

Tumeur de la vessie non infiltrant le muscle avec métastase hépatique et ganglionnaires

Histoire de la maladie

Patient est suivi depuis 2013

Chirurgie : Résection endoscopique le 27/09/2013

Chimiothérapie endo-vésicale 03 cures de MITOMYCINE

Chirurgie : cystoprotectasectomie + curage ganglionnaire

Reprise de la chimiothérapie GEMCITABINE PACLITAXEL (6cures)

Changement des molécules de la chimiothérapie PACLITAXEL mono (intolérance du Protocol)

C1 : 15/01/2017

C4 : 07/02/2017

Bilan sanguin avant C4

GB : $3,11 \cdot 10^3/\mu\text{l}$ HB : 8,3 g/dl PLA : $200 \cdot 10^3/\mu\text{l}$

Etat de la cavité buccale

Examen exobuccal

- Sécheresse des lèvres.
- Apparition d'une perlèche au niveau de la commissure labiale droite une semaine après le traitement cytotoxique, d'après l'interrogatoire du patient la perlèche s'est cicatrisée 2 semaines après.

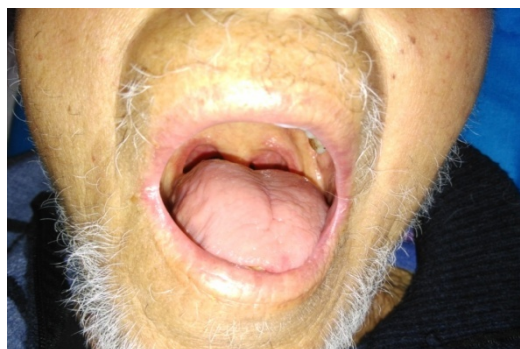


Photo 21: Perlèche au niveau de la commissure labiale droite

Examen endobuccal

Hygiène : insuffisante

Etat de la muqueuse

- Apparition d'une mucite grade II au niveau de la face interne de la joue une semaine après C3
- Coloration pâle de la fibro- muqueuse palatine
- Sécheresse linguale



Photo 22 : Mucite grade II au niveau de la face interne de la joue

CAS CLINIQUE N°0 6 :

Il s'agit de la patiente I.O âgé de 61 ans.

Les antécédents pathologiques

HTA, Ulcère gastrique sous traitement dont les molécules ne sont pas identifiées.

Type de la tumeur

Adénocarcinome bien différencié du bas rectum

Histoire de la maladie

La patiente est suivie depuis 2013

Chirurgie le 13/08/2013

Chimiothérapie adjuvante : CAPECITABINE mono

C1 : 10/09/2013

C4 : 09/02/2014

Changement de molécule : FOLFOX (à cause d'intolérance à la CAPECITABINE)

Bilan sanguin

GB : $3,3 \cdot 10^3 / \mu\text{l}$ HB : 10 g/dl PLA : $231 \cdot 10^3 / \mu\text{l}$

C6 :01/06/2014 : FOLFOX

29/03/2016 : récurrence locale avec métastase pulmonaire

C1 :19/04/2016

Changement de molécule : ACAPIRI (300 ,7 cp)

C9 :07/02/2016

Bilan sanguin

GB : $3,2 \cdot 10^3 / \mu\text{l}$ HB : 10,3 g/dl PLA : $58 \cdot 10^3 / \mu\text{l}$

Etat de la cavité buccale

Examen exobuccal

- Sécheresse des lèvres
- Apparition des perlèches au niveau des deux commissures labiales 15 jours après C8, et d'après la patiente elles se sont cicatrisées 15 jours après



Photo 23 : Perlèches au niveau des deux commissures labiale

Examen endobuccal

Hygiène : insuffisante.

Examen de la muqueuse

Candidose linguale

Examen de la denture : édenté totale sans prothèse



Photo 24 : Candidose linguale

Conclusion

Les complications bucco-dentaire de la chimiothérapie anticancéreuse apparaissent en raison de l'effet cytotoxique direct des agents chimiothérapeutiques sur les muqueuses ainsi de l'effet myélossuppressif sur la moelle osseuse (thrombopénie, neutropénie, anémie).

Les principales complications orales rencontrées sont les mucites, la xérostomie, candidose, herpès, dysgueusie, sensibilité dentaire. Ces derniers, peuvent être graves et compliquer le déroulement du traitement anticancéreux. Pour cela, une équipe pluridisciplinaire qui comportera un praticien d'odontostomatologie doit accompagner le malade sous chimiothérapie tout au long de son traitement afin d'assurer une meilleure prise en charge. Le rôle du médecin dentiste au sein de cette équipe est de détecter et diagnostiquer toute lésion buccale qui peut apparaître suite à ce traitement anticancéreux, d'assurer une gestion et une guérison de ces complications, et à la fin il mettra des mesures préventifs qui permettront une réduction de leurs incidences.

Le patient sous chimiothérapie, fait l'objet d'une prise en charge odontostomatologique précise. Un bilan bucco-dentaire complet ainsi qu'une bonne hygiène bucco-dentaire demeurent nécessaire avant tout début d'une chimiothérapie. Durant le traitement, toute intervention au niveau buccal dépendra de l'avis de l'oncologue traitant ainsi d'un bilan sanguin. Après la rémission complète, l'odontostomatologiste doit assurer à son patient un suivi bucco-dentaire afin de détecter toute lésion buccale résiduelle liée à son traitement et finition des traitements dentaires déjà commencés avant ou durant la cure.

BIBLIOGRAPHIE

- 1) Constans JP, Cialoca C. Tumeurs cérébral et chimiothérapie antimitotique, 2ème trimestre ; France, 1975.Masson et Cle, éditeurs p46 47
- 2) Marcel , Dargent. Cancérologie générale; 1974.
- 3) Oncologie médicale (prise en charge du cancer).2003 p289
- 4) Chauvergne J, Herni B. La chimiothérapie anticancéreuse; 1979.
- 5) Follezou JY, Pouillart P. Précis de la chimiothérapie anticancéreuse; France ,1980. p44-70
- 6) Delavigne V. Les cancers; France 2009 [article]
- 7) Aquilina-Arnold J, Grater-Nacamura C. La chimiothérapie: considération pour les hygiénistes dentaires ; juil. 2008.p 30-34
- 8) Monassier L. La chimiothérapie anticancéreuse; Strasborg, pharmacologie DCEM3 « cancérologie» 2012 p2
- 9) Chauvergne J, Herni B. La chimiothérapie anticancéreuse; 1992.
- 10)Moriac L, Madranges N, Debled M, Bonnefoi H. Chimiothérapie néo adjuvante, Bordeaux. Déc 2008. p317, 318.
- 11)Tarragano H, Illouz B, Moyal P, Missika P, Ben slama L. Les cancers de la cavité buccale du diagnostic aux applications thérapeutiques. Nov. 2008. p108-110.
- 12)Melly M, Rarthelne E. Les cancers de la cavité buccale et de l'oropharynx. p121
- 13)Heron JF. La chimiothérapie;[cours] cancérologie générale faculté de médecine de caen-France, déc 2003. p11, 12
- 14)L.Vedrine, S. Le moulec, C. Chargari, T. Fagot, O. Bauduceau La chimiothérapie des cancers de la cavité orale [EMC]; 2007.elsevier masson SAS 22-065-F-10 p4
- 15)Décision de poursuite, limitation ou arrêt de la chimiothérapie palliative chez l'adulte ; [cours] AFSOS, version validée en déc. 2011.
- 16)Soria JC, Sparno JP. Cancérologie ; 1999.
- 17)Lacave R, Larsen CG, Robert JC. Cancérologie fondamentale ; France 2005.p403-414

- 18) Théodore C. Indication de la chimiothérapie dans le traitement des cancers urologiques métastatiques [EMC]; Elsevier Masson SAS 2008. S219-S222
- 19) Livre de pathologie bucco-dentaire: Tous Les Cours Pathologie Bucco-dentaire Alger. Université Virtuelle Algérienne www.univerta.com ; 2008/2009.
- 20) Terrier Dumas L. Les séquelles bucco-dentaire des traitements anticancéreux chez l'enfant, rôle du chirurgien dentiste, conduite à tenir et prévention. [Thèse]. Lyon: Université Claude Bernard Lyon I ; 2011. P[22-73]
- 21) Isambert N. étude du mécanisme d'action d'une immunothérapie par un triacyl lipide a chez l'homme [Thèse]: Université De Bourgogne; 2013.p22
- 22) LEEM (les entreprises du médicament) : Anticorps, vaccins, immunothérapies allergéniques...tout savoir sur les progrès de l'immunothérapie en 20 questions; fév. 2011.p6
- 23) Vivre, l'immunothérapie; déc 2010.p53
- 24) Durrer A, Glaus A, Lanz S, Stantchev A. Les traitements médicamenteux des cancers. ligue suisse contre le cancer. Berne ; édition 2015.p17.
- 25) Giligrov J. Oncologie à l'hôpital ; 2015.
- 26) Scotte F, Colonna P, Andrieu JM. Cancérologie ; 2002.
- 27) Atilia M: Intérêt du dosage des récepteurs hormonaux tumoraux dans le traitement du cancer du sein, 1986.
- 28) Toulemonde E. Prise en charge des complications buccales des chimiothérapies et radiothérapies. [Thèse]. Lille: Université de Lille 2; 2012. P[29-85]
- 29) Vincent C. Etude observationnelle de la prise en charge de la mucite buccale chimio-induite en unité de soin de l'hématologie et de cancérologie [Thèse]: Université Joseph Fourier ; 2011.p [16-23]
- 30) Bensadoun RJ. Mucite bucco-pharyngées et traitements anticancéreux, Nice, 2015.
- 31) Alarcon M. Enquête sur la prise en charge bucco-dentaire en oncologie pédiatrique (thèse) : Université De Nantes ; 2016. P [6-24]

- 32) Tamburine P. Prescription en odontologie chez les patients sous traitement anti-cancereux [Thèse] : Université De Lorraine Faculté D'Odontologie De Nancy ; 2015. P[65-144]
- 33) Mucite et candidose. Référentiels inter régionaux en soins oncologique de support, [Cours] AFSOS; déc. 2015.
- 34) Bensadoun RG, Caillot E. Mucites radio et chimio-induite actualisés sur la prise en charge; service de radiothérapie CHU de poitiers. France ; déc 2013.
- 35) Poirot C .L'information sur les effets indésirables de la chimiothérapie anticancéreuse : les besoins du patient et la place du pharmacien [Thèse] : Université de Lorraine ; 2014 p59, 98.
- 36) Liebaut L. Xérostomie et implications odonto-stomatologiques [Thèse] : Université Henri Poincare Nancy 1; 2011. p[53-155]
- 37) Szpiraglas H, Aguedj, Auriol M, Le Charpentier Y. Pathologies des glandes salivaires [EMC] ; 2011.
- 38) Sion M. L'enfant leucémique. Prise en charge médical et aspects bucco-dentaires [Thèse]: Université Henri Poincare Nancy I ; 2010. P [45-65]
- 39) Chirurgie dentaire et patients à risque: évaluation et précaution à prendre en pratique quotidienne. Médecine- Sciences : Flammarion ; 1996.
- 40) Kante F .Les cancers de la cavité buccale ; points sur le rôle de l'odontologiste dans la prise en charge [Thèse] : Université Cheikh Anta Diop de Dakar ; 2005 p [55-57].
- 41) Sarrazin F. Cancer chez l'enfant. généralités et prise en charge des séquelles bucco-dentaires [Thèse]: Université Claude Bernard-Lyon I ; 30 Juin 2015. P [23-28]
- 42) Peron JM, Manger JF. Cellulite et fistule d'origine dentaire [EMC]; 1989.
- 43) Guillard A. Cellulite et fistule d'origine dentaire [EMC] ; 1989. 22033A
- 44) Seguin P, Breton P .Ostéite des os de la face [EMC].
- 45) Toledo R, Descroix V. urgences odontologiques ; 2010.

- 46) Bonnot J, Pillon F. Chimiothérapie anticancéreuse et prise en charge bucco-dentaire; 2012. p50.
- 47) Delphine R. Prise en charge odontologique des enfants atteints de leucémie aigues [Thèse]: Université Nice-Sophia- Antipolis; 2014. p5.
- 48) Rajesh V et coll. A systemic review of oral fungal infections in patients receiving cancer therapy; 2010. p986.
- 49) Pomies M. Implication du pharmacien d'officine dans la prise en charge des cancers des VADS et sa collaboration avec le chirurgien dentiste [thèse]: Université Toulouse III – Paul Sabatier ; 2015. p37.
- 50) Agbo Godeau S, Guedj A: Mycoses buccales. [EMC] 2005 Elsevier SAS 22-045-M-10
- 51) Ameziane R et coll. Guide de promotion de la santé bucco-dentaire ; destiné aux professionnels de santé; 2014.
- 52) Poncet H, Praud P .La prise en charge du patient à risque en chirurgie buccale [thèse] : Université de Nantes; 2009.
- 53) Toscano N et coll. Oral implications of cancer chemotherapy; 2009. p58, 59.
- 54) National cancer institute. Oncology team: oral implications of cancer; 2009.
- 55) LES FAITS: Les complications bucco-dentaires du traitement du cancer, sep 2016.
- 56) Kiletzky M. Réhabilitation orale et implants dentaires après un cancer ORL [thèse] : Université Nancy-I ; 2011. P35, 36.
- 57) Houvenaeghel B. Les traitements anticancéreux et ses incidences buccales ; prévention et difficultés de traitement [Article] ; 23 mai 2016.
- 58) Douleurs buccales, collège hospitalo-universitaire français de chirurgie maxillo-faciale et stomatologie.[Cours]. (item 305)
- 59) Demange C, Chusson D. Traitement efficace des glossodynies et stomatodynies [Article] ; 2015.
- 60) Lemasson F. Prise en charge bucco-dentaire des enfants hospitalisés en oncologie pédiatrique, [Thèse] : Université de Nantes ; 20 juin 2010. p125-129

- 61) Folvaczny M, Hichel R. Aspects de prise en charge médico-dentaire des immunodéprimés-1^{ère} partie; 2001.
- 62) Gallouedec PM. Les séquelles orofaciales chez l'enfant après une prise en charge en oncologie pédiatrique [thèse] : Université de Nantes ; 2010.
- 63) Le Mee AS. Taurodontisme ; attitude thérapeutique [thèse] : Université de Nantes ; 2015. p10
- 64) Sibaud V, Boralevie F, Vigarios E, Fricoin JC. Toxicité endobuccale des thérapies ciblées anticancéreuse [EMC] ; 2014. 0151-9638
- 65) Cochard C. Prise en charge des patients hospitalisés et adressés au service d'odontologie de l'hôpital saint-andré pour un bilan bucco-dentaire préopératoire [Thèse]; 2015.
- 66) Peglion A. Classification clinique des érosions et ulcérations. quand le chirurgien dentiste doit-il s'inquiéter? ; déc. 2013.p66
- 67) Crickx B. Piette F. Roujou JC. Bonnetblanc JM. Orientation diagnostic devant: Purpura chez l'adulte, 2002.
- 68) Collège national des enseignants de dermatologie. Purpura chez l'enfant et chez l'adulte France 2010-2011.
- 69) Michael W. Guide pour le diagnostic clinique différentiel des lésions de la muqueuse, juin 2013.
- 70) Beloch Zupan. Amélogénèse imparfaite.2008
- 71) Berbane M. Pathologie bucco-dentaire ; 2006.
- 72) Bethsabée M. Manifestations parodontales des hémopathies malignes lymphoïdes et leurs prise en charge [thèse] : Université De Lorraine ; 2013.
- 73) Robert D. Prise en charge odontologique des enfants atteints de leucémies aiguës [thèse] : Université Nice, Sophia, Antipolis ; 2014.
- 74) Poncet H. La prise en charge des patients à risque en chirurgie buccale [thèse] : Université de Nante ; 2009.
- 75) Mohammed Ali. Manifestations buccales des hémopathies : diagnostic précoce ; 2011
- 76) Sauzenean, Conti : Bouche sèche.paris

- 77) Gauzeran D et Saricassapian B. Pathologie de la muqueuse buccale chez le sujet âgé et perte d'autonomie; 2013.
- 78) Spano J. Les complications de chimiothérapie en oncologie [EMC]; 2002
- 79) Philippe P. Mise en place d'un protocole d'évaluation de l'indice de résistance de l'échographie doppler comme outil de suivi de la sécrétion salivaire chez les patients porteurs de xérostomie et traités par pilocarpine [thèse]: Université de Bretagne Occidentale; 2013.
- 80) Lapostolet M. Soins support oncologiques : actualisation de la prise en charge des mucites et des nausées et vomissements chimio-induits au sein d'un centre hospitalier général 2015[thèse], Lion : université de Claude Bernard 1, 2015.p66
- 81) Di Palma M. Point sur la prise en charge d'une candidose buccale chez les patients atteints de cancer; fév 2012.
- 82) Bonnetblanc JM. Infections cutanéomuqueuse bactériennes et mycosiques: Candida albicans, [EMC], 2012.
- 83) Moriniere S, Albert S. Prise en charge des douleurs somatiques induites par les traitements des cancers de VADS.
- 84) Diesch Furlanetto T, Filippi C, Kuhne T, Xavier Von Der Weid N. Screening dentaire standardisé en oncologie pédiatrique- quel bénéfice ? ; 2015.
- 85) Guichard.M et Planchand.PO : CAT devant sous chimiothérapie ; 1999. P 15-16
- 86) Bessail R, Frifra Z. CAT devant un patient sous chimiothérapie; 2015.
- 87) Predine Hug F. L'odontologiste face à : asthme-cirrhose-diabète-endocardite-épilepsie-grossesse-hémopathie, 2011.
- 88) Milan D. Guide pratique de prescription antibiotique et antalgique adoptée aux patients à risque en odontostomatologie [thèse]. Université Henri Poincaré Nancy 1; 2003. P[163167]
- 89) Desternes E. Les matériaux et les médicaments de l'hémostase primaire et de la coagulation en chirurgie buccale [thèse]: Université de Nantes; 2008. P[39-43]

- 90) Laurent F et coll. Risques médicaux (Guide de prise en charge par le chirurgien-dentiste), Paris 2013.
- 91) Habouzit A. l'ostéochimionécrose des maxillaires ; quelles solutions thérapeutiques en 2015 ? [thèse]: Université Claude Bernard-Lyon I ; 2015.
- 92) Recommandations de la société française de chirurgie orale SFCO. prise en charge des foyers infectieux bucco-dentaires.
- 93) Chaveli López B, Gavaldá Esteve C, Sarrión Pérez MG. Dental treatment considerations in the chemotherapy patient; Spain 2011.
- 94) Eyimi Abessolo FG. Complications buccales chimio-induites chez les patients traités pour cancer à l'Hôpital Général de Yaoundé; juin 2014.
- 95) Girard P, Penne G, Missika P. Médecine et chirurgie dentaire; 1987.

SITES :

- 96) <http://www.arcagy.org/infocancer/traitement-du-cancer/traitements-systémiques/chimiothérapie/les-médicaments/les-principes-generaux.html>
- 97) www.vulgaris.médical.com/encyclopedie-medicale/ostéite
[.http://implant.prothèse.dentaire.eureka.fr](http://implant.prothèse.dentaire.eureka.fr)
- 98) www.vulgaris.medicale.com/encyclopedie-medicale/parodontopathie
- 99) société canadienne contre le cancer ; Effets secondaires de la chimiothérapie.
- 100) <http://gwenr.free.fr>
- 101) <http://www.cancer.ca/cancer-information/diagnostic-and-treatment/managing-side-effects/sore-mouth-and-throat/?region=ab#ixzz4XFBKOOs>.
- 102) Institut national du cancer : Effets secondaires de la chimiothérapie.

Annexe 01

Les manifestations buccodentaires de la chimiothérapie anticancéreuse

Questionnaire

Nom :

Prénom :

Sexe :

Age :

Antécédents pathologiques généraux :

Les habitudes toxiques :

Tabac alcool

Pathologie traitée :

Date d'apparition :

Protocole de la chimiothérapie

.....

Etat buccal initial

Bon mauvais moyen

Aviez- vous déjà eu une mucite avant cette cure ? Oui Non

Si oui, à quel niveau.....

Date d'apparition

Traitement administré Oui Non

Si oui, lequel

Date de cicatrisation.....

Avez vous une bouche sèche Oui Non

Traitement administré Oui Non

Si oui, lequel

Aviez- vous déjà eu un herpès avant cette cure Oui Non

Si oui, à quel niveau

Date d'apparition

Traitement administré Oui Non

Si oui, lequel

Date de cicatrisation

Aviez- vous déjà eu une candidose avant cette cure Oui Non

Si oui, sur quel niveau

Date d'apparition

Traitement administré : Oui Non

Si oui, lequel

Date de cicatrisation

Avez- vous des troubles ou perte de gout Oui Non

Aviez- vous déjà eu d'autres manifestations bucco-dentaires après le

traitement par chimiothérapie oui non

Si oui, lesquelles