



HAL
open science

Manifestations buccales des leucémies et des lymphomes. Volume 2, Traitements, conséquences bucco-dentaires et prise en charge par le chirurgien-dentiste

Clotilde Gouzien

► **To cite this version:**

Clotilde Gouzien. Manifestations buccales des leucémies et des lymphomes. Volume 2, Traitements, conséquences bucco-dentaires et prise en charge par le chirurgien-dentiste. Sciences du Vivant [q-bio]. 2018. dumas-01944660

HAL Id: dumas-01944660

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01944660v1>

Submitted on 4 Dec 2018

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

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



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0
International License

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'État de docteur en chirurgie dentaire. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

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

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



UNIVERSITÉ
PARIS
DESCARTES

MEMBRE DE

U^SPC
Université Sorbonne
Paris Cité

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES

FACULTÉ DE CHIRURGIE DENTAIRE

Année 2018

N° 056

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE

Présentée et soutenue publiquement le : 25 juin 2018

Par

Clotilde GOUZIEN

**Manifestations buccales des leucémies et des lymphomes.
Volume 2, Traitements, conséquences bucco-dentaires et prise en
charge par le chirurgien-dentiste**

Dirigée par M. le Docteur Thông Nguyen

JURY

Mme le Professeur Tiphaine Davit-Béal

Présidente

M. le Docteur Thông Nguyen

Assesseur

Mme le Docteur Arabelle Vanderzwalme

Assesseur

M. le Professeur Philippe Casassus

Assesseur



Tableau des enseignants de la Faculté

DÉPARTEMENTS	DISCIPLINES	PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS	MAÎTRES DE CONFÉRENCES
1. DÉVELOPPEMENT, CROISSANCE ET PRÉVENTION	ODONTOLOGIE PÉDIATRIQUE	Mme DAVIT-BÉAL Mme VITAL	M. COURSON Mme DURSUN Mme JEGAT Mme SMAIL-FAUGERON Mme VANDERZWALM
	ORTHOPÉDIE DENTO-FACIALE		Mme BENAHMED M. DUNGLAS Mme KAMOUN-GOLDRAT Mme LE NORCY
	PRÉVENTION, ÉPIDÉMIOLOGIE, ÉCONOMIE DE LA SANTÉ ET ODONTOLOGIE LÉGALE	Mme FOLLIGUET	Mme GERMA M. PIRNAY M. TAVERNIER
2. CHIRURGIE ORALE, PARODONTOLOGIE, BIOLOGIE ORALE	PARODONTOLOGIE	Mme COLOMBIER Mme GOSSET	M. BIOSSE DUPLAN M. GUEZ
	CHIRURGIE ORALE	M. MAMAN Mme RADOI	Mme EJEIL M. GAULTIER M. HADIDA M. MOREAU M. NGUYEN
	BIOLOGIE ORALE	Mme CHAUSSAIN M. GOGLY Mme SÉGUIER Mme POLIARD M. ROCHEFORT (PU associé)	M. ARRETO Mme BARDET (MCF) Mme CHARDIN Mme CHERIFI (MCU associée) M. FERRE M. LE MAY
3. RÉHABILITATION ORALE	DENTISTERIE RESTAURATRICE ENDODONTIE	Mme BOUKPESSI Mme CHEMLA	Mme BERÈS (MCU associée) Mme BESNAULT M. BONTE Mme COLLIGNON (MCU associée) M. DECUP Mme GAUCHER
	PROTHÈSES	M. POSTAIRE	M. CHEYLAN M. DAAS M. DOT M. EID Mme FOUILLOUX-PATEY Mme GORIN M. RENAULT M. RIGNON-BRET M. TIRLET M. TRAMBA Mme WULFMAN
	FONCTION-DYSFONCTION, IMAGERIE, BIOMATÉRIEAUX		M. ATTAL Mme BENBELAID Mme BENOÎT A LA GUILLAUME (MCF) M. BOUTER M. CHARRIER M. CHERRUAU M. FLEITER Mme FRON CHABOUIS Mme MANGIONE (MCU associée) M. SALMON Mme TILOTTA
	PROFESSEURS ÉMÉRITES	M. BÉRENHOLC Mme BRION M. LASFARGUES M. LAUTROU M. LEVY	M. PELLAT M. PIERRISNARD M. SAFFAR Mme WOLIKOW

Mise à jour le 18 décembre 2017

Remerciements

À Mme le Professeur Tiphaine Davit-Béal

Docteur en Chirurgie dentaire

Spécialiste qualifiée en Médecine bucco-dentaire

Ancienne Interne des Hôpitaux

Docteur de l'Université Pierre et Marie Curie

Habilitée à Diriger des Recherches

Professeur des Universités, Faculté de Chirurgie dentaire Paris Descartes

Praticien Hospitalier, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris

Qui m'a fait l'honneur de présider ce jury de thèse. Merci pour vos enseignements, votre implication continue et précieuse durant mes études et pour m'avoir donné le goût de la pédodontie. Je souhaite de tout coeur vous témoigner mon profond respect et mon admiration.

À M. le Docteur Thông Nguyen

Docteur en Médecine

Spécialiste qualifié en Chirurgie Plastique, Reconstructrice et Esthétique

Spécialiste qualifié en Chirurgie Maxillofaciale et Stomatologie

Maître de Conférences des Universités, Faculté de Chirurgie dentaire Paris Descartes

Praticien Hospitalier, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris

Médecin à la Commission médicale nationale de la Fédération Française du Sport Universitaire

Qui m'a fait l'honneur de diriger cette thèse. Je vous témoigne de toute ma gratitude et vous remercie pour votre aide précieuse. Veuillez trouver ici l'expression de ma plus profonde gratitude.

À Mme le Docteur Arabelle Vanderzwalm

Docteur en Chirurgie dentaire

Docteur de l'Université Paris Descartes

Maître de Conférences des Universités, Faculté de Chirurgie dentaire Paris Descartes

Praticien hospitalier, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris

Qui m'a fait l'honneur de participer à ce jury de thèse. Je vous témoigne de toute ma gratitude. Veuillez trouver ici l'expression de mon plus profond respect.

À M. le Professeur Philippe Casassus

Docteur en Médecine

Spécialiste en Hématologie

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier de Thérapeutique, Université Paris 13

Qui m'a fait l'honneur de participer à ce jury de thèse. Je vous témoigne de toute ma gratitude. Veuillez trouver ici l'expression de mon plus profond respect.

À **mes parents**, pour avoir toujours cherché à me transmettre votre rigueur dans les études et le travail, je tiens à vous remercier pour tout ce que vous m'avez donné malgré mes nombreuses râleries. Maman, je ne te remercierai jamais assez pour tout le dévouement et les sacrifices que tu as fait pour être présente et me donner le meilleur.

À **Manon**, pour ta présence dès l'aube de ma vie. Merci de supporter depuis si longtemps ma logorrhée sans jamais te plaindre.

À **Morgane**, ma plus vieille amie. Nos voyages inoubliables et nos soirées ratées occupent une place spéciale dans ma mémoire et malgré la distance, je sais que le meilleur de notre amitié est encore devant nous.

À **Mathilde**, ma rencontre de dentaire. L'Asie n'aurait pas pu être mieux découverte qu'avec toi à mes côtés. Merci pour tout ton dévouement administratif durant cette thèse.

À **ma binôme Florine**, pour tous les moments de galère à l'hôpital, merci de ton soutien.

À **Anna**, pour ta présence inconditionnelle. J'attends avec hâte de découvrir d'autres bonnes tables avec toi.

À **Astrid**, pour ta joie de vivre contagieuse. Je suis impatiente de te retrouver dans le Sud.

À **Dikris**, pour tous ces moments passés ensemble à Ivry le mardi, la T1 n'aurait pas été la même sans toi et ta prothèse.

À **Sophie, Gorguine, Clément et Aïsha**, je n'aurais pas pu rêver d'une meilleure team MEOPA.

À **Jihanne et Cyril**, mes deux protégés, merci d'avoir été particulièrement indulgents face à mes capacités de tutrices.

À mes chers colocataires, à **Aude** pour toute ta compréhension dans mes légers coups de folies durant cette thèse, à **Chloé (et Ben)** pour avoir su me déranger quand je ne savais pas que c'était pour mon bien, à **Margaux** pour ton aide dans la relecture et pour toutes tes petites attentions, à **Robin** pour ta gentillesse à toute épreuve et tes câlins de réconfort et enfin à **Edwige** pour m'avoir montré comment réussir brillamment une soutenance, j'espère être à ta hauteur.

À **Théodore**, merci pour toutes les belles rencontres et découvertes que tu m'as permise de faire à Montpellier. Ton amour et ta présence à mes côtés me convainquent chaque jour un peu plus que ce départ était le bon choix.

Table des matières

INTRODUCTION	4
1 LES TRAITEMENTS DES HÉMOPATHIES MALIGNES	5
1.1 LA CHIMIOTHÉRAPIE	5
1.1.1 <i>Les agents cytotoxiques</i>	5
1.1.2 <i>L'hormonothérapie</i>	8
1.1.3 <i>L'immunothérapie</i>	8
1.1.4 <i>Les thérapies ciblées/ biothérapies et biomédicaments</i>	9
1.2 LA RADIOTHÉRAPIE.....	9
1.2.1 <i>La radiothérapie externe</i>	10
1.2.2 <i>La radiothérapie interne ou curiethérapie</i>	10
1.3 LA GREFFE DE CELLULES SOUCHES ET LA GREFFE DE MOELLE	11
1.3.1 <i>Les autogreffes</i>	11
1.3.2 <i>Les allogreffes</i>	12
1.4 TRAITEMENT DES LEUCÉMIES AIGUES	12
1.4.1 <i>Traitement de la leucémie myéloïde chronique</i>	13
1.4.2 <i>Traitement de la leucémie lymphoïde chronique</i>	13
1.5 TRAITEMENT DES LYMPHOMES DE HODGKIN ET NON HODGKINIENS	14
2 LES CONSÉQUENCES BUCCALES DES TRAITEMENTS DES HÉMOPATHIES MALIGNES	15
2.1 LES MUCITES.....	16
2.1.1 <i>Définition</i>	16
2.1.2 <i>Physiopathologie</i>	16
2.1.3 <i>Etiologie</i>	18
2.1.4 <i>Prévalence et facteurs de risque</i>	19
2.1.5 <i>Diagnostic et méthodes d'évaluation</i>	20
2.1.6 <i>Autres ulcérations</i>	21
2.2 INFECTIONS	22
2.2.1 <i>Fongiques</i>	22
2.2.2 <i>Bactériennes</i>	25
2.2.3 <i>Virales</i>	26
2.3 TROUBLES DE LA COAGULATION	28
2.4 ALTÉRATIONS SALIVAIRES	29
2.4.1 <i>Etiologie</i>	30
2.4.2 <i>Signes cliniques et moyen diagnostic</i>	32

2.4.3	<i>Répercussions buccales</i>	33
2.5	TROUBLES DU GOÛT	34
2.6	ATTEINTES DENTAIRES	35
2.6.1	<i>Effets de la radiothérapie</i>	35
2.6.2	<i>Signes cliniques</i>	36
2.6.3	<i>Effets de la chimiothérapie</i>	37
2.6.4	<i>Spécificités liées aux cancers chez l'enfant</i>	38
2.7	ATTEINTES PARODONTALES.....	41
2.8	ATTEINTE DES MUSCLES ET DES TENDONS	42
2.9	OSTÉONÉCROSES	43
2.9.1	<i>Définition</i>	43
2.9.2	<i>Incidence et délai d'apparition</i>	44
2.9.3	<i>Localisation</i>	44
2.9.4	<i>Classification</i>	45
2.9.5	<i>Physiopathologie</i>	46
2.9.6	<i>Facteurs de risque</i>	47
2.9.7	<i>Diagnostic précoce</i>	47
2.9.8	<i>Cas particulier chez l'enfant</i>	48
2.10	NEUROTOXICITÉ	48
3	TRAITEMENT DES SÉQUELLES LIÉES AUX THÉRAPEUTIQUES ANTI-CANCÉREUSES	49
3.1	MUCITES	49
3.1.1	<i>Prise en charge préventive</i>	49
3.1.2	<i>Prise en charge symptomatique</i>	51
3.2	INFECTIONS	52
3.2.1	<i>Candidoses</i>	52
3.2.2	<i>Infections bactériennes</i>	54
3.2.3	<i>Infections virales</i>	54
3.3	TROUBLES DE LA COAGULATION	55
3.4	XÉROSTOMIE	56
3.4.1	<i>La stimulation salivaire</i>	56
3.4.2	<i>Les substituts salivaires</i>	57
3.5	TROUBLES DU GOÛT	57
3.6	ATTEINTES DENTAIRES	57
3.7	ATTEINTES PARODONTALES.....	59
3.8	ATTEINTES DES MUSCLES ET DES ARTICULATIONS	60
3.9	OSTÉORADIONÉCROSE	61
3.10	RISQUES DE RÉCIDIVES	62

CONCLUSION.....	64
BIBLIOGRAPHIE	65
TABLE DES FIGURES.....	70
TABLE DES TABLEAUX.....	72

Introduction

Les manifestations buccales des hémopathies malignes sont nombreuses et il est essentiel de les dépister de manière précoce afin de permettre un meilleur pronostic de survie du patient.

L'absence de dépistage précoce peut s'expliquer par le manque d'intérêt porté par de nombreux praticiens pour ces pathologies mais également par le réel manque d'information de ces derniers.

A la suite du diagnostic d'hémopathie maligne, a lieu une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP). C'est une réunion légalement obligatoire dans la prise en charge d'un cancer d'après la Haute Autorité de Santé (HAS) et l'Institut National du Cancer. Il faut au moins la présence de trois spécialités médicales différentes. Le but va être de réaliser un bilan pré-thérapeutique qui aboutira à l'établissement d'un protocole de soins personnalisé.

Ce bilan se fait au niveau local, régional et général avec la réalisation d'un bilan d'extension du cancer grâce à des examens radiographiques.

Le chirurgien-dentiste n'est souvent pas convié aux RCP ce qui pénalise le patient.

En effet, nous allons voir dans la suite de notre thèse que les complications et effets indésirables buccaux des traitements anti-cancéreux sont nombreux et pourraient pour certains être prévenus par une prise en charge préventive adaptée avant la mise en place du traitement. L'objectif serait de limiter les complications buccales per et post-thérapeutiques.

Les traitements anti-cancéreux sont principalement la chirurgie (qui nous concernera moins dans le cadre des hémopathies malignes), la radiothérapie et la chimiothérapie. D'autres traitements tendent à se développer visant à diminuer les effets indésirables et complications de ce trépied thérapeutique.

Actuellement, l'intensification des protocoles est permise grâce aux nouvelles thérapeutiques comme la transfusion sanguine, les médicaments antiémétiques, les greffes de moelle et l'utilisation des cellules souches sanguines qui permettent de diminuer les effets secondaires indésirables.

1. Les traitements des hémopathies malignes

1.1 La chimiothérapie¹

La chimiothérapie est un traitement systémique dont l'objectif va être d'inhiber la croissance cellulaire tumorale.

Elle agit de façon non sélective sur les cellules à renouvellement rapide comme les cancéreuses mais également les digestives (ce qui explique les manifestations buccales des traitements par chimiothérapie) et les sanguines (ce qui explique les conséquences hématologiques du traitement).

Il existe trois types de chimiothérapie :

- Par induction ou néo-adjuvante : première thérapeutique utilisée une fois le diagnostic posé
- Adjuvante : utilisée en complément après une chirurgie ou radiothérapie
- Palliative : utilisée afin d'améliorer la qualité de vie du patient.

Elle peut être administrée par voie intra-veineuse (par le biais de la pose d'un cathéter) ou par voie per-os. Elle s'accompagne parfois d'une corticothérapie.

Un cycle de chimiothérapie est la période qui s'étend du premier jour d'une cure à la veille de la cure suivante. Un cycle dure en moyenne 4 semaines.

Une cure est la période d'administration des médicaments. Elle dure en moyenne de quelques heures à plusieurs jours. Les cures sont impérativement entrecoupées d'une période de repos pour permettre une reconstruction hématologique.

Il existe ainsi tout un arsenal thérapeutique à la disposition du médecin, qui tend à s'élargir avec la recherche actuelle.

1.1.1 Les agents cytotoxiques

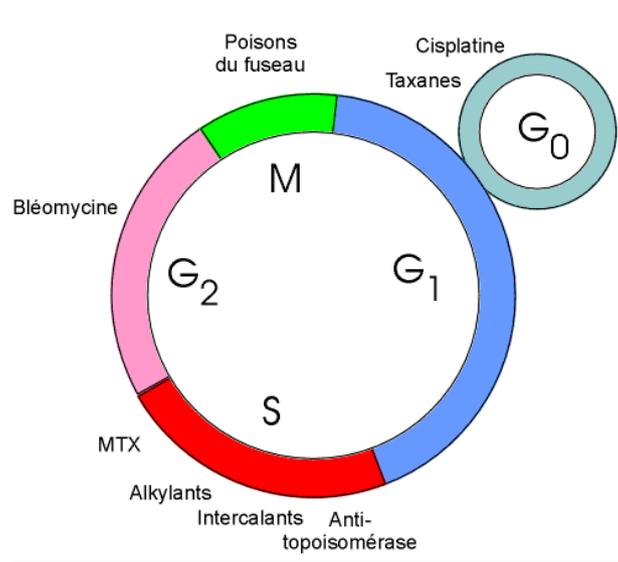
Ce sont des agents qui vont agir sur le cycle cellulaire afin d'empêcher la biosynthèse des molécules.

¹ Tarragano et al., *Cancers de la cavité buccale : du diagnostic aux applications thérapeutiques*.

Certains agents vont agir en amont (antimétabolites) et d'autres en aval (antimitotiques et poisons du fuseau).

D'autres molécules vont agir directement sur la synthèse d'ADN (alkylants, intercalants, inhibiteurs de la topoisomérase).

Figure 1 : Schéma de l'action des agents cytotoxiques sur le cycle cellulaire



Source : Schorderet, *Pharmacologie : des concepts fondamentaux aux applications thérapeutiques*, 3e éd., 1998

Tableau 1 : Agents cytotoxiques utilisés dans la chimiothérapie

Famille	Mode d'action	Molécules
Poisons du fuseau	Ils agissent sur la tubuline.	<ul style="list-style-type: none"> -les inhibiteurs de la polymérisation de la tubuline comme les vinca-alcaloïdes (vinblastine, vincristine, vinorelbine) -les inhibiteurs de la dépolymérisation de la tubuline comme les taxanes (docétaxel, paclitaxel) -les inhibiteurs du dynamisme des microtubules (eribuline)

Famille	Mode d'action	Molécules
Les anti-métabolites	Ils bloquent l'activité enzymatique et permettent donc de stopper la synthèse d'ADN	<ul style="list-style-type: none"> -Antipuriques (cladribine, fludarabine, mercaptopurine) -Antypyrimidiques comme le 5 fluorouracyl, la cytarabine -Les antagonistes foliques comme le methotrexate -les antagonistes mixtes comme le Pemetrexed
les intercalants	<p>Ils inhibent la topoisomérase qui intervient dans la réplication, transcription et réparation de l'ADN</p> <p>Il existe la topoisomérase I et topoisomérase II</p> <ul style="list-style-type: none"> -la topoisomérase I permet des cassures simple brin au niveau de l'ADN -la topoisomérase II permet des cassures doubles brins au niveau de l'ADN 	<ul style="list-style-type: none"> -les inhibiteurs de la topoisomérase I (topotécan, irinotécan) -les inhibiteurs de la topoisomérase II comme les anthracyclines (doxorubicine, épirubicine). On retrouve aussi les épipodophylotoxines (étoposide) -les intercalants scindants comme la bléomycine
Les agents alkylants et produits apparentés	<p>Ils inhibent la transcription et la réplication de l'ADN entraînant alors une destruction cellulaire.</p> <p>Ils entraînent des modifications covalentes de l'ADN en formant des ponts inter et intra-brins et en formant des adduits.</p>	<ul style="list-style-type: none"> -Les moutardes à l'azote (cyclophosphamide, melphalan, chlorambucil) -les aziridines (thiotépa, mitomycine C) -Les nitroso-urées (fotemustine) -Les organoplatines (carboplatine, oxaliplatine, cisplatine) -Les tétrazines (dacarbazine)
Autres molécules		<ul style="list-style-type: none"> -Dactinomycine -Hydroxycarbamide -L-asparaginase

Source : Auteur

1.1.2 L'hormonothérapie

Elle est peu utilisée dans le traitement des hémopathies malignes car cette thérapeutique est surtout préconisée dans le traitement des cancers hormono-dépendants pour stopper la production de certaines hormones nécessaires à la croissance des cellules tumorales (corticoïdes, œstrogènes, anti-œstrogènes, progestérone).

Elle est principalement utilisée dans les cancers de la prostate et du sein.

1.1.3 L'immunothérapie

Cette thérapeutique est constituée des médicaments modificateurs de la réponse biologique. L'immunothérapie est basée sur le système de défense de l'individu avec l'utilisation principalement des interleukines et des interférons.

1.1.3.1 Les interleukines

L'IL2 est la principale interleukine utilisée. Elle est très importante dans le système immunitaire car elle permet la prolifération et la maturation des lymphocytes B, la prolifération des cellules NK et la production par les lymphocytes T de nombreuses autres interleukines (IL3 IL4 IL5 et IFN gamma). Elle est synthétisée par les lymphocytes T Helpers.

1.1.3.2 Les interférons

Ce sont principalement l'IFN alpha (produit par les monocytes), l'IFN bêta (produit par les fibroblastes) et l'IFN gamma (produit par les lymphocytes T).

Les interférons sont très utilisés dans le cadre du traitement des hémopathies malignes car ils ont des actions :

- Antivirale : en inhibant la synthèse des protéines et des acides nucléiques
- Anti-angiogénique
- Antitumorale : en inhibant la prolifération des cellules cancéreuses
- Immunomodulatrice : en agissant sur les macrophages, les cellules NK et les lymphocytes T

1.1.4 Les thérapies ciblées/biothérapies et biomédicaments

Les biothérapies ont pour cibles :

- Les récepteurs de surface des cellules cancéreuses
- Les molécules de la cascade de signalisation intra-cellulaire
- L'environnement de la cellule cancéreuse

Les thérapies ciblées peuvent-être constituées de différentes molécules :

- Des anti-téломérasas empêchant l'immortalité des cellules
- Des molécules inhibant les facteurs de croissance
- Des molécules inhibant l'angiogenèse
- Des inhibiteurs des kinases et des métalloprotéinases matricielles régulant le cycle cellulaire
- Des molécules favorisant l'apoptose des cellules

1.2 La radiothérapie²

Le but de la radiothérapie est de détruire les cellules cancéreuses en projetant des particules sur la tumeur. Pour cela, des rayonnements ionisants constitués d'ondes (photons) ou de particules de haute énergie en mouvement (électrons, protons) sont produits. Ces rayonnements sont majoritairement produits par du Cobalt 60.

Ces particules sont projetées sur une partie déterminée du corps humain et vont entraîner une ionisation en arrachant des électrons aux atomes et molécules constituant la zone irradiée. Il va ensuite y avoir formation de radicaux libres de par ce fractionnement d'atomes et de molécules (principalement des molécules H₂O).

Le tissu irradié est donc détruit directement par les effets de l'irradiation mais également indirectement grâce à la formation de radicaux libres.

Les irradiations vont agir au niveau de l'ADN des chromosomes constituant les cellules dans le but de détruire ces cellules tumorales.

L'objectif va être de détruire les cellules tumorales tout en préservant au maximum les tissus sains environnants. Il va donc être très important de déterminer à l'avance :

- La fréquence des séances : c'est le nombre de séances et le délai entre chaque séance. Elle est en moyenne de 5 jours par semaine

² Tarragano et al.

- La durée totale de la radiothérapie : elle dure le plus souvent entre 5 et 7 semaines
- La dose d'irradiation à chaque séance qui s'exprime en Gy : c'est la quantité d'énergie du rayonnement délivré dans un volume donné. Elle est fréquemment comprise entre 1.8 et 2 Gy par jour
- La dose totale d'irradiation en fin de traitement : elle est le plus souvent comprise entre 50 et 70 Gy.

Le choix de la technique de radiothérapie dépendra de caractéristiques propres au cancer et de celles liées au patient (âge, antécédents médicaux, état de santé).

Les deux principales sont la radiothérapie externe et la radiothérapie interne appelée également curiethérapie.

1.2.1 La radiothérapie externe

Les développements de l'informatique et de la technologie ont permis de développer des méthodes de plus en plus efficaces comme la radiothérapie à modulation d'intensité et la radiothérapie conventionnelle 3D.

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) et la tomodensitométrie ont permis de mieux définir le volume d'irradiation dans les trois plans de l'espace permettant ainsi une meilleure protection des tissus sains voisins avec une action plus ciblée sur la tumeur.

Les appareils actuels sont de plus en plus précis. Ils sont constitués de plusieurs faisceaux d'irradiation qui tournent autour du patient permettant de mieux contrôler la destruction de la tumeur. Les doses traversant les tissus sont plus faibles grâce à la multiplication du nombre de faisceaux ce qui permettrait de diminuer les effets secondaires de la radiothérapie. Celles-ci sont parfaitement homogènes dans chaque faisceau et une distribution optimale de la dose par volume tumoral est désormais possible.

La technique de radiothérapie par modulation d'intensité permet de varier quant à elle la dose d'irradiation au sein de chaque faisceau. Cela permet d'irradier des tumeurs très complexes du fait de leur volume qui étaient avant difficilement accessibles comme certaines tumeurs au niveau des glandes salivaires par exemple.

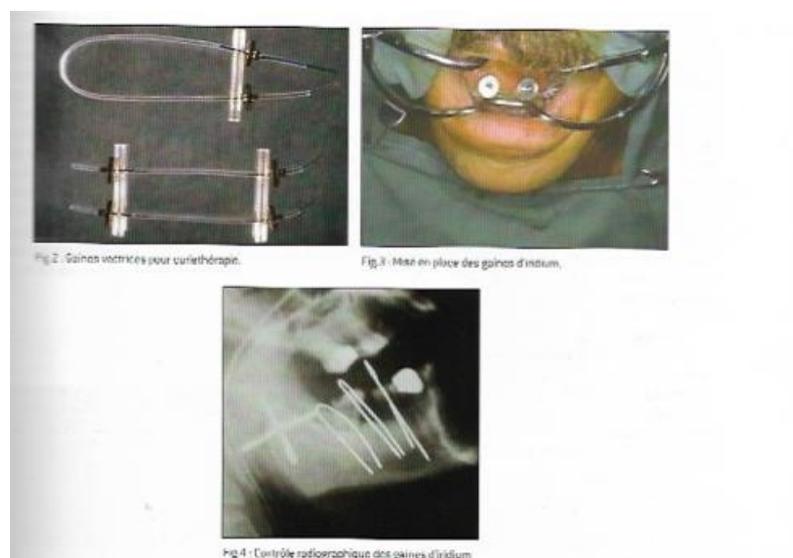
1.2.2 La radiothérapie interne ou curiethérapie

Cette technique est très limitée dans le cadre du traitement des hémopathies malignes. Au niveau buccal, elle est utilisée dans les petites tumeurs de la langue, des lèvres ou du plancher de la bouche. Elle consiste à placer directement des isotopes radioactifs au contact de la tumeur (iridium 192 majoritairement ou césium 137) qui seront laissés en moyenne 8 à 10 jours. Elle permet de délivrer une dose de 70 Gy en moyenne tout en protégeant les tissus environnants qui ne sont pas au contact des isotopes radioactifs.³

La principale contre-indication est la proximité de la mandibule (au moins 5mm) pour éviter une ostéoradionécrose.

Des gaines protectrices en plomb peuvent être réalisées grâce à des empreintes à l'alginat afin de réduire de 50 % la dose d'irradiation transmise à l'os environnant.⁴

Figure 2 : Curiethérapie



Source : Association dentaire française, *Le chirurgien-dentiste face au cancer : du diagnostic précoce du cancer buccal à la prise en charge du patient cancéreux*, 2008

1.3 La greffe de cellules souches et la greffe de moelle

Ces deux techniques ont permis d'intensifier les thérapeutiques anti-cancéreuses.

Il faut différencier les autogreffes des allogreffes.

1.3.1 Les autogreffes

³ Borowski, *Les soins bucco-dentaires du malade cancéreux*.

⁴ Borowski.

Dans le cas d'une autogreffe, les cellules souches hématopoïétiques sont prélevées chez le patient. L'autogreffe permet de réaliser des chimiothérapies aplasiantes à forte dose. Sans ces greffes, l'aplasie serait très prolongée voir permanente.

L'objectif de ce traitement est d'éviter les rechutes. C'est un protocole de consolidation, d'intensification thérapeutique, qui a lieu dans les 24 à 48 heures qui suivent le conditionnement.

Une autogreffe est réalisée dans le traitement des lymphomes, plus rarement pour soigner des hémopathies malignes aiguës. Les cellules souches sont prélevées après plusieurs cycles de chimiothérapie par cytophérèse et sont conservées dans de l'azote liquide en attendant la réalisation de la greffe. L'autogreffe se réalise dans une chambre spécialisée à flux laminaire et a lieu de la même façon qu'une transfusion sanguine. Les cellules souches vont migrer après la transfusion dans l'os trabéculaire du patient et former de nouvelles cellules sanguines. C'est l'hématopoïèse.

Il faut compter environ deux semaines pour évaluer l'efficacité et le succès de la greffe qui se traduit par une augmentation quantitative des cellules sanguines du sang.

1.3.2 Les allogreffes

Dans le cas d'une allogreffe, les cellules souches hématopoïétiques sont prélevées chez un donneur compatible. Les cellules sont prélevées chez un donneur sain HLA identique familial ou en son absence, d'un donneur HLA non identique compatible. Il est également possible d'utiliser des greffes de sang du cordon ombilical obtenu à la naissance. Lorsque le donneur appartient à la même lignée familiale, il s'agit de greffe apparentée. L'allogreffe a un effet curatif propre grâce à son action immunitaire « effet du greffon contre la tumeur » et fait suite à une chimiothérapie pré-greffe dite de « conditionnement ». Elle ne peut pas être proposée chez le sujet trop âgé. Elle est responsable d'environ 15 % de mortalité contrairement à l'autogreffe qui est peu toxique. Dans le cas des allogreffes, les cellules souches sont également transfusées 24 à 48h après la fin du conditionnement. Des traitements immunosuppresseurs sont immédiatement prescrits pour limiter les risques de rejet de la greffe et de maladie du greffon contre l'hôte. Elle survient le plus souvent dans les 100 jours suivant la greffe.

1.4 Traitement des leucémies aiguës

Sans traitement, les leucémies aiguës myéloïdes et lymphoïdes sont mortelles en l'espace de quelques semaines. L'objectif principal du traitement va être de permettre une rémission du patient, d'éviter une rechute et d'améliorer la qualité de vie.

Le traitement repose sur :

- Une chimiothérapie intensive
- Des thérapeutiques ciblées
- Des transfusions de cellules souches sanguines et/ou une greffe de moelle osseuse
- Une radiothérapie

Dans certains cas, si le pronostic est trop réservé ou si le sujet est trop affaibli pour survivre à une radiothérapie, l'espérance de vie du patient sera allongée par des traitements palliatifs symptomatiques.

La base du traitement des leucémies aigües myéloblastiques est le traitement par chimiothérapie avec les anthracyclines et la cytosine arabinoside.

Le méthotrexate et la vincristine, associés parfois à des corticoïdes, sont également souvent utilisés.

La radiothérapie peut être utilisée en irradiation totale du corps avant une greffe de cellules souches hématopoïétiques.

Les thérapeutiques ciblées sont de plus en plus utilisées avec l'utilisation de l'acide rétinoïque ou les inhibiteurs des tyrosines kinases par exemple.

Le protocole thérapeutique est toujours basé pour le traitement des leucémies aigües sur :

- Une phase d'induction dont l'objectif est d'obtenir une rémission par le biais d'une chimiothérapie intensive.
- Une phase de consolidation pour détruire toutes les cellules leucémiques résiduelles (chimiothérapie, allogreffe, autogreffe)
- Une phase d'entretien pour consolider les résultats dans le temps afin d'éviter une rechute de la leucémie, qui survient le plus souvent dans les deux ans qui suivent la rémission.

1.4.1 Traitement de la leucémie myéloïde chronique

Le traitement des LMC a été révolutionné par l'apparition des inhibiteurs tyrosine kinase dans les années 2000.

L'imatinib est le traitement le plus utilisé et remplace actuellement les autogreffes de moelle osseuse ou de cellules souches hématopoïétiques.

Le nilotinib et le dasatinib sont apparus récemment.

Le recul de ces thérapeutiques est encore très faible mais semble prometteur.

Le pronostic de cette pathologie chronique a été révolutionné au début du siècle. L'espérance de vie des patients malades et sous traitement anti tyrosine-kinase semble rejoindre celle de la population générale, sans transformation de la pathologie en phase aigüe avec formation de blastes.

1.4.2 Traitement de la leucémie lymphoïde chronique

Les objectifs du traitement sont d'améliorer l'espérance de vie du sujet jeune et d'améliorer la qualité de vie de la personne âgée.

Le traitement de première intention repose sur une chimiothérapie avec un agent alkylant, un anticorps monoclonal et une molécule de la famille des antipurines.

Chez l'individu jeune, une greffe de cellules souches hématopoïétiques pourra être prescrite pour améliorer le pronostic et le taux de survie.

1.5 Traitement des lymphomes de Hodgkin et non hodgkiniens

La thérapeutique dépendra du stade du lymphome et du pronostic de la pathologie.

Le patient sera le plus souvent inclus dans une étude pluridisciplinaire et parfois dans un essai thérapeutique, en raison de la complexité et de la multitude des traitements.

Le traitement est basé sur la radiothérapie et la chimiothérapie.

2. Les conséquences buccales des traitements des hémopathies malignes

Les effets secondaires de la radiothérapie concernent tous les tissus présents dans le champ d'irradiation. Il existe des effets directs dû à l'irradiation et des effets indirects liés à la sécrétion de cytokines, radicaux libres et facteurs de croissance. Les résultats dépendront de la vitesse de renouvellement cellulaire du tissu et des capacités de réparation de l'ADN. Des effets précoces généralement aigus et des effets tardifs le plus souvent chroniques peuvent être distingués.

Les effets précoces sont ceux qui surviennent pendant le traitement ou pendant une courte période après l'arrêt de celui-ci, généralement dans les 6 mois suivants. Ils sont dus à la mort cellulaire différée des tissus à la suite de l'irradiation. Ils intéressent surtout ceux ayant un renouvellement cellulaire rapide comme les épithéliums.

Les effets tardifs sont ceux qui surviennent quelques mois ou quelques années après le traitement, généralement plus de 6 mois après la fin de la période thérapeutique. Ils sont dus à un défaut de vascularisation des tissus. D'après Marx et Johnson (1987) un tissu irradié subit la loi des 3H : hypo-cellularité, hypo-vascularisation et hypoxie. Celui-ci se nécrose et est remplacé par un tissu cicatriciel non fonctionnel entraînant une sclérose post-radique. Cette sclérose est l'effet secondaire qui constitue la principale limite à l'utilisation de la radiothérapie. Celle-ci touche principalement les organes à renouvellement cellulaire lent comme les muscles et les tissus sous-cutanés.

Exceptionnellement, l'apparition de tumeurs post-radiques dues aux radiations ionisantes sur les organes voisins de la tumeur peut être observée.

Les effets secondaires de la chimiothérapie sont soit directement dû à la toxicité des agents médicamenteux sur les cellules ou indirectement aux altérations causées au niveau de la moelle et du système immunitaire de l'individu.

Il est estimé que 40 à 75 % des patients sous chimiothérapie présentent des effets secondaires buccaux. Néanmoins, la majorité de ces effets indésirables seront réversibles à l'arrêt du traitement contrairement à ceux causés par la radiothérapie. Ce sont le plus souvent des lésions aiguës et douloureuses, plus rarement des lésions tardives. Elles apparaissent entre le 5ème et le 12ème jour de chimiothérapie en moyenne.

Les complications buccales de la chimiothérapie touchent davantage le sujet jeune que le sujet âgé, probablement à cause d'une vitesse de renouvellement de l'épithélium plus rapide.⁵

Les principaux médicaments responsables des complications buccales sont le 5 Fluoro-uracile, le méthotrexate, les agents alkylants, les vinca-alcaloïdes et les taxanes, la doxorubicine et l'épirubicine.

2.1 Les mucites

2.1.1 Définition

La mucite est une inflammation douloureuse des muqueuses causée par les thérapeutiques anti-cancéreuses et se manifestant sous forme d'atrophie, de gonflement, d'érythème et d'ulcérations.⁶

Bien que la recherche se concentre essentiellement sur les mucites orales, la muqueuse du tube digestif peut également être atteinte, il est alors question de mucite gastro-intestinale. Il s'agit d'un des effets secondaires les plus courants de la chimiothérapie et de la radiothérapie.⁷

Cette pathologie a un impact majeur sur la qualité de vie du patient, causant douleurs, saignements, difficultés à s'alimenter et parfois difficultés de langage, mais aussi sur le traitement reçu. Il est fréquent que la dose de médicaments anti-tumoraux administrée doive être diminuée ou que le traitement médicamenteux doive être interrompu voire même arrêté en cas de mucite trop sévère, compromettant grandement le contrôle tumoral. De plus, cette inflammation peut agir comme un site privilégié au développement d'infections secondaires pouvant mettre en jeu, en cas de septicémie, le pronostic vital du patient.⁸

La compréhension de la physiopathologie et l'évaluation du degré de sévérité des mucites sont des facteurs essentiels pour la prévention et le traitement de cette pathologie.

2.1.2 Physiopathologie

La muqueuse buccale est particulièrement sensible à l'action des traitements anti-cancéreux car les cellules la composant ont une activité mitotique élevée (renouvellement en 5 à 10 jours en moyenne) les rendant très réceptives aux effets cytotoxiques des médicaments anti-cancéreux et aux radiations. Ainsi, le délai d'apparition des signes cliniques est d'environ deux semaines comme la régénération cellulaire.

⁵ Raber-Durlacher, Elad, et Barasch, « Oral mucositis ».

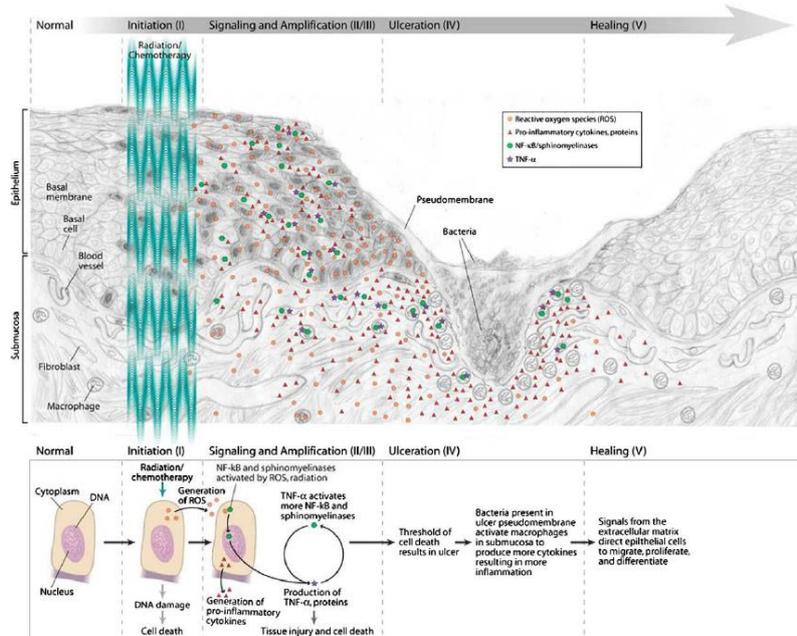
⁶ Raber-Durlacher et al., « Oral mucositis in patients treated with chemotherapy for solid tumors : a retrospective analysis of 150 cases ».

⁷ Sonis, « Mucositis as a biological process : a new hypothesis for the development of chemotherapy-induced stomatotoxicity ».

⁸ Sonis.

La mucite est la conséquence d'une série d'événements biologiques complexes et non pas seulement le résultat d'une destruction indifférenciée des cellules souches basales en division. Bien que la progression du processus soit complexe et non cloisonnée, Sonis et d'autres chercheurs ont développé un modèle biologique toujours d'actualité se composant de 5 phases permettant de mieux aborder la complexité des mucites.⁹

Figure 3 : Les 5 phases du processus pathobiologique de la mucite



Source : Sonis, « Mucositis : the impact, biology and therapeutic opportunities of oral mucositis », 2009

2.1.2.1 Initialisation

Les radiations et les agents cytotoxiques provoquent deux modifications dans les cellules basales épithéliales. Tout d'abord, ils créent des ruptures au sein des brins d'ADN entraînant la mort de la cellule mais ils sont aussi responsables par la suite de la production de dérivés actifs de l'oxygène appelés radicaux libres. Ces éléments ont une action directe causant des dommages aux cellules, aux tissus et aux vaisseaux et indirecte par l'activation de facteurs de transcription.

2.1.2.2 Potentialisation et production de médiateurs actifs

La rupture des brins d'ADN entraîne l'apoptose cellulaire tandis que les radicaux libres déclenchent l'activation de la sphingomyélinase et de la céramide synthase.

La voie NF-κB est activée directement par la chimiothérapie et par la radiothérapie et indirectement par les radicaux libres. NF-κB dirige l'expression de plus de 200 gènes dont plusieurs sont associés à la production de molécules participant à la pathogenèse des mucites telles que les cytokines pro-

⁹ Sonis, « Mucositis : the impact, biology and therapeutic opportunities of oral mucositis ».

inflammatoires (IL-6, IL1 β , TNF α), les modulateurs des cytokines, les répondeurs au stress (COX2 responsable de l'angiogenèse) et les molécules d'adhésion cellulaire.¹⁰

La lyse de la fibronectine par pénétration des agents cytotoxiques dans le tissu conjonctif stimule les macrophages et entraîne la production de métalloprotéinases détruisant la matrice. En induisant des dommages cellulaires, TNF α est à nouveau activé.¹¹

2.1.2.3 Signal et amplification

Des rétrocontrôles positifs sont initiés par la production de cytokines tels que le TNF α et activent les voies de la céramide ainsi que la production de TNF α , d'IL1 β et d'IL6.¹²

Le processus s'accélère et s'amplifie conduisant à l'ulcération du tissu.

2.1.2.4 Ulcération

Les ulcérations provoquées sont profondes et rapidement colonisées par les bactéries présentes dans la cavité buccale. Les produits de la paroi cellulaire de ces bactéries pénètrent dans la zone sous muqueuse riche en macrophages et les stimulent pour produire encore plus de cytokines pro-inflammatoires. Celles-ci sont responsables des douleurs rapportées par les patients.

Chez les patients immunodéprimés, ces bactéries peuvent envahir les vaisseaux sous muqueux et être responsables de bactériémies et de septicémies.¹³

2.1.2.5 Cicatrisation

La cicatrisation est spontanée, elle provient de la matrice extra-cellulaire d'où prolifèrent, migrent et se différencient des cellules épithéliales. Bien que la cicatrisation donne à la muqueuse une apparence à nouveau normale, les tissus ont été significativement altérés et une néo-vascularisation persiste rendant la muqueuse plus sensible aux agressions cytotoxiques et donc plus susceptible de développer à nouveau une mucite.¹⁴

2.1.3 Etiologie

La mucite peut être chimio ou radio-induite. Suivant son étiologie, la sévérité et le délai d'apparition de la maladie vont varier.

¹⁰ Sonis.

¹¹ Sonis.

¹² Sonis.

¹³ Sonis.

¹⁴ Sonis.

Les mucites induites par les chimiothérapies apparaissent en moyenne au bout de 5 à 8 jours de traitement sous forme d'érythèmes se transformant en œdèmes puis en ulcérations. Une phase de blanchiment de la muqueuse est souvent observée avant la phase érythémateuse due à une diminution de la desquamation cellulaire des couches les plus superficielles. Elles sont plus agressives que celles induites par la radiothérapie car le traitement est délivré à haute dose sur une période plus courte. A l'issue de la chimiothérapie, les lésions mettent 7 à 10 jours en moyenne à cicatriser complètement. Celles-ci sont localisées préférentiellement au niveau de la muqueuse non-kératinisée : muqueuse buccale et labiale, ventre et bords de la langue, palais mou et plancher lingual. Les mucites induites par la radiothérapie sont moins aiguës que celles provoquées par la chimiothérapie. Elles subissent un effet dose-dépendant. Les premiers symptômes surviennent autour de 20 Gy avec un érythème. Les manifestations les plus sévères apparaissent à 30 Gy et sont accompagnées fréquemment d'une xérostomie et d'une dysgueusie. La mucite guérit en moyenne en 2 à 6 semaines à l'issue de la radiothérapie mais peut dans certains cas durer des mois avec un œdème persistant pouvant favoriser l'apparition d'ulcérations secondaires par simple contact dentaire, faisant parfois même suspecter une récurrence tumorale.¹⁵

2.1.4 Prévalence et facteurs de risque

La prévalence des mucites varie grandement en fonction du protocole thérapeutique appliqué. Dans le cas des chimio-radiothérapies préalables à la greffe de moelle osseuse, celle-ci peut atteindre 100 %. Dans le cadre des traitements des tumeurs solides, bien que probablement largement sous rapportée dans la littérature, celle-ci est moindre, autour de 30 %.¹⁶

Certains facteurs de risque ont été mis en évidence, ceux liés aux traitements et ceux liés au patient. La nature des traitements et leur dose conditionnent le risque de mucite, de même que le territoire d'irradiation, la dose par séance et la dose totale. Les médicaments influençant la synthèse de l'ADN comme les antimétabolites tels que le 5FU et le méthotrexate ainsi que les analogues des purines seraient associés à une incidence de mucite allant de 40 à 60 %.¹⁷

Parmi les risques liés au patient on peut citer :

- L'âge : les patients jeunes développent plus de mucites mais en guérissent plus rapidement
- Le sexe : les femmes seraient plus touchées

¹⁵ Raber-Durlacher, Elad, et Barasch, « Oral mucositis ».

¹⁶ Raber-Durlacher et al., « Oral mucositis in patients treated with chemotherapy for solid tumors : a retrospective analysis of 150 cases ».

¹⁷ Chaveli-López et Bagán-Sebastián, « Treatment of oral mucositis due to chemotherapy ».

- L'IMC : un faible poids serait un facteur de risque
- Le diabète de type II
- La maladie d'Addison car le niveau de cytokines pro inflammatoires est initialement élevé
- Le psoriasis : facteur protecteur grâce à une prolifération épithéliale augmentée
- Le tabac
- L'hyposialie
- Les facteurs génétiques : gènes associés au métabolisme de la chimiothérapie (déficience enzymatique, rare) ou plutôt gènes associés à la pathogénicité de la mucite orale (polymorphisme TNFa)
- La nature de la tumeur en elle-même et ses effets sur les tissus environnants
- Les patients porteurs de prothèse métalliques présentent un risque accru de développer des mucites au niveau de la langue et des muqueuses avoisinant ces restaurations
- L'irritation mécanique comme une prothèse mal adaptée, des restaurations iatrogènes

2.1.5 Diagnostic et méthodes d'évaluation

Le diagnostic de la mucite est principalement axé sur les manifestations cliniques de la maladie. L'administration d'un traitement cytotoxique doit être trouvée dans l'historique médical du patient. L'apparence, la position et le développement des lésions doivent être notés lors de l'examen oral. Plusieurs classifications permettent d'apprécier la sévérité des mucites. Parmi les plus utilisées par les professionnels de santé, la classification du National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria (NCI-CTC) examine les symptômes du patient, la capacité à s'alimenter et le besoin de traitement tandis que celle de l'Organisation Mondiale de la santé (OMS) combine les caractéristiques cliniques de la mucite avec la capacité du patient à s'alimenter.¹⁸

Son évaluation est donc essentiellement basée sur des signes et des symptômes oraux ainsi que des perturbations fonctionnelles. Cependant dans certains cas, il est possible de réaliser des prélèvements biologiques afin d'obtenir un diagnostic différentiel avec des infections virales, fongiques ou bactériennes.

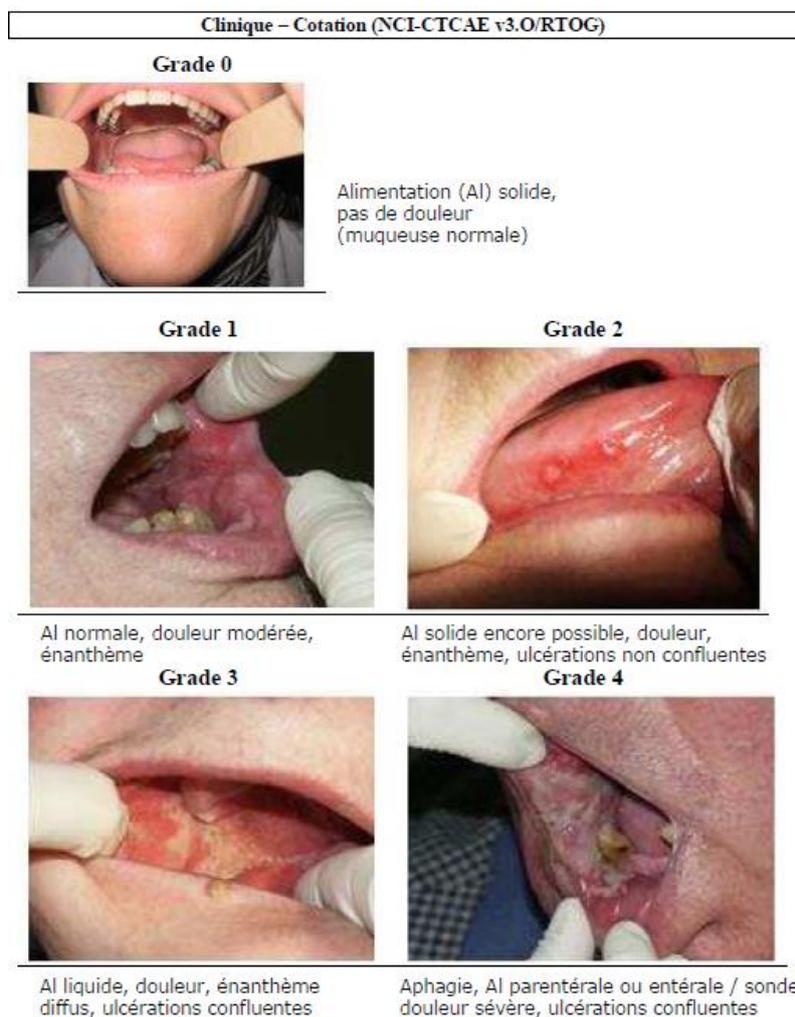
Classification NCI-CTC :

- Grade 0 : absence de réaction muqueuse.
- Grade 1 : érythème rouge, œdème, douleurs minimales.

¹⁸ Caillot et Denis, « Radio-induced oral and pharyngeal mucositis : management updates ».

- Grade 2: muqueuse inflammatoire, ulcérations non confluentes recouvertes par un enduit pseudo-membraneux jaunâtre. Diamètre inférieur à 1.5cm des ulcérations. L'alimentation solide est encore possible. Les douleurs sont modérées.
- Grade 3 : ulcérations pseudo-membraneuses de plus de 1.5 cm de diamètre, ulcérations confluentes, alimentation uniquement possible sous la forme liquide, douleurs très importantes.
- Grade 4 : ulcérations profondes avec des zones hémorragiques et nécrotiques. L'alimentation est uniquement possible par sonde. Les douleurs sont intenses et nécessiteront parfois un arrêt transitoire du traitement anti-cancéreux.

Figure 4 : Classification des degrés de sévérité des mucites selon la NCI-CTCAE



Source : Sevin, « Traitements oraux : où en est-on ? », 2015

2.1.6 Autres ulcérations

D'autres lésions ulcéraives peuvent se développer dans la bouche d'un patient sous traitement anti-cancéreux. Les infections fongiques et virales sont les plus courantes mais il est également possible de

rencontrer des lésions de type lichen, desquamantes et ulcératives, dans le cadre d'une réaction aiguë de greffon contre l'hôte (GvHD) en prévision d'une greffe de moelle osseuse.¹⁹

Chez les patients immunodéprimés, des ulcères neutropéniques peuvent aussi se développer, les tests microbiologiques sont alors négatifs.²⁰

2.2 Infections

2.2.1 Fongiques

Certains organismes fongiques et en particulier le *Candida Albicans* peuvent faire partie de la flore commensale de la cavité buccale humaine. Dans des conditions normales, ces organismes coexistent avec les autres microorganismes oraux et ne sont pas la cause d'infections.²¹

La candidose, infection de la muqueuse buccale par des levures de la famille *Candida*, est donc une maladie opportuniste. Sa prévalence augmente nettement chez les patients traités par radiothérapie et/ou par chimiothérapie.

2.2.1.1 Physiopathologie

Le développement d'une candidose est le résultat de la modification du rapport entre les facteurs de virulence de la levure et les défenses de l'hôte.

Il est hautement probable que la prolifération puis le développement du *Candida* soit dû à la fois à des facteurs liés au cancer en lui-même et aux effets secondaires des traitements anti-cancéreux. Les agents cytotoxiques délivrés lors de la chimiothérapie, les rayons irradiants ainsi que la maladie maligne induisent des changements au sein de la muqueuse buccale et de la moelle osseuse. Au niveau de la moelle, il y a une baisse des neutrophiles (neutropénie) et une diminution de la fonction monocyte-lymphocyte tandis qu'au niveau de la muqueuse il y a une atrophie épithéliale qui entraîne mucites et ulcérations, rendant le tissu plus propice à l'adhérence et donc à la prolifération des levures.²²

De plus, le flux salivaire est fortement réduit lors des traitements par chimio et radiothérapie or la salive joue un rôle essentiel dans l'élimination des levures durant la déglutition. Une modification du pH peut aussi jouer un rôle sur l'hyper-expression des facteurs de virulence des levures, ceux-ci appréciant les milieux acides.²³

¹⁹ Raber-Durlacher, Elad, et Barasch, « Oral mucositis ».

²⁰ Raber-Durlacher, Elad, et Barasch.

²¹ Bensadoun et al., « Oropharyngeal candidiasis in head and neck cancer patients treated with radiation : update 2011 ».

²² Soysa, Samaranayake, et Ellepola, « Cytotoxic drugs, radiotherapy and oral candidiasis ».

²³ Soysa, Samaranayake, et Ellepola.

Enfin, l'administration d'antibiotiques entraîne une réduction de la flore bactérienne commensale et permet donc une augmentation importante de la quantité de *Candida*.

Bien que les candidoses se développent chez des patients aux défenses altérées, elles nécessitent aussi l'existence de facteurs de virulence chez les levures pour passer du stade de colonisation à celui d'infection.²⁴

Le mécanisme pathogénique dépend donc à la fois de l'hôte mais aussi de la capacité des levures commensales de la muqueuse orale à être des pathogènes potentiels prêts à envahir la cavité buccale quand les conditions se modifient en leur faveur.

2.2.1.2 Epidémiologie

Dans leur Systematic Review de 2010, Lalla et al. ont confirmé la probabilité accrue de développer une candidose chez les patients recevant des traitements anti-cancéreux. La prévalence d'infection orale candidosique est similaire que ce soit au cours d'une radiothérapie tête et cou que d'une chimiothérapie. Ce taux se situe aux alentours de 37 %.²⁵

2.2.1.3 Signes cliniques

Trois formes cliniques principales sont observables²⁶ :

➤ *La forme pseudo-membraneuse ou muguet*

Elle se caractérise par des lésions blanc-jaunâtres qui peuvent confluer ou être en placard. Après grattage, la muqueuse sous-jacente est érythémateuse. Ce type de lésions peut se développer sur la langue, la muqueuse buccale, le palais mou et dur ainsi que le tissu pharyngien.

Elle est souvent accompagnée de sensations de brûlure, une dysgueusie à l'alimentation et un goût métallique.

Figure 5 : Forme pseudomembraneuse



Source : Bensadoun et al., « Oropharyngeal candidiasis in head and neck cancer patients treated with radiation : update 2011 », 2011

²⁴ Soysa, Samaranayake, et Ellepola.

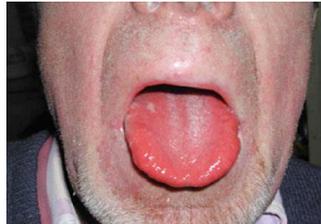
²⁵ Lalla et al., « A systematic review of oral fungal infections in patients receiving cancer therapy ».

²⁶ Bensadoun et al., « Oropharyngeal candidiasis in head and neck cancer patients treated with radiation : update 2011 ».

➤ *La forme érythémateuse*

Elle se caractérise par la présence d'un érythème diffus affectant la muqueuse orale. La muqueuse apparaît rouge, sèche et luisante. Quand la langue est impliquée, une lésion est souvent située en miroir au palais et une disparition des papilles est fréquemment observée. Elle est souvent associée à une sensation de brûlure, un inconfort et un changement du goût.

Figure 6 : Forme érythémateuse



Source : Bensadoun et al., « Oropharyngeal candidiasis in head and neck cancer patients treated with radiation : update 2011 », 2011

➤ *Chéilite angulaire ou perlèche*

Les commissures labiales sont impliquées et peuvent être érythémateuses ou kératosiques pouvant aller jusqu'à former une fissure.

L'ouverture complète de la cavité buccale peut devenir très douloureuse.

Figure 7 : Chéilite angulaire associée à une candidose orale



Source : Bensadoun et al., « Oropharyngeal candidiasis in head and neck cancer patients treated with radiation : update 2011 », 2011

➤ *Forme hyperplasique*

Celle-ci est moins fréquente. Elle se présente sous forme de lésions chroniques légèrement épaissies de type maculaires, blanchâtres, translucides ou en plaques denses de grande taille, rugueuses ou dures. Ces plaques ne se détachent pas contrairement à la forme pseudomembraneuse.

Les symptômes de la candidose ont donc un fort impact sur la qualité de vie des patients et peuvent jouer sur l'apport nutritionnel du malade.

Les patients immunodéprimés sont à plus haut risque de contracter une candidose et celle-ci peut plus facilement migrer dans les régions oropharyngées puis dans la circulation systémique. La dissémination systémique est également possible à travers les lésions orales causées par les mucites.

Cette dissémination pouvant être fatale, il est essentiel de diagnostiquer dès les premiers stades l'apparition d'une candidose chez un patient cancéreux.

2.2.1.4 Moyens diagnostics

Le diagnostic de candidose est posé principalement en tenant compte des caractéristiques cliniques observables.

Le diagnostic différentiel peut cependant être compliqué au cours de la thérapie en présence de mucite. Or c'est durant cette période que la candidose est associée à un risque augmenté en corrélation avec l'augmentation du risque d'infection locale et systémique.

En outre, en cas d'échec à la suite de l'administration d'un traitement antifongique, il peut être nécessaire de réaliser un prélèvement biologique pour développer une culture qui sera étudiée sous microscope pour déterminer la souche de *Candida* en présence.²⁷ En effet, bien que *Candida albicans* soit l'espèce la plus représentée, d'autres espèces et notamment *Candida tropicalis*, *glabrata* et *krusei* peuvent être détectées. Il a été rapporté que *Candida tropicalis* a une capacité accrue à disséminer dans la circulation sanguine, il est donc important de cibler rapidement la thérapeutique adaptée.²⁸

2.2.2 Bactériennes

2.2.2.1 Etiologie

Durant la chimiothérapie et la radiothérapie, les patients présentent un risque majoré d'infections. D'une part en raison de la fragilité accrue de la barrière muqueuse devenant porte d'entrée pour les bactéries. D'autre part en raison de la neutropénie causée par la chimiothérapie antitumorale, de l'infiltration de la moelle osseuse par des cellules malignes ainsi que du déficit de la fonction des lymphocytes B et T responsables respectivement de la synthèse d'immunoglobulines et de l'immunité cellulaire.²⁹

Ces infections peuvent être de novo ou être le résultat de l'exacerbation d'une lésion chronique. Il est à noter que les réponses inflammatoires sont souvent modifiées pendant la phase myélosuppressive : les signes habituels comme l'érythème et la tuméfaction peuvent être altérés ; leur absence n'est donc pas suffisante pour exclure une infection.

Parmi les bactéries responsables d'infections orales, on retrouve des bactéries Gram négatif telles que *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* et Gram positif de type cocci comme *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* ou *Streptococcus pyogenes*. Dans une étude de 1983 sur 1000 patients atteints de leucémies aigues, il a été démontré que 30 % des patients avaient développé une

²⁷ Bensadoun et al.

²⁸ Lalla et al., « A systematic review of oral fungal infections in patients receiving cancer therapy ».

²⁹ Panghal et al., « Incidence and risk factors for infection in oral cancer patients undergoing different treatments protocols ».

infection dont 25 % à Gram négatif et 10 % à Gram positif.³⁰ Dans une autre étude, un taux de 9,7 % d'infections buccales dans le cadre de différents types de cancers est retrouvé.

2.2.2.2 Manifestations

Les infections bactériennes peuvent se manifester sous diverses formes, parmi lesquelles :

- Des ulcérations nécrosantes ou non de la muqueuse
- Des gingivites bactériennes ulcéro-nécrotiques neutropéniques
- Des abcès dentaires
- Des cellulites d'origine apicale ou provoquées par des accidents d'évolution
- Des infections parodontales
- Des ostéites

Dans le cadre des infections à cocci, Dreizen et al., dans un article de 1983, soulignent la relation entre l'apparence des lésions muqueuses et le degré de neutropénie du patient. Plus celle-ci est sévère, plus la lésion sera verruqueuse et sèche, moins celle-ci est importante, plus la lésion apparaîtra purulente.³¹

2.2.3 Virales

La principale infection virale trouvée chez les patients sous chimiothérapie et sous radiothérapie est l'infection au Herpès Virus Simplex (HSV). Des infections au virus de la varicelle-zona (VZV) et au virus Epstein-Barr (EBV) se manifestent également ponctuellement. Dans la plupart des cas, celles-ci sont le résultat d'une réactivation d'un virus latent, sauf dans le cas de EBV où il peut s'agir de l'action d'un virus récemment acquis.

2.2.3.1 Infection à l'Herpès Simplex Virus (HSV)

L'administration systématique d'un traitement prophylactique anti-herpétique mis en place chez les patients sur le point de subir une greffe de moelle osseuse, a fortement fait régresser l'expression du virus. Chez les patients sous chimiothérapie ou sous chimio-radiothérapie, le traitement entraîne fréquemment des ulcérations qui sont susceptibles de s'infecter et de devenir des points d'entrée pour le virus de l'herpès en particulier lors des phases d'intense immunosuppression.

Il existe 2 souches de ce virus, chacune infectant les surfaces muqueuses du corps avec une localisation préférentiellement buccale pour HSV-1 et génitale pour HSV-2. Cela s'explique par l'affinité accrue du virus à résider dans le ganglion trigéminal d'une part et le ganglion lombo-sacral d'autre part. Plusieurs études indiquent que le virus reste latent et n'exprime aucun symptôme chez 80 % des patients.

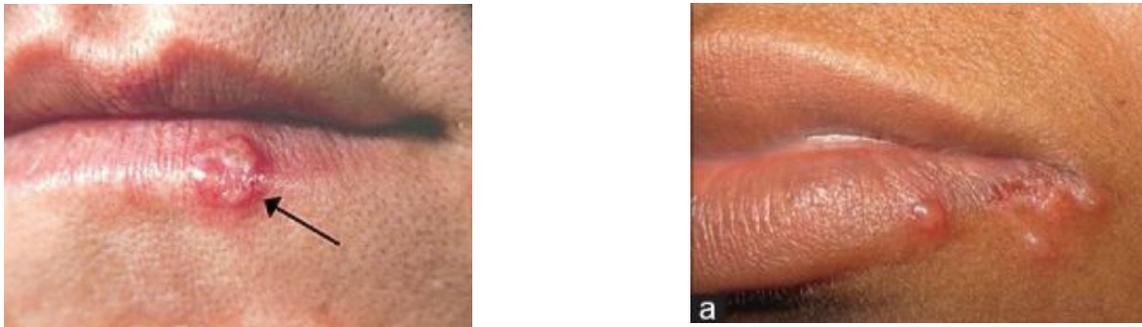
³⁰ Dreizen, Bodey, et Valdivieso, « Chemotherapy-associated oral infections in adults with solid tumors ».

³¹ Dreizen, Bodey, et Valdivieso.

Le virus peut être réactivé par de nombreux stimuli tels que la fièvre, un traumatisme, le stress émotionnel ou l'immunosuppression causée par la chimiothérapie. La conséquence chez le patient immunodéprimé est la réactivation et la réplication du virus en dehors des ganglions nerveux. Plusieurs études indiquent un taux allant de 40 à 70 % d'infections au HSV dans les mucoites.³² Cette infection chez le patient sous chimiothérapie est souvent atypique et peut se présenter sous forme d'ulcérations douloureuses plus semblables aux symptômes d'une primo-infection. Les lésions sont en forme de cratère, avec des bords blanchâtres bien définis et sont localisées principalement sur le palais et les gencives. Celles-ci deviennent rapidement muco-cutanées et guérissent lentement.

Le taux de récurrence herpétique est probablement sous-évalué, en effet, l'infection est souvent asymptomatique mais néanmoins capable d'être transmise.³³

Figure 8 : Herpès labial



Source : Iacovou, « Diagnosis and treatment of HIV-associated manifestations in otolaryngology », 2012

Le diagnostic est essentiellement réalisé sur la base de signes cliniques à savoir la présence de vésicules faisant rapidement place à des lésions érosives pouvant confluer et formant alors une plaque érosive. Il peut néanmoins être recommandé dans certains cas de réaliser un prélèvement et une mise en culture pour confirmer le diagnostic et éviter la transmission de la maladie.

2.2.3.2 Infection produite par le Virus Epstein-Barr (EBV)

Dans le cadre des patients sous chimiothérapie pour des leucémies myéloïdes aiguës, des lymphomes et des myélomes multiples, certains cas de leucoplasie orale chevelue dues au virus Epstein-Barr ont été rapportés.

L'infection se caractérise par des lésions bilatérales allongées et élevées sur les bords latéraux de la langue. Ces lésions ne partent pas au grattage et ne sont la cause d'aucun symptôme douloureux.

³² Chen et al., « The impact of oral herpes simplex virus infection and candidiasis on chemotherapy-induced oral mucositis among patients with hematological malignancies ».

³³ Knaup, Schünemann, et Wolff, « Subclinical reactivation of herpes simplex virus type 1 in the oral cavity ».

Figure 9 : Leucoplasie orale chevelue



Source : Mosel et al., « Oral complications in the treatment of cancer patients », 2011

2.2.3.3 Infection produite par le virus de la varicelle-zone (VZV)

Le virus de la varicelle-zona peut aussi se réactiver chez le patient sous chimiothérapie. Contrairement aux lésions provoquées par l'herpès, celles du VZV se manifestent plusieurs semaines après l'interruption de la chimiothérapie. Les symptômes prodromiques sont non spécifiques avec une légère douleur ou des paresthésies puis sont suivis d'une éruption vésiculaire le long du nerf trigéminal dans la région maxillo-faciale. La douleur est alors importante, avec une sensation de brûlure intense. Les vésicules sont toujours unilatérales dans le cas du zona, ne dépassant pas la ligne médiane.

Figure 10 : Zona palatin



Source : Mortazavi et al., « Diagnostic features of common oral ulcerative lesions : an updated decision tree », 2016

2.3 Troubles de la coagulation

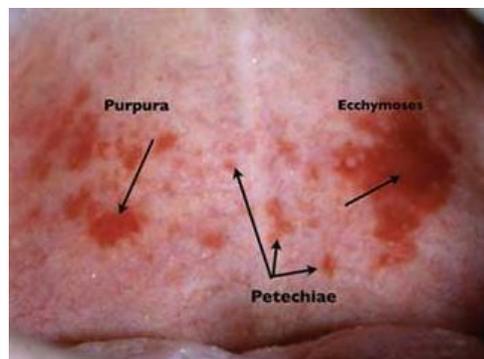
Les troubles de la coagulation sont secondaires à la chimiothérapie myélo-suppressive et à la toxicité hépatique de certains agents de chimiothérapie conventionnelle. La synthèse de différents facteurs de coagulation est altérée et une thrombopénie peut être notée. Dans ce cas, le risque est considéré comme particulièrement important quand le nombre de plaquette descend en dessous de 50.000 plaquettes par mm^3 mais également lorsque les thrombocytes présents sont trop jeunes. Dans le cas de lésions hépatiques, le patient n'absorbe plus correctement les vitamines liposolubles et notamment la vitamine K dont dépend le complexe prothrombine.

La muqueuse orale devient plus susceptible aux hémorragies provoquées par des actes du quotidien comme l'alimentation ou le brossage des dents. Les hémorragies peuvent être muqueuses ou sous-muqueuses.³⁴

Les principaux symptômes de ce syndrome hémorragique sont :

- Les gingivorragies
- Les stomatorragies
- Le purpura : lésion hémorragique des muqueuses, de couleur rouge à pourpre, ne s'effaçant pas à la vitropression, due à une extravasation de sang dans le derme.
- Les pétéchie : lésions hémorragiques semblables au purpura mais de plus petite taille.
- Les ecchymoses

Figure 11 : Purpura, pétéchie et ecchymose palatines



Source : DeLong et Burkhart, « General and oral pathology for the dental hygienist », 2008

Certaines hémorragies ont également été observées avec des traitements anti-angiogéniques. Ces derniers entraînent également un retard de cicatrisation.

2.4 Altérations salivaires

La salive joue un rôle important dans le maintien de la santé orale. Toute altération de la quantité ou de la qualité de la salive a donc un effet négatif sur la santé des muqueuses buccales.

La salive est produite essentiellement par trois paires de glandes, la parotide, la submandibulaire et la sublinguale, assurant 90 % de la salive totale, auxquelles s'adjoignent les glandes accessoires assurant les 10 % restants. Dans des conditions de repos, deux tiers de la production salivaire est assurée par les glandes submandibulaires composées de cellules acineuses et séreuses et produisant un fluide

³⁴ Kuffer, *La muqueuse buccale : de la clinique au traitement*.

riche en mucines. Dans des conditions de stimulation, les glandes parotides produisent avec leurs cellules séreuses 50 % de la salive sous forme d'un fluide aqueux et riche en protéines.³⁵

La sensation de bouche sèche a lieu lorsque la quantité de salive produite est réduite de 40 à 50 %. Le débit salivaire normal au repos est compris entre 0,1 et 1 mL/min et en cas de stimulation entre 0.5 et 3.5mL/min. L'hypo-salivation est caractérisée par un débit au repos chutant en dessous de 0.1 mL/min et en dessous de 0.5mL/min en cas de stimulation.³⁶

L'hypo-fonction définitive des glandes salivaires et la xérostomie qui en découle sont causées principalement par la radiothérapie visant la tête et le cou mais d'autres traitement anticancéreux comme la chimiothérapie ou l'immunothérapie entraînent aussi une diminution de la sécrétion salivaire, cette diminution est cependant temporaire dans ces circonstances.³⁷

2.4.1 Etiologie

2.4.1.1 Radiothérapie

Les glandes salivaires et en particulier la glande parotide, parce qu'elle est composée essentiellement de cellules acineuses, sont extrêmement radiosensibles. Le mécanisme exact de l'hyposialie n'est pas connu mais il est supposé qu'il est dû à l'effet de l'ionisation : la formation de radicaux libres inactiverait les récepteurs membranaires responsables de la libération salivaire présents sur les cellules acineuses des glandes salivaires.³⁸

En outre, les dommages causés par les radiations pourraient être responsables de changements dans la structure des vaisseaux sanguins ou dans la conduction nerveuse.

Le flux salivaire diminue progressivement au fur et à mesure des séances de radiothérapie, pouvant même atteindre le stade d'asialie (absence de sécrétion salivaire). Cette diminution est confirmée histologiquement par une inflammation initiale aiguë du parenchyme et des tissus conjonctifs de la glande, puis par une perte progressive des acini sécrétoires, une fibrose et une atrophie.

L'intensité de l'hyposialie est dépendante de la dose de rayons délivrée mais aussi du volume glandulaire irradié.

- Dose d'irradiation

Plusieurs études ont été réalisées pour déterminer le seuil de tolérance des glandes aux radiations. L'hyposialie est considérée comme transitoire tant que la dose cumulée ne dépasse

³⁵ Tschoppe et al., « Etiologic factors of hyposalivation and consequences for oral health ».

³⁶ Jensen et al., « A systematic review of salivary gland hypofunction and xerostomia induced by cancer therapies : prevalence, severity and impact on quality of life ».

³⁷ Jensen et al.

³⁸ Tschoppe et al., « Etiologic factors of hyposalivation and consequences for oral health ».

pas les 25 Gy. Au-delà, la fonction salivaire ne sera jamais pleinement récupérée et à partir de 40 Gy elle ne le sera plus du tout.³⁹

- Volume glandulaire irradié

L'importance du volume glandulaire irradié est encore plus déterminant dans la sévérité des répercussions. Plus la glande parotide entre dans le champ d'irradiation, plus le nombre de cellules acineuses subissant les conséquences des rayons est élevé, ce qui explique l'hyposialie très importante à l'issue du traitement par radiothérapie d'un cancer des voies aérodigestives supérieures. En effet, la glande se situe dans le champ direct de ces tumeurs mais de manière très superficielle à elles, les rayons ionisants doivent donc fatalement passer à travers elle pour atteindre la tumeur.⁴⁰

Il a été montré que l'intensité de l'hyposialie ou de la xérostomie dépend également de l'existence d'un déficit salivaire avant le traitement (âge du patient, état de santé, prise de médicaments sialoprives, tabac, diabète, syndrome de Gougerot-Sjögren).⁴¹

Les effets de la radiothérapie ne sont pas uniquement quantitatifs. La salive est composée d'électrolytes, de protéines, de glycoprotéines et de lipides. Au cours du traitement la composition de la salive est modifiée entraînant de ce fait une altération de la qualité salivaire.⁴²

Les modifications suivantes peuvent alors être subies :

- Une augmentation de la viscosité
- Une perte d'une partie de sa capacité de pouvoir tampon due à la diminution de la concentration molaire en bicarbonates et en phosphates
- Une acidification du pH par augmentation de la concentration molaire en protons
- Une flore microbienne bien plus acidogène avec des taux élevés à l'issue de la radiothérapie de bactéries cariogènes comme *Lactobacillus* et *Streptococcus mutans*

2.4.1.2 Chimiothérapie

La chimiothérapie utilise des molécules à visée cytotoxique ayant une influence dégénérative sur les acinis et les canaux excréteurs des glandes salivaires. Elle modifie la quantité d'immunoglobulines, de peroxydase, d'amylase et d'autres protéines. La diminution de la production d'immunoglobulines IgG

³⁹ Tschoppe et al.

⁴⁰ Makkonen et Nordman, « Estimation of long-term salivary gland damage induced by radiotherapy ».

⁴¹ Tschoppe et al., « Etiologic factors of hyposalivation and consequences for oral health ».

⁴² Tiwana et al., « Whole saliva physico-biochemical changes and quality of life in head and neck cancer patients following conventional radiation therapy : a prospective longitudinal study ».

et IgA, responsables de la protection de la muqueuse contre les infections et les traumatismes, peut expliquer en partie le développement de mucites chez le patient sous chimiothérapie.⁴³

La chimiothérapie peut également être à l'origine d'une xérostomie par diminution du flux salivaire mais celle-ci reste transitoire contrairement à celle causée par la radiothérapie.

2.4.2 Signes cliniques et moyens diagnostics

L'hyposialie peut être mise en évidence cliniquement par⁴⁴ :

- L'apparition, dès les premières séances, d'un œdème des glandes salivaires situées dans le champ d'irradiation
- Une salive rare, épaisse mousseuse et visqueuse
- Des muqueuses reluisantes et collantes au miroir dentaire en raison de la perte de la composante séreuse

Figure 12 : Xérostomie due à la radiothérapie



Source : Jawad, Hodson, et Nixon, « A review of dental treatment of head and neck cancer patients, before, during and after radiotherapy. Part 2 », 2015

Plusieurs examens peuvent être réalisés pour mettre en évidence une xérostomie notamment le test du sucre (un morceau de sucre n°4 est placé sous la langue et doit fondre entièrement en 3 minutes), le test du pH à l'aide d'une bandelette, la mesure de la sécrétion salivaire (sialométrie) ou encore la sialographie parotidienne voire la scintigraphie des glandes salivaires.

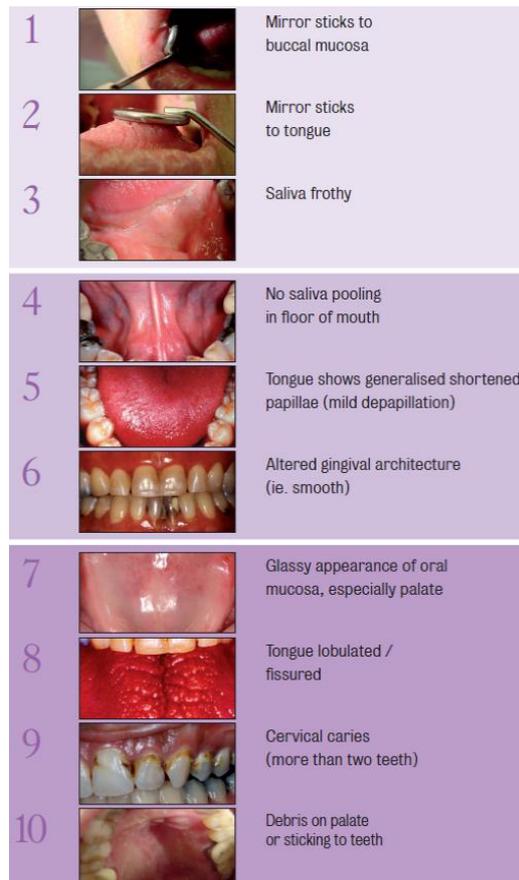
Néanmoins, dans un contexte de post chimiothérapie ou radiothérapie, le diagnostic de xérostomie est essentiellement clinique.

L'échelle de Challacombe permet de définir et de quantifier visuellement la sécheresse buccale du patient et de suivre son avancée dans le temps.

⁴³ Tschoppe et al., « Etiologic factors of hyposalivation and consequences for oral health ».

⁴⁴ Vissink et al., « Oral sequelae of head and neck radiotherapy ».

Figure 13 : Echelle de Challacombe



Source : Challacombe, « The Challacombe scale of clinical oral dryness », 2011

2.4.3 Répercussions buccales

La modification de la qualité salivaire et la baisse de l'auto-nettoyage, la diminution des composants anti-microbiens et la réduction du pH ont des conséquences à la fois dentaires, parodontales, infectieuses et fonctionnelles.⁴⁵

Les conséquences les plus fréquentes sont :

- Une diminution du biofilm protecteur entraînant une stase alimentaire et donc des caries
- Des dépôts de tartre majorés, augmentant le risque de gingivopathies et de parodontopathies
- Une augmentation du risque de candidoses
- Une dysphagie, une dysgueusie ou des difficultés de mastication et d'élocution
- Une instabilité prothétique et un port de prothèses amovibles douloureux
- Une face dorsale linguale lisse et fissuraire si la xérostomie est importante
- Une langue villositaire plus ou moins noire causée par l'allongement des papilles filiformes qui facilite la colonisation secondaire par les bactéries Candida.

⁴⁵ Vissink et al.

Figure 14 : Langue noire accompagnant une bouche sèche après radiothérapie



Source : Association dentaire française, *Le chirurgien-dentiste face au cancer : du diagnostic précoce à la prise en charge du patient cancéreux*, 2008

2.5 Troubles du goût

L'altération du goût est un effet secondaire fréquent de la radiothérapie mais également de la chimiothérapie, certaines études estiment que 70 à 100 % des patients en sont atteints.⁴⁶

Parmi ces altérations il est possible de distinguer :

- La dysgueusie qui correspond à une modification de la perception du goût de certains aliments
- L'hypogueusie qui correspond à la limitation de perception d'une saveur pouvant se transformer en agueusie (perte totale de la sensation gustative)
- L'hypergueusie qui correspond à une sensibilité accrue à une saveur
- La phantoguesie qui correspond à la perception d'une saveur sans stimulus extérieur

Le goût est un sens contrôlé par des cellules épithéliales spécialisées, distribuées dans la cavité orale, l'oropharynx, le larynx et le haut de l'œsophage. Au niveau de la langue, les bourgeons du goût sont situés sur les papilles foliées et circumvallées, sous forme de récepteurs ayant une durée de vie de 10 jours environ.⁴⁷

Au cours de la radiothérapie, à partir de 20 Gy environ, soit après deux semaines de traitement, une altération des microvillis et de la surface extérieure des cellules gustatives est distinguée. Ces dégénérescences peuvent aller jusqu'à une atrophie des cellules neuro-épithéliales et un arrêt du renouvellement des bourgeons du goût par destruction des cellules basales sous-jacentes. Le stade maximal est généralement atteint à 40 Gy et ne s'aggrave plus au-delà.⁴⁸

Durant la chimiothérapie, certains patients rapportent un goût métallique dans la bouche. Plusieurs hypothèses existent pour expliquer cette perception. L'explication la plus communément admise est

⁴⁶ Epstein et Barasch, « Taste disorders in cancer patients : pathogenesis, and approach to assessment and management ».

⁴⁷ Epstein et Barasch.

⁴⁸ Porter, Fedele, et Habbab, « Taste dysfunction in head and neck malignancy ».

que cette perception soit d ue à la diffusion dans la cavité orale d'agents cytotoxiques contenant du métal comme le Platinium.⁴⁹

Ce trouble gustatif peut être exacerbé par l'hyposialie post-radique et l'acidité buccale.

Que cette altération du goût soit causée par la chimiothérapie ou par la radiothérapie, elle est en général transitoire, le retour à la normale se faisant habituellement dans les 2   3 mois après l'arrêt du traitement, même si elle peut mettre jusqu'à 6 mois voire des années selon certaines études à se résorber.⁵⁰

2.6 Atteintes dentaires

2.6.1 Effets de la radiothérapie

2.6.1.1 Effets directs

La radiothérapie pourrait avoir des effets directs sur la structure cristalline, la jonction amélo-dentinaire, la solubilité de l'émail face à une agression acide et la dureté de l'émail et de la dentine. Il y a peu de données disponibles sur ce point dans la littérature scientifique et l'importance des effets directs des rayonnements sur les tissus dentaires n'est pas encore définie avec certitude. Il semblerait surtout que ce soit la présence ou non des glandes salivaires dans le champ d'irradiation qui jouerait un rôle dans l'état dentaire post radiothérapie.

La dureté de la dentine et la composition du collagène pourraient être altérées ce qui expliquerait la fragilité augmentée de la jonction amélo-cémentaire.⁵¹

Une diminution de la vascularisation au sein de la pulpe a été observée ainsi qu'une altération des odontoblastes. Cela a pour conséquence l'apparition de calcifications intra-pulpaire ainsi qu'une incapacité à produire de la dentine secondaire. Ainsi les caries peuvent évoluer très rapidement vers la nécrose à cause de l'altération des mécanismes de défense pulpaire.

2.6.1.2 Effets indirects

La radiothérapie est responsable d'un type de caries particulier appelé caries post-radiques. Ces caries se distinguent par leur évolution rapide, 4 à 6 mois à l'issue du traitement, par leur localisation, souvent au collet, et par leur absence de symptomatologie même à des stades avancés.⁵² Les lésions carieuses

⁴⁹ Ijpm et al., « Metallic taste in cancer patients treated with chemotherapy ».

⁵⁰ Porter, Fedele, et Habbab, « Taste dysfunction in head and neck malignancy ».

⁵¹ Gonçalves et al., « Radiation therapy alters microhardness and microstructure of enamel and dentin of permanent human teeth ».

⁵² Thariat et al., « Teeth and irradiation in head and neck cancer ».

s'observent sur toutes les dents de la cavité buccale et pas seulement celles situées dans le champ de l'irradiation car elles ne sont pas dûes directement à la radiothérapie.⁵³

L'hyposalivation induite par les rayonnements diminue l'auto-nettoyage mécanique de la salive ce qui augmente la quantité de plaque sur les dents.

De plus, la modification de la composition salivaire, l'augmentation de son acidité et les changements dans le microbiote oral (développement de microorganismes hautement cariogènes) augmentent la susceptibilité de l'émail à la déminéralisation.

Les patients ayant subis une radiothérapie ont souvent plus de mal à avoir une hygiène bucco-dentaire efficace surtout s'ils ont développé une mucite. Leur alimentation est souvent plus molle ce qui augmente l'adhésion des aliments aux surfaces dentaires.

2.6.2 Signes cliniques

Figure 15 : Incisive maxillaire extraite avec signes typiques de carie post-radique



Source : Kielbassa et al., « Radiation-related damage to dentition », 2006

Les caries dentaires communes se développent à partir des sillons, des fossettes et des zones interproximales. A contrario, les caries post-radiques ont tendance à se développer à partir des zones cervicales (à la jonction amélo-dentinaire), des cuspides et des bords libres. Ces sites ont tous pour particularité d'être sensibles à la flexion (zone cervicale) ou aux forces occlusales (cuspides et bords libres) et habituellement résistants à la carie.

Dans le cas des caries post-radiques, la déminéralisation est aussi différente, elle débute généralement par une légère fracture de l'émail conduisant parfois à une délamination totale de l'émail suivie d'une

⁵³ Bekes et al., « The influence of different irradiation doses and desensitizer application on demineralization of human dentin ».

atteinte carieuse de la dentine désormais exposée. Les chocs occlusaux provoquent quant à eux l'apparition de dents au bord libre crénelé.⁵⁴

Cette progression est rapide, généralement non douloureuse et peut conduire à la décapitation totale de la dent.

Figure 16 : Perte totale de la couronne dentaire



Source : Kielbassa et al., « Radiation-related damage to dentition », 2006

Egalement, ces caries conduisent parfois à un changement radical de la teinte de la dent, le tissu amélo-dentinaire pouvant devenir noir ébène. L'émail est déminéralisé donc plus poreux permettant aux différents colorants contenus dans l'alimentation ainsi qu'aux bactéries chromogènes de colorer la dent.⁵⁵

Figure 17 : Dents d'ébène



Source : Thariat et al., « Teeth and irradiation in head and neck cancer », 2010

Ce sont des lésions carieuses qui débutent le plus souvent au niveau des incisives. Les dents incluses et les couronnes prothétiques ne sont pas touchées par cette coloration noire.

2.6.3 Effets de la chimiothérapie

Les foyers infectieux chroniques ont tendance à se réactiver durant la phase d'aplasie médullaire liée à la chimiothérapie.

⁵⁴ Kielbassa et al., « Radiation-related damage to dentition ».

⁵⁵ Thariat et al., « Teeth and irradiation in head and neck cancer ».

Des cas de périoronarites aiguës ont été décrits sur les dents de sagesse enclavées ainsi que des abcès parodontaux et plus rarement des cellulites, des ostéites et même des septicémies.⁵⁶

Il est donc très important d'éliminer les foyers infectieux bucco-dentaires potentiels avant le début de la chimiothérapie.

2.6.4 Spécificités liées aux cancers chez l'enfant

Les succès de la chirurgie, de la radiothérapie et de la chimiothérapie sont responsables d'une amélioration des taux de survie des cancers pédiatriques. Toutefois, les enfants guéris de ces maladies sont particulièrement à risque de complications associées à la radiothérapie et à la chimiothérapie. Parmi celles-ci, certaines sont spécifiques aux enfants, il s'agit d'anomalies de morphologie, de structure, de nombre et des retards d'éruption.⁵⁷

Chez les enfants en cours de croissance, les séquelles dentaires des traitements antinéoplasiques sont irréversibles. L'usage souvent combiné de différents agents chimio thérapeutiques associé à de la radiothérapie rend compliqué l'attribution des défauts dentaires à tel ou tel agent. Cependant, il a été mis en évidence que les enfants traités par irradiation corporelle totale en prévision d'une greffe de moelle sont les plus à risque de malformations dentaires. Dans une étude de Sonis et al de 1990⁵⁸ sur des enfants traités pour une leucémie lymphoblastique aiguë, il a été mis en évidence que les perturbations développementales dentaires majeures ont lieu chez les enfants de moins de 5 ans lors de l'irradiation.

L'odontogenèse débute lors de la 14^{ème} semaine de la vie intra-utérine et prend fin aux alentours de 14 à 15 ans si la troisième molaire n'est pas prise en compte. Les structures dentaires en développement sont particulièrement sensibles aux radiations. Les rayons causent des dommages aux odontoblastes et aux améloblastes, en particulier sur ceux dont le cycle cellulaire est dans une phase de haute sensibilité. Les rayons sont aussi capables d'engendrer des défauts sur les cellules dentaires non prolifératives. Il semblerait que les odontoblastes pré-sécréteurs, de par leur prolifération rapide et leur activité mitotique élevée, soient les cellules les plus sensibles aux rayons. Des doses de rayons aussi faibles que 4 Gy délivrées aux arcades dentaires peuvent causer des défauts de développement. Les anomalies ne concernent que les dents situées dans le champ d'irradiation et dépendent du stade de développement de la dent.⁵⁹

⁵⁶ Carl, « Oral manifestations of systemic chemotherapy and their management ».

⁵⁷ Gawade et al., « A systematic review of dental late effects in survivors of childhood cancer ».

⁵⁸ Sonis et al., « Dentofacial development in long-term survivors of acute lymphoblastic leukemia. A comparison of three treatment modalities ».

⁵⁹ Näsman, Forsberg, et Dahllöf, « Long-term dental development in children after treatment for malignant disease ».

Concernant les effets de la chimiothérapie, ceux-ci sont moins connus que pour la radiothérapie, en effet, la majorité des cas impliquent une association radiothérapie/chimiothérapie rendant toute conclusion sur les effets seuls de la chimiothérapie plus compliquée.

Les divers travaux de Sonis, Rosenberg ou encore Nunn mettent en évidence plusieurs consensus :

- Les atteintes les plus sévères concernent les enfants les plus jeunes indépendamment du sexe.
- Les dents les plus fréquemment touchées sont les dents maxillaires et en particulier la deuxième prémolaire.
- Les atteintes coronaires ou radiculaires dépendent du stade d'édification dentaire au cours de la chimiothérapie.
- Tous les sujets ne manifestent pas les mêmes degrés d'atteinte, laissant supposer une réponse individuelle aux agents antimitotiques.

Les mécanismes exacts responsables de la toxicité de la chimiothérapie sur l'odontogenèse sont rarement décrits dans la littérature. Seules des études in vitro sur des animaux sont actuellement disponibles. Elles mettent en évidence la toxicité accrue d'agents antimitotiques comme la vincristine et l'actinomycine D.⁶⁰ Il existe une relation dose-dépendante dans la sévérité des atteintes avec ces médicaments. Les résultats expérimentaux indiquent une minéralisation coronaire et une formation dentinaire ralenties chez le rat. La demi-vie des produits utilisés et le nombre de cellules en phase susceptible de leur cycle cellulaire influent aussi sur la gravité des anomalies. Les cellules mésenchymateuses indifférenciées sont moins affectées et les odontoblastes différenciés ont probablement encore la capacité de sécréter des tissus dentaires même durant la chimiothérapie.⁶¹

L'agression des odontoblastes et des améloblastes chez l'enfant au cours d'une radiothérapie ou d'une chimiothérapie entraîne des malformations dentaires et des retards d'éruption. Ces malformations, parce qu'elles touchent des tissus minéralisés n'ayant pas la capacité de se remodeler, sont définitives.⁶² Cela implique la nécessité d'une surveillance accrue du chirurgien-dentiste par la suite, notamment en cas de mise en place d'un traitement orthodontique : la force appliquée aux racines pour obtenir leur mouvement devra être contrôlée attentivement pour ne pas risquer l'apparition de résorptions radiculaires.

⁶⁰ Marec-Berard et al., « Long-term effects of chemotherapy on dental status in children treated for nephroblastoma ».

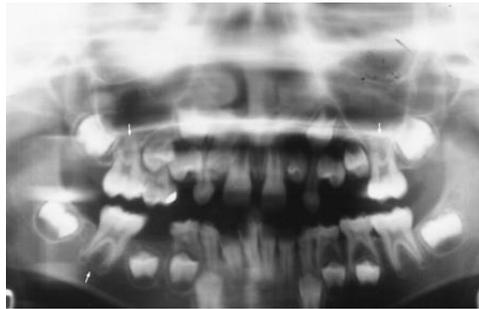
⁶¹ Alpaslan et al., « Disturbances in oral and dental structures in patients with pediatric lymphoma after chemotherapy : a preliminary report ».

⁶² Näsman, Forsberg, et Dahllöf, « Long-term dental development in children after treatment for malignant disease ».

2.6.4.1 Anomalies de morphologie

La microdontie qui est une anomalie de volume caractérisée par une diminution de la taille globale de la dent, un arrêt ou un ralentissement de l'édification radiculaire résultant en une racine en forme de V, des racines grêles ou encore une fermeture apicale prématurée sont les anomalies de morphologie les plus fréquemment retrouvées. L'étude de Rosenberg indique un taux de perturbations du développement radiculaire chez 76.5 % des patients.⁶³

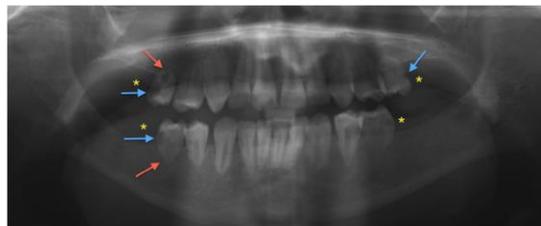
Figure 18 : Anomalies dentaires avec racines grêles 16 26 et 46



Source : Nawrocki et al., « Chimiothérapie anticancéreuse et développement dentaire », 2001

Suivant l'âge au moment du diagnostic et les modalités de traitement mises en œuvre, la prévalence de l'hypodontie varie de 8.5 % à 50 %.⁶⁴

Figure 19 : Panoramique d'un enfant de 5 ans traité pour un rhabdomyosarcome à l'âge de 2 ans. Hypodonties des 1 ères molaires permanentes et malformation radiculaire de 55 et 85.



Source : Effinger et al., « Oral and dental late effects in survivors of childhood cancer : a children's oncology group report », 2014

2.6.4.2 Anomalies de structure

Les hypoplasies amélares sont fréquemment trouvées à la suite d'une chimiothérapie. Celles-ci s'accompagnent parfois de dyschromies difficilement séparables de l'hypoplasie. L'étude d'Alpaslan met en évidence un taux d'hypoplasie de 47 % et de dyschromie de 57 % (contre 15 et 13 % respectivement dans la population contrôle) chez des patients ayant été traités pour des lymphomes.

⁶³ Rosenberg et al., « Altered dental root development in long-term survivors of pediatric acute lymphoblastic leukemia a review of 17 cases ».

⁶⁴ Effinger et al., « Oral and dental late effects in survivors of childhood cancer : a children's oncology group report. »

Les odontoblastes et les améloblastes ayant subis des dommages à la suite de l'administration d'agents antimétaboliques et en particulier de vincristine ne sont plus capables de sécréter la matrice amélaire ou dentinaire, conduisant à une hypominéralisation.

Figure 20 : Hypoplasie amélaire atteignant 11



Source : Gomes et al., « Developmental disturbance of an unerupted permanent incisor due to trauma to its predecessor », 2010

2.6.4.3 Anomalies d'éruption

La plupart des auteurs s'accordent à dire que la chimiothérapie ne cause pas de retards d'éruption. Concernant les effets de la radiothérapie, il pourrait y avoir un retard ou à l'inverse une précocité d'éruption concernant les dents irradiées.

2.7 Atteintes parodontales

Bien que certaines études ne montrent aucune variation dans l'alignement des fibres desmodontales, d'autres décrivent une diminution de la vascularisation et de la composante cellulaire de la membrane desmodontale associée à une rupture des fibres de Sharpey et un élargissement de l'espace desmodontal. Le ciment, totalement acellulaire, subirait lui des dommages difficilement réparables.⁶⁵ Il est communément admis que le risque d'infections parodontales est majoré en raison d'une part de l'hyposalivation radio-induite, de l'accumulation consécutive de plaque et d'autre part du changement intervenant au sein de la composition de la flore orale. Étonnamment, la prévalence des maladies parodontales est moins élevée chez les patients ayant subi une irradiation de la tête et du cou que ce qui pourrait être attendu. Cela pourrait être dû au développement bien plus rapide des caries post-radiques et à la perte des dents cariées avant que le stade avancé de la maladie parodontale n'ait pu se manifester.⁶⁶

Dans le cas des patients neutropéniques, les infections parodontales peuvent facilement passer inaperçues ou être mal diagnostiquées, leur implication dans des épisodes de fièvre, de bactériémies ou de septicémies est probablement sous-estimée. Les infections gingivales peuvent faire penser à des

⁶⁵ Vissink et al., « Oral sequelae of head and neck radiotherapy ».

⁶⁶ Vissink et al.

manques de neutrophiles. Les infections parodontales peuvent être confondues avec des épisodes de neutropénie aiguë lorsqu'elles sont associées à une gencive rouge, sensible ou douloureuse. De même, si cette exacerbation de la gingivite ou de la parodontite est concomitante à une mucite sévère, celle-ci peut cacher la maladie parodontale.⁶⁷

Des maladies parodontales préexistantes peuvent provoquer des fièvres et des bactériémies d'autant plus facilement que le patient sous chimiothérapie subi un traitement facilitant la colonisation des tissu gingivaux sous-épithéliaux par des bactéries, en particulier Gram positif.

Figure 21 : Infection gingivale suite à une greffe de moelle osseuse



Source : Raber-Durlacher et al., « Periodontal infection in cancer patients treated with high-dose chemotherapy », 2002

2.8 Atteinte des muscles et des tendons

Une constriction permanente des maxillaires peut apparaître après une radiothérapie. Cette limitation d'ouverture buccale est due en grande partie à la fibrose des muscles masticateurs. Il s'agit de l'augmentation pathologique de la quantité de fibres de collagène contenues dans un organe. Cette fibrose peut également toucher les articulations et les tissus de revêtement.⁶⁸

Bien que la physiopathologie de la constriction post-radique ne soit pas encore entièrement élucidée, il est supposé qu'elle est due à la prolifération anormale de fibroblastes atypiques ainsi qu'à la présence d'un infiltrat inflammatoire et de changements dans la composition de la matrice extracellulaire.

Quelle que soit la cause, cela conduit à une constriction des muscles masticateurs entraînant une hypomobilité mandibulaire qui conduit à la dégénérescence des muscles et du disque de l'articulation temporo-mandibulaires. En effet, une sous-utilisation de l'appareil manducateur conduit à une

⁶⁷ Raber-Durlacher et al., « Periodontal infection in cancer patients treated with high-dose chemotherapy ».

⁶⁸ Kamstra et al., « Mouth opening in patients irradiated for head and neck cancer : a prospective repeated measures study ».

atrophie musculaire et ce dès trois jours de sous mobilisation. De même, les articulations temporo-mandibulaires voient leur cartilage s'amincir et leur liquide synovial se raréfier.⁶⁹

Peu de données fiables sur des études longitudinales à grande échelle existent mais cette constriction aurait lieu chez environ 25 % des patients traités par radiothérapie conventionnelles dans des cancers localisés à la tête et au cou, chez 30 % des patients suivant un traitement associant chimiothérapie et radiothérapie mais seulement chez 5 % des patients traités par Radiothérapie Conformationnelle avec Modulation d'Intensité (RCMI).⁷⁰

De nombreux facteurs interviennent dans l'apparition et l'installation de la constriction. Il semblerait que cette pathologie soit dépendante du champ et de la dose d'irradiation reçue. La présence du ptérygoïdien médial dans le champ d'irradiation augmenterait de 93 % la limitation d'ouverture. Au-delà de 40 Gy, chaque addition de 10 Gy augmenterait de 25 % la probabilité de développer une limitation d'ouverture.⁷¹

Cette constriction radio-induite apparait en moyenne dans les 2 mois suivant la radiothérapie, la limitation d'ouverture diminuerait assez rapidement dans les 9 mois suivants avant de ralentir et de s'améliorer légèrement au bout de deux ans.⁷²

Cette pathologie a beaucoup d'impact sur la qualité de vie du patient, diminuant sa capacité à s'alimenter correctement, à parler, et à avoir une hygiène orale correcte. Les soins dentaires sont plus difficiles à réaliser également.

2.9 Ostéonécroses

L'une des complications à long terme de la radiothérapie est l'ostéoradionécrose (ORN). Il s'agit probablement de la complication la plus dévastatrice, celle-ci pouvant être mortelle dans certains cas. Les symptômes cliniques sont lourds, le patient peut présenter des douleurs spontanées, une dysphagie et même une déformation faciale.

2.9.1 Définition

L'ORN a reçu de nombreuses définitions au cours des années. La définition se rapprochant peut être le plus de la réalité est qu'il s'agit d'« une nécrose ischémique de l'os induite par la radiothérapie et guérissant lentement, associée à des tissus mous nécrotiques, d'étendue variable et en absence de

⁶⁹ Bensadoun et al., « A systematic review of trismus induced by cancer therapies in head and neck cancer patients ».

⁷⁰ Bensadoun et al.

⁷¹ Teguh et al., « Trismus in patients with oropharyngeal cancer : relationship with dose in structures of mastication apparatus ».

⁷² Steiner et al., « Mouth opening and trismus in patients undergoing curative treatment for head and neck cancer ».

tumeur récurrente »⁷³. C'est une ostéite qui touche l'os irradié et les tissus mous environnants. La plupart des auteurs s'accordent sur les points suivants pour parler d'ORN :

- Le site affecté a été précédemment irradié.
- Il ne doit pas y avoir de tumeur récurrente sur le site affecté c'est-à-dire pas de récurrence cancéreuse.
- La rupture muqueuse ou l'absence de guérison doit être provoquée par l'exposition osseuse.
- L'os sous-jacent doit être « mort », en général en raison de l'hypoxie.
- Il n'y a pas besoin d'être en présence d'une fistule, d'une cellulite ou d'une fracture pathologique pour parler d'ORN.

Figure 22 : Rupture muqueuse initiale avec os nécrotique sous-jacent



Source : Chrcanovic et al., « Osteoradionecrosis of the jaws, a current overview. Part 1, Physiopathology and risk and predisposing factors », 2010

2.9.2 Incidence et délai d'apparition

L'incidence des ORN varie de 2 à 22 % dans la littérature. Dans une grande étude sur 30 ans sur 830 patients, Reuter et al. ont estimé à 8,2 % l'incidence des ORN.⁷⁴ L'incidence est trois fois plus élevée chez les patients dentés que chez les patients édentés. Cela est dû principalement aux conséquences des blessures lors des extractions et des infections liées aux maladies parodontales.

Il est admis que dans les secteurs ayant subi une irradiation thérapeutique, une ostéoradionécrose peut survenir durant toute la vie du patient.

La dose d'irradiation n'influe pas sur le délai d'apparition de l'ostéoradionécrose mais sur son degré d'extension.

2.9.3 Localisation

La mandibule est le site préférentiel de développement des ORN. La haute susceptibilité de la mandibule est sans doute attribuable à son apport sanguin moins important qu'au maxillaire. La

⁷³ Chrcanovic et al., « Osteoradionecrosis of the jaws , a current overview. Part 1, Physiopathology and risk and predisposing factors ».

⁷⁴ Reuther et al., « Osteoradionecrosis of the jaws as a side effect of radiotherapy of head and neck tumour patients : a report of a thirty year retrospective review ».

structure compacte de la mandibule est aussi une possibilité d'explication à cette localisation préférentielle.⁷⁵ La mandibule se trouve majoritairement atteinte au niveau de l'angle mandibulaire et de la branche montante.

Figure 23 : Ostéroradionécrose avec fistule oro-cutanée stade III de Notani



Source : Dhanda et al., « Current concepts in osteoradionecrosis after head and neck radiotherapy », 2016

2.9.4 Classification

De même qu'il existe une multitude de définitions, il existe de nombreuses classifications. Celles-ci sont basées sur la réponse à la thérapie par oxygénation hyperbare, le degré de destruction osseuse, les découvertes cliniques et radiologiques, l'étendue d'os exposé à travers la muqueuse sus-jacente ou le traitement nécessaire.

Parmi les plus récentes, la classification de Notani (2003) se base sur l'étendue de la destruction osseuse par rapport aux structures adjacentes. Il existe 3 stades⁷⁶ :

- Le stade I marque une ORN confinée à l'os alvéolaire
- Le stade II marque une ORN limitée à l'os alvéolaire et/ou au-dessus du niveau du canal alvéolaire inférieur
- Le stade III marque une ORN se développant au niveau de la partie inférieure du canal alvéolaire inférieur, associée à une fistule ou à une fracture osseuse.

D'autres classifications se basant sur la présentation clinique de l'ostéroradionécrose comme celle de 2009 du National Cancer Institute existent.

Figure 24 : Perte muqueuse avancée ne guérissant pas



Source : Chrcanovic et al., « Osteoradionecrosis of the jaws, a current overview . Part 1, Physiopathology and risk and predisposing factors », 2010

⁷⁵ Chrcanovic et al., « Osteoradionecrosis of the jaws , a current overview. Part 1, Physiopathology and risk and predisposing factors ».

⁷⁶ Notani et al., « Management of mandibular osteoradionecrosis corresponding to the severity of osteoradionecrosis and the method of radiotherapy ».

2.9.5 Physiopathologie

La physiopathologie de l'ORN n'est pas encore pleinement élucidée. Selon Marx⁷⁷, les radiations entraînent hypoxie, hypovascularité et hypocellularité. Selon Dambrain, l'ostéoradionécrose s'explique par l'infection et l'ischémie.

La théorie actuelle est celle de Delanian et Lefaix, elle est appelée théorie fibroatrophique.⁷⁸

La fibrose des tissus osseux et mous est due à une blessure chronique ne guérissant pas au sein d'un os précédemment irradié. L'activation fibroblastique et la dérégulation sont les bases de cette théorie. Trois phases peuvent être décrites : la première ou phase pré-fibrotique, puis intermédiaire ou phase organisée et enfin le remodelage final ou phase fibroatrophique

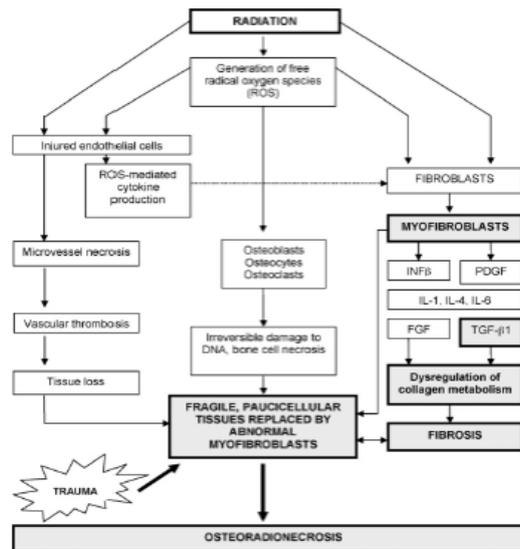
Les radiations provoquent des modifications directes au sein des cellules endothéliales et indirectes en créant des radicaux libres. La production subséquente de cytokines déclenche une réaction inflammatoire et génère une production accrue de radicaux libres provenant des cellules inflammatoires. Ces modifications endothéliales ainsi que la thrombose des petits vaisseaux conduit à une nécrose, une ischémie et des lésions tissulaires avec une production accrue de cytokines. En fin de compte, ces cytokines stimulent la transdifférenciation des fibroblastes en myofibroblastes. La matrice collagénique est dérégulée et anormale. La capacité à dégrader ces composants anormaux est réduite en particulier en l'absence des cellules formant l'os qui ont été détruites par les effets du rayonnement. Le remplacement du tissu osseux par une matrice fibreuse est exacerbé dans les os comme la mandibule où se situe une terminaison artérielle. La combinaison de la cellularité et de la vascularisation réduite ainsi que la fibrose rendent le tissu très susceptible à la fracture par un léger traumatisme.⁷⁹

⁷⁷ Marx, « Osteoradionecrosis : a new concept of its pathophysiology ».

⁷⁸ Delanian, Martin, et Housset, « Iatrogenic fibrosis in cancerology (1) : descriptive and physiopathological aspects ».

⁷⁹ Dhanda et al., « Current concepts in osteoradionecrosis after head and neck radiotherapy ».

Figure 25 : Schéma du processus d'ostéoradionécrose



Source : Lyons et al., « Osteoradionecrosis of the jaws : current understanding of its pathophysiology and treatment », 2008

2.9.6 Facteurs de risque

Plusieurs facteurs peuvent augmenter le risque de développer une ORN⁸⁰ :

- La dose de rayons reçue : plus elle est importante, plus le risque augmente. Il a été admis que le risque devient significatif à partir d'une dose reçue par la mandibule supérieure à 70 Gy. Le risque augmente ensuite proportionnellement à la dose délivrée d'irradiation
- Le site de la tumeur d'origine
- L'avulsion de dents à la suite de la radiothérapie
- Une chirurgie résectrice avec perte de l'apport sanguin périoste ou couverture inadéquate de tissu à la suite de l'élimination d'un séquestre osseux
- Les traumatismes locaux comme une prothèse dentaire mal adaptée, un brossage iatrogène
- Une mauvaise hygiène bucco-dentaire
- L'alcool et le tabac

Néanmoins, de nombreuses ostéoradionécroses apparaissent spontanément.

2.9.7 Diagnostic précoce

L'ostéoradionécrose peut-être dépistée de manière précoce grâce à une radiographie panoramique. Des zones de déminéralisation ponctuelles au niveau de l'os irradié sont observables.

⁸⁰ Chrcanovic et al., « Osteoradionecrosis of the jaws , a current overview. Part 1, Physiopathology and risk and predisposing factors ».

Si une ostéoradionécrose est suspectée, il est indispensable de réaliser un scanner pour délimiter les zones atteintes et visualiser la position exacte d'éventuels séquestres osseux.

2.9.8 Cas particulier chez l'enfant

L'irradiation chez un enfant en pleine croissance peut perturber la croissance des structures crânio-faciales se manifestant par une hypoplasie des maxillaires, une asymétrie faciale et des séquelles esthétiques plus ou moins importantes.

2.10 Neurotoxicité

Certains agents utilisés dans la chimiothérapie peuvent entraîner des neurotoxicités se manifestant par de fortes douleurs neuropathiques. Les douleurs sont alors bilatérales et imitent des douleurs dentaires et/ou parodontales.⁸¹

Le diagnostic est très difficile à trouver.

⁸¹ Chaveli-López, « Oral toxicity produced by chemotherapy : a systematic review ».

3. Traitement des séquelles liées aux thérapeutiques anti-cancéreuses

3.1 Mucites

3.1.1 Prise en charge préventive

L'apparition de mucites au cours d'une chimiothérapie ou d'une radiothérapie étant particulièrement fréquente, le rôle du chirurgien-dentiste est essentiel pour en limiter les effets.

Le traitement des radio et chimiomucites est surtout palliatif et symptomatique, visant à améliorer le confort du patient et à éviter d'éventuelles surinfections (principalement bactériennes, rarement virales). Cette mucite est aggravée par l'hyposialie causée par les traitements anticancéreux et les difficultés de mise en œuvre des mesures d'hygiène bucco-dentaire.

Il est donc primordial de chercher à réaliser un bilan bucco-dentaire systématique avant le début du traitement afin de minimiser le risque d'infections et de traumatismes (vérification du caractère non iatrogène des prothèses notamment).⁸²

Il a été prouvé qu'une hygiène bucco-dentaire adéquate permet de réduire la gravité des mucites. En effet, la présence de plaque constitue un risque d'infection microbienne source d'aggravation de la mucite. Pour cela, il est judicieux de prescrire une brosse à dent adaptée à l'état des muqueuses du patient souvent fragilisées par les traitements. Une brosse aux poils souples voire très souples type brosse chirurgicale 7/100^{ème} doit être privilégiée. Un brossage doux avec un dentifrice non abrasif après chaque repas doit être recommandé ou trois fois par jour pour les patients ne s'alimentant pas. Si le brossage des dents est impossible, l'usage de bâtonnets glycélinés est conseillé.

La prescription d'un bain de bouche au bicarbonate 14/1000 doit être systématique pour prévenir des mucites et doit être préféré aux bains de bouche à base de chlorhexidine trop agressifs, l'alcalinité du bicarbonate luttant contre l'acidité de la salive. En revanche, la prescription d'antifongiques ou d'antibiotiques en préventif ne doit pas être systématique.⁸³

L'entretien des prothèses doit être rigoureux et il est préférable que le patient conserve celles-ci la nuit sauf en cas de muqueuses irritées ou inflammatoires.

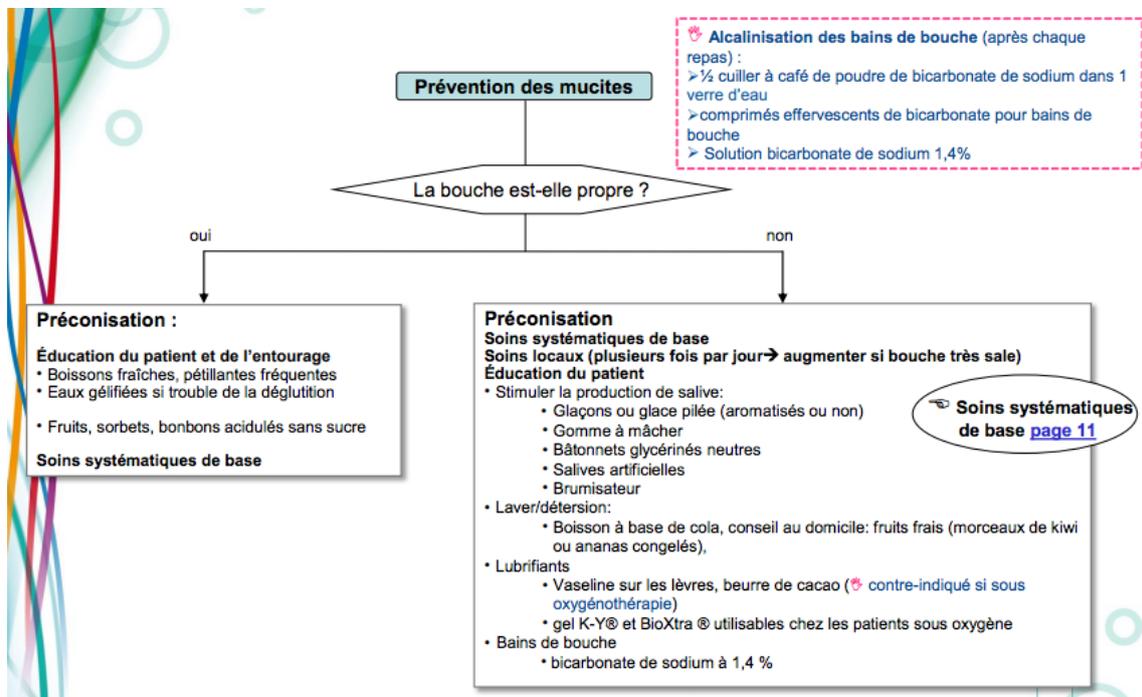
Enfin, il peut être utile de réaliser un encadrement diététique afin de limiter les aliments pouvant traumatiser les muqueuses tels que les aliments acides, trop chauds, épicés et de motiver à l'arrêt du

⁸² Moslemi et al., « Management of chemo/radiation-induced oral mucositis in patients with head and neck cancer : a review of the current literature ».

⁸³ Caillot et Denis, « Radio-induced oral and pharyngeal mucositis : management updates ».

tabac et de l'alcool, eux aussi irritants. Une alimentation liquide ou semi liquide est recommandée. Il est conseillé au patient d'absorber fréquemment des petites quantités d'eau pour humidifier la cavité buccale.

Figure 26 : Schéma de prévention des mucites



Source : AFSOS, « Prévention des mucites », 2015

La méta-analyse du réseau Cochrane de 2011 ainsi que les recommandations de 2014 de la Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) mettent en avant trois nouveaux moyens de prévention des mucites.⁸⁴

- La cryothérapie

La cryothérapie consiste à sucer des glaçons afin de produire une vasoconstriction et de réduire la production de médiateurs chimiques.

L'utilisation est recommandée chez les patients qui reçoivent un bolus de chimiothérapie à courte vie (type 5FU).

Egalement, elle est suggérée chez les patients recevant des doses élevées de Melphalan, avec ou sans irradiation corporelle totale, comme induction à une transplantation de cellules hématopoïétiques.⁸⁵

⁸⁴ Worthington et al., « Interventions for preventing oral mucositis for patients with cancer receiving treatment ».

⁸⁵ Caillot et Denis, « Radio-induced oral and pharyngeal mucositis : management updates ».

- Le laser à basse énergie ⁸⁶

Il s'agit d'un laser hélium néon ou d'un laser à diode. Le traitement correspond à l'application simple et atraumatique d'une source de lumière monochromatique constituée de photons de haute densité.

Il favorise la cicatrisation, diminue la douleur et l'inflammation. Il a une action directe sur le système énergétique mitochondriale. Il diminue la production de radicaux libres et active la transformation des fibroblastes en myofibroblastes.

Bien que son intérêt ait été approuvé dans plusieurs études, les paramètres de son utilisation n'ont pas encore été validés (type de laser, longueur d'onde, puissance et énergie / cm²).

Figure 27 : Laser de basse énergie intrabuccal



Source : Caillot et Denis, « Radio-induced oral and pharyngeal mucositis : management updates », 2012

- Le palifermin (Kepivance®) ⁸⁷

Le palifermin est une protéine analogue recombinante du facteur de croissance humain des kératinocytes (KGF). Elle est utilisée pour réduire l'incidence, la sévérité et la durée de la mucite buccale chez les patients atteints d'une hémopathie maligne et traités par une chimiothérapie et/ou une radiothérapie intensive avant une autogreffe de cellules souches. Bien que recommandé par la MASCC, le palifermin possède des risques et des effets secondaires importants (thérapie IV, toxicités cutanées et orales, arthralgie, dysesthésie, risque de prolifération tumorale).

Elle est administrée par voie intra-veineuse trois jours consécutifs avant le traitement.

3.1.2 Prise en charge symptomatique

La prise en charge curative est essentiellement axée sur la lutte contre la douleur et sur des rappels des moyens de prévention.

⁸⁶ Caillot et Denis.

⁸⁷ Caillot et Denis.

Des anesthésiques locaux tels que la lidocaïne visqueuse 1 % ou 2 % peuvent être prescrits. En cas de douleurs plus importantes, la prescription se fera en systémique avec des antalgiques de paliers I à III en fonction du grade de la mucite. L'évaluation et la réévaluation de la douleur doivent être systématiques et quotidiennes afin d'adapter au maximum le traitement antalgique.

Si la prise en charge alimentaire n'est pas réalisable, une sonde naso-gastrique ou naso-œsophagienne est utilisée. C'est pourquoi dans certains cas, s'il est prévu que les doses de traitement anti-cancéreux seront importantes et qu'une mucite sévère est envisagée, une gastrostomie peut être mise en place avant le traitement.

Dans les cas les plus extrêmes, le traitement anti-cancéreux devra temporairement être interrompu.

Tableau 2 : Prise en charge des mucites selon le grade de sévérité (Classification NCI-CTCv4.0)

Grade 1 <i>Alimentation normale, douleur, érythème</i>	Grade 2 <i>Douleur modérée, érythème, ulcères, alimentation solide possible</i>	Grade 3 <i>Douleur sévère, ulcères, alimentation liquide seule possible</i>	Grade 4 <i>Mise en jeu du pronostic vital, alimentation per os impossible</i>
HYGIENE BUCCO-DENTAIRE ADAPTÉE (BROSSAGE QUOTIDIEN ET ENTRETIEN DES PROTHÈSES)			
-Antalgiques niveau I et II -Glaces -Bain de bouche : <ul style="list-style-type: none"> Bicarbonate de sodium 1.4 % 	-Antalgiques niveau II et III -Tamponnement avec sucralfate -Bains de bouche : <ul style="list-style-type: none"> Methylprednisolone + lidocaïne 1 % Badigeonnage avec compresse de lidocaïne visqueuse 2 % 	-Antalgiques niveau III -Bain de bouche : <ul style="list-style-type: none"> Sucralfate Badigeonnage avec compresses de lidocaïne visqueuse 2 % -Traitement parentéral : antiinfectieux en cas de surinfections, corticoïdes -Discussion de l'alimentation artificielle	-Mêmes préconisations que pour les grades 3 -Augmenter la fréquence des soins locaux -Discussion de l'alimentation artificielle

Source : Auteur

3.2 Infections

3.2.1 Candidoses

La gestion de la candidose orale est essentielle chez les patients sous chimiothérapie et/ou radiothérapie, en particulier ceux souffrant de mucite. L'identification des facteurs de risques doit être faite et contrôlée en premier lieu afin que le traitement ait une réponse rapide, efficace et ne donne pas lieu à une récurrence de la maladie. Une bonne hygiène orale est nécessaire et des bains de bouche quotidiens à l'aide de solution de bicarbonate sont recommandés.

De nombreux médicaments existent dans le traitement des candidoses, le choix thérapeutique doit se faire selon deux grands principes : traitement local à privilégier pour une infection locale et utilisation de molécules à faible risque d'interactions et de résistance fongique.

Le traitement local possède moins de risque d'interactions médicamenteuses et peu d'effets secondaires, il est donc privilégié en thérapie préventive et curative dans le cadre des candidoses modérées. Parmi ces traitements, ceux sous forme de gel ou de solutions buvables sont favorisés, les pastilles à sucer pouvant être traumatiques chez les patients atteints de xérostomie ou de mucites.⁸⁸ Sous forme de suspension buvable, la nystatine (Mycostatine) à prendre 4 à 6 fois par jour pendant 3 semaines peut être proposée. Le bain de bouche doit être long (2 minutes au moins) pour maximiser le temps de contact avec la muqueuse. Il est important de souligner cependant que la plupart des présentations de ce médicament ont une teneur en sucre très élevée, entraînant une augmentation du risque carieux en particulier chez les patients atteints d'hyposialie. Plus récemment, un comprimé buccogingival muco-adhésif a été mis sur le marché sous le nom commercial de Loramyc. Le principe actif est le miconazole et les essais cliniques ont démontré une bonne compliance des patients au traitement et très peu d'effets secondaires.⁸⁹

Dans le cadre des candidose plus sévères, chez les patients à haut risque (myélosupprimé, immuno-compromis) ou à la suite de l'échec d'un traitement local, il est nécessaire de mettre en place une thérapie systémique. La molécule de choix est le fluconazole (Triflucan), avec une prise de 50 à 400 mg par jour en curatif suivant la sévérité de l'infection. Cependant, l'émergence de souches résistantes peut nécessiter le choix d'une molécule à plus large spectre. L'itraconazole sera alors privilégié malgré sa toxicité augmentée pour le tractus gastro-intestinal et le foie.⁹⁰

Enfin dans le cadre des candidoses d'emblée sévères chez des patients à haut risque, on peut mettre en place un traitement par voie intra-veineuse avec de l'amphotéricine B (Fungizone IV).⁹¹

Si aucune amélioration n'est constatée sous 8 jours, un prélèvement mycologique pour analyser les souches en présence doit être réalisé.

⁸⁸ Lalla et al., « A systematic review of oral fungal infections in patients receiving cancer therapy ».

⁸⁹ Bensadoun et al., « Oropharyngeal candidiasis in head and neck cancer patients treated with radiation : update 2011 ».

⁹⁰ Bensadoun et al.

⁹¹ Bensadoun et al.

Tableau 3 : Traitement préventif et curatif des candidoses

Traitement préventif	Traitement curatif	
	Forme minimale ou modérée	Forme étendue, sévère et/ou récidivante
<ul style="list-style-type: none"> - Traitement antifongique non recommandé (en dehors de la prophylaxie des infections fongiques invasives en hématologie) - Pas d'antiseptique - Maintien d'un bon état buccodentaire (contrôle de plaque, brossage délicat de la langue, rinçage rigoureux des prothèses) 	<ul style="list-style-type: none"> - Soins systématiques de base - Traitement par antifongiques locaux/topiques : <ul style="list-style-type: none"> • Comprimé gingival muco-adhésif • Gel • Suspension buvable 	<ul style="list-style-type: none"> - Traitement par antifongiques : <ul style="list-style-type: none"> • Suspension buvable • Comprimé/gélule • IV - Prélèvement mycologique en l'absence d'amélioration sous 8 jours

Source : Auteur

3.2.2 Infections bactériennes

Il est important de réaliser un bilan bucco-dentaire le plus tôt possible avant le début de la chimiothérapie et de la radiothérapie et d'éliminer toutes les sources de foyers infectieux potentiels. Cette élimination est impérative dans le cadre d'une chimiothérapie aplasante. Les gestes chirurgicaux destinés à assainir la cavité buccale doivent être entrepris au plus tôt, de telle sorte que la cicatrisation muqueuse soit acquise avant le début de la chimiothérapie ou de la radiothérapie.

Une hygiène bucco-dentaire appropriée doit être maintenue durant toute la durée du traitement afin de limiter le dépôt de plaque, zone de prolifération bactérienne. Il est important de ne pas se servir d'une brosse à dent à poils trop durs qui pourraient endommager la muqueuse et créer une porte d'entrée aux bactéries vers la circulation générale.

En cas d'infection avérée, il est nécessaire de procéder à un traitement par antibiotiques (pénicillines, métronidazole) et/ou au traitement dentaire adapté.

3.2.3 Infections virales

3.2.3.1 Herpes virus simplex

L'incidence des lésions produites par des récurrences herpétiques a diminué de façon très significative depuis l'introduction du traitement prophylactique par acyclovir chez les patients subissant une greffe de moelle osseuse.

Le traitement des récurrences herpétique se fait à l'aide d'acyclovir (Zovirax) 800mg par jour ou de valacyclovir à commencer au quatrième jour après le début de la chimiothérapie. Une revue

systématique de la littérature de l'institut Cochrane de 2009 n'a pas mis en évidence la supériorité d'une molécule sur l'autre pour le traitement préventif de l'herpès.⁹²

En traitement curatif, la posologie moyenne est de 200 à 400mg 3 à 5 fois par jour. Durant le traitement, l'aciclovir diminue l'excrétion virale ainsi que le temps de guérison. En cas de résistance, le foscarnet en injection intra-veineuse est une alternative.

3.2.3.2 Varicelle Zona

Le traitement du zona va dépendre de l'état immunitaire du patient. Dans le cas d'un état immunitaire peu compromis, la prescription de l'aciclovir 800mg 5 fois par jour ou du valacyclovir 1000mg 3 fois par jour est préférée. Dans le cas d'un état immunitaire plus déprimé, l'aciclovir en intraveineuse 5 à 10mg par kilo 3 fois par jour est privilégié. Enfin en cas de résistances, du foscarnet par voie intraveineuse avec un dose de 40mg par kilo 3 fois par jour est prescrit.

Pour traiter la douleur, des antidépresseurs comme l'amitriptyline (25 à 50 mg par jour) ou des anti-convulsant type clonazépam et carbamazépine peuvent être utilisés.

3.2.3.3 Virus Epstein Barr

La leucoplasie orale chevelue ne nécessite en général pas de traitement compte tenu de son caractère bénin et non douloureux. Cependant, il est possible de prescrire de manière sûre et efficace une haute dose de valacyclovir pour faire disparaître les lésions. Des méthodes moins onéreuses et topiques existent comme la résine de podophylline 25 % et le violet de gentiane.⁹³ Le violet de gentiane est un inhibiteur puissant de la formation de molécules oxygénées réactives (ions oxygène, peroxydes) générées par l'infection à EBV et ce qui explique probablement son action dans cette pathologie.

3.3 Troubles de la coagulation

Le premier geste à réaliser face à une hémorragie buccale est une compression locale par pression directe sur la zone de saignement. Une compresse imprégnée d'acide tranexamique (Exacyl) peut être utilisée afin d'obtenir une hémostase locale. L'acide tranexamique peut aussi être utilisé sous forme de bain de bouche en mélangeant deux ampoules à 250 mL de solution de bicarbonate de sodium 1,4 %. Les tissus peuvent être protégés à l'aide d'une colle muco-adhérente comme le cyanoacrylate (Histoacryl) ou d'un pansement parodontal (Coe Pack). Si le saignement ne peut être maîtrisé localement, une transfusion de plaquettes ou de facteurs de coagulation doit être réalisée.

⁹² Glenny et al., « Interventions for the prevention and treatment of herpes simplex virus in patients being treated for cancer ».

⁹³ Chaveli-López, « Oral toxicity produced by chemotherapy : a systematic review ».

Des conseils pour diminuer le risque de récurrence du saignement peuvent être donnés comme de privilégier une alimentation froide, mixée ou hachée et d'utiliser une brosse à dents à poils très souples. Les prothèses dentaires sont à éviter jusqu'à cicatrisation ou remontée du taux de plaquettes. Face à un patient sous chimiothérapie nécessitant des soins invasifs, la condition hématologique du patient doit être vérifiée auprès de l'oncologue. En effet, en dessous d'un taux de 50,000 plaquettes par mm³, il est nécessaire de réaliser les soins uniquement dans le cadre de l'urgence et dans une structure pouvant proposer une transfusion en cas d'hémorragie importante.⁹⁴

3.4 Xérostomie

La xérostomie peut être diminuée de manière préventive d'une part en diminuant la quantité de volume des glandes salivaires irradiées et d'autre part en diminuant la dose reçue. Un produit injectable en intraveineuse, l'amifostine (Ethyol) a prouvé son efficacité dans la réduction des hyposialies radio-induites mais son utilisation est coûteuse et difficile d'emploi.⁹⁵ Il nécessite une injection intra-veineuse avant chaque séance et plusieurs cas de syndromes de Lyell ont été rapportés. Pour contrer les effets de l'hyposialie, le chirurgien-dentiste peut agir de deux manières : en jouant tout d'abord sur la stimulation de la sécrétion salivaire puis en prescrivant des substituts salivaires. Il est déconseillé au patient de prendre de l'alcool, du tabac, de la caféine et d'utiliser des bains de bouche à base d'alcool.

3.4.1 La stimulation salivaire

Lorsque le tissu glandulaire est encore capable de sécréter de la salive, le chirurgien-dentiste doit aider à la stimulation du tissu encore fonctionnel.

La stimulation salivaire est augmentée par la mastication, le goût et la pression sur les récepteurs proprioceptifs. Certains aliments vont donc permettre d'augmenter la sécrétion salivaire, comme les aliments contenant de l'acide malique, de l'acide ascorbique, de l'acide citrique ou du sucre. La mastication de chewing-gum sans sucre peut être recommandée. Bien que ces produits aident à la stimulation salivaire, il faut cependant faire attention à leur pouvoir destructeur sur l'émail (propriétés cariogènes et érosives).

Parmi les médicaments disponibles sur le marché, les parasymphicomimétiques tels que la pilocarpine (Salagen), un agoniste cholinergique, ont prouvé leur efficacité. Appelés sialogogues, ils stimulent le tissu fonctionnel résiduel des glandes salivaires mais présentent cependant des effets secondaires handicapants tels qu'une transpiration accrue, un larmoiement ou une pollakiurie. Les

⁹⁴ Chaveli-López.

⁹⁵ Brizel et al., « Phase III randomized trial of amifostine as a radioprotector in head and neck cancer ».

pastilles à action locale sont un moyen de diminuer ces effets indésirables. En dehors de la pilocarpine, il existe aussi le Sulfarlem mais dont l'efficacité reste faible, le Bisolvon et localement la teinture de Jaborandi.⁹⁶

Le remède le plus efficace pour lutter contre la xérostomie reste cependant l'hydratation fréquente et régulière au cours de la journée.

3.4.2 Les substituts salivaires

En cas d'irradiation trop importante, les glandes salivaires peuvent définitivement perdre leur pouvoir excréteur, la sécrétion salivaire ne peut plus être stimulée. Les substituts salivaires sont alors la seule solution pour remplacer la salive et protéger les muqueuses. Bien que pouvant améliorer la qualité de vie du patient, leur action reste limitée dans le temps et ils nécessitent des applications régulières créant des problèmes d'observance et de coût.

Parmi ces salives artificielles, il est important de vérifier qu'elles contiennent du calcium, du phosphate ou des ions fluorures pour promouvoir la reminéralisation. Certains se présentent sous forme de gel comme Oral Balance et d'autres sous forme de spray à appliquer sur l'ensemble de la muqueuse buccale et sous la langue pour maximiser l'effet comme Artisial et Syaline.⁹⁷

3.5 Troubles du goût

Il existe peu de solutions satisfaisantes pour remédier à l'altération du goût. Plusieurs études ont montré des résultats variables avec l'apport de sulfate de Zinc de même qu'avec l'utilisation de Clonazépam.⁹⁸

Pour les patients souffrant spécifiquement d'un goût métallique en bouche, l'usage de couverts en plastique peut être recommandé.

L'altération du goût étant renforcée par les infections fongiques type candidose (développement préférentiel sur la face dorsale de la langue où se situent les bourgeons gustatifs), il est surtout utile que le chirurgien-dentiste enseigne une hygiène dentaire irréprochable à son patient.

3.6 Atteintes dentaires

Près de la moitié des patients ayant subi une radiothérapie de la tête et du cou subiront des détériorations dentaires à la suite de leur traitement. Pour lutter contre les caries post radiques, il est

⁹⁶ Jawad, Hodson, et Nixon, « A review of dental treatment of head and neck cancer patients, before, during and after radiotherapy. Part 2 ».

⁹⁷ Jawad, Hodson, et Nixon.

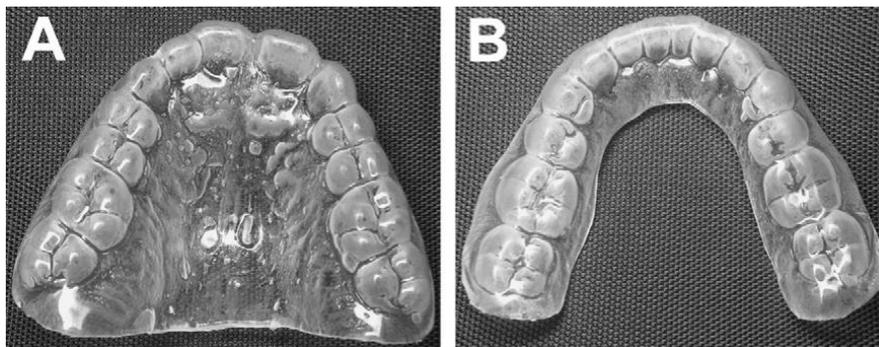
⁹⁸ Mosel et al., « Oral complications in the treatment of cancer patients ».

recommandé, en plus d'une alimentation la moins cariogène possible et d'une hygiène bucco-dentaire méticuleuse de porter dix minutes par jour des gouttières contenant une pâte hautement fluorée. Ce gel hautement fluoré est directement au contact des surfaces dentaires ce qui permet sa grande efficacité. Depuis 2009, l'utilisation de Fluocaril Bifluoré 2000 ou Fluodontyl 1350 est la norme.

Le port des gouttières fluorées doit être débuté au début de la radiothérapie. Si le patient souffre de mucites trop douloureuses, le traitement pourra être interrompu et sera repris dès que possible et maintenu à vie.

Il est donc pour cela nécessaire de réaliser ces gouttières en amont du traitement lors de la consultation pré-radiothérapique. Elles sont réalisées en vinyle thermoformé et doivent recouvrir la gencive sur 3 à 4 mm pour protéger les collets, zone la plus cario-sensible chez le patient irradié.

Figure 28 : Gouttières de fluoration



Source : Thariat et al., « Teeth and irradiation in head and neck cancer », 2010

Certaines études ont montré un arrêt des applications fluorées par lassitude chez plus de trois patients sur quatre, il est donc primordial que les conseils d'observance soient réitérés à chaque visite chez le chirurgien-dentiste.⁹⁹

Il est recommandé de se rendre tous les trois à six mois chez son dentiste à l'issue d'une radiothérapie durant les deux ans qui suivent puis au minimum une fois par an par la suite.

L'hyposialie voire l'asialie étant définitive, cette fluoro-prophylaxie est nécessaire à vie.

L'émail étant théoriquement totalement fluoré à l'issue du brossage et du port des prothèses, il n'est pas recommandé d'utiliser des bains de bouche fluorés. Des bains de bouche à base de bicarbonate peuvent cependant être utilisés pour prévenir du risque de carie en augmentant le pH intra-buccal.

⁹⁹ Epstein et al., « The relationships among fluoride, cariogenic oral flora, and salivary flow rate during radiation therapy ».

Tableau 4 : Protocole d'utilisation des gouttières de fluoration

	1. Brossage des dents.
	2. Application d'une fine couche de gel au fond des gouttières.
	3. Garder les gouttières en bouche 10 minutes sans avaler le gel.
	4. Retirer les gouttières et cracher l'excédent de gel. Ne pas se rincer la bouche.
	5. Ne pas boire, manger ou fumer après le traitement pendant au moins 2 heures.
	6. Rincer les gouttières à l'eau froide et les conserver au sec.
	7. Répéter quotidiennement et à vie le protocole de fluoration.

Source : Auteur

En ce qui concerne les matériaux pour les restaurations sur dents irradiées, les ciments verre ionomère semblent être les plus efficaces malgré leur manque de solidité. Les radiations provoquent des changements au sein de la matrice dentinaire, les molécules d'eau relarguent des radicaux libres qui dénaturent le collagène et réduisent ses propriétés mécaniques. Ces radicaux libres interfèrent avec la polymérisation des résines et les MMPs activées par les rayons hydrolysent les agents de liaison dentinaire. Les CVI supportent une procédure d'adhésion plus simple et relarguent du fluor même si le matériau d'obturation est perdu.

3.7 Atteintes parodontales

Une évaluation de la santé parodontale et de la qualité de l'hygiène bucco-dentaire devrait être entreprise avant le début de toute radiothérapie et chimiothérapie, en particulier lorsqu'un risque de neutropénie prolongé est envisagé. Lors de cette évaluation, il est important de prendre en compte le statut hématologique du patient pour mieux comprendre l'état des tissus gingivaux. Ainsi il ne faut pas oublier qu'une thrombopénie augmentera le saignement de la gencive enflammée et que l'anémie rendra les tissus plus pâles. Un détartrage systématique et un surfaçage radiculaire si nécessaire doivent être mis en œuvre, les restaurations débordantes ou éléments rétenteurs de plaque doivent être éliminés.

Plusieurs études prouvent qu'un traitement parodontal est bénéfique s'il est réalisé correctement avant le début du traitement.

Durant la chimiothérapie et la radiothérapie, il est nécessaire de maintenir au mieux l'hygiène orale pour éviter l'accumulation de plaque. La chlorhexidine peut être indiquée si le brossage et l'élimination de la plaque en interdentaire devient trop difficile. Il est important qu'un suivi dentaire régulier ait lieu tout au long du traitement.

Dans le cas où une fièvre neutropénique se déclarerait, il peut être utile d'ajouter des antibiotiques dirigés contre les bactéries anaérobies (métronidazole) au schéma antibiotique classique.

3.8 Atteintes des muscles et des articulations

La limitation d'ouverture buccale post-radique est compliquée à traiter, l'objectif principal est donc de la prévenir au mieux. Pour cela, le patient doit stimuler ses muscles masticateurs et ses articulations temporo-mandibulaire dès le début de la radiothérapie à l'aide d'exercices quotidiens adaptés.

Dans le cas d'une constriction installée, plusieurs méthodes existent, parmi lesquelles :

- L'utilisation d'une simple cale réalisée à l'aide de plusieurs abaisse langue. Cela peut être un moyen d'améliorer l'ouverture buccale ou de servir de repère à atteindre.¹⁰⁰

Figure 29 : Cale construite à l'aide d'abaisse-langues



Source : Jawad, Hodson, et Nixon, « A review of dental treatment of head and neck cancer patients, before, during and after radiotherapy : part 2 », 2015

- Le TheraBite. Il s'agit d'un outil permettant un mouvement passif de la mandibule et ayant prouvé son efficacité dans plusieurs études. Il s'agit d'un appareil comprenant deux gouttières à insérer sur les mâchoires supérieures et inférieures. Le patient réalise l'ouverture de sa bouche en serrant la poignée qui écarte les gouttières. L'intérêt de cet appareil résiderait dans le fait qu'il stimule non seulement les tissus atteints de fibrose mais il guide l'ouverture buccale en mobilisant de façon correcte les articulations temporo-mandibulaires.

Figure 30 : TheraBite



By courtesy of Atos Medical AB

Source : Melchers et al., « Exercise adherence in patients with trismus due to head and neck oncology : a qualitative study into the use of the Therabite », 2009

¹⁰⁰ Jawad, Hodson, et Nixon, « A review of dental treatment of head and neck cancer patients, before, during and after radiotherapy. Part 2 ».

3.9 Ostéoradionécrose

Des efforts intenses doivent être fait pour éviter l'apparition d'une ostéonécrose. Pour cela, il est nécessaire de réaliser un bilan dentaire pré-radiothérapie. En plus de rappeler les conseils d'hygiène bucco-dentaire, il est essentiel de repérer tous les foyers infectieux présents et ceux qui pourraient apparaître afin d'éviter une extraction après la radiothérapie dans le territoire irradié.

Toutes les dents étaient systématiquement extraites autrefois avant la radiothérapie, désormais grâce aux progrès de la radiothérapie et des traitements dentaires, il est à l'appréciation du chirurgien-dentiste de déterminer quelles dents peuvent être conservées. Il est le plus souvent indispensable d'extraire toutes les dents avec un foyer infectieux, les dents mobiles et très délabrées, les dents en cours de désinclusion. Chez les malades où l'hygiène bucco-dentaire est mauvaise, il est recommandé d'extraire toutes les dents dans le champ d'irradiation.

Dans le cas où des dents devraient être extraites il est hautement recommandé de respecter un délai de trois semaines avant la radiothérapie afin de permettre une bonne cicatrisation muqueuse.¹⁰¹

En cas de soins nécessaires à la suite de la radiothérapie il est nécessaire de distinguer les soins invasifs des soins non-invasifs.

Pour les soins invasifs, il faut toujours prendre en considération le rapport bénéfice-risque. Le patient doit être informé du risque d'ostéoradionécrose. En cas d'extraction dentaire inévitable, l'anesthésie doit être de préférence loco-régionale, l'asepsie doit être rigoureuse. Il faut procéder à une extraction atraumatique avec régularisation osseuse, puis mettre en place une éponge hémostatique dans l'alvéole et faire des sutures hermétiques pour isoler au maximum l'os de la cavité orale. L'antibiothérapie doit être débutée deux jours avant l'intervention et être continuée jusqu'à cicatrisation muqueuse.¹⁰²

La chirurgie parodontale est contre indiquée.

Les soins non-invasifs peuvent se faire normalement à l'exception de l'endodontie qui doit se faire sous antibioprofylaxie et il est toujours recommandé de faire une anesthésie loco-régionale plutôt que locale.¹⁰³

¹⁰¹ Thariat et al., « Teeth and irradiation : dental care and treatment of osteoradionecrosis after irradiation in head and neck cancer ».

¹⁰² Société Française de Chirurgie Orale, « Prise en charge des foyers infectieux bucco-dentaires ».

¹⁰³ Société Française de Chirurgie Orale.

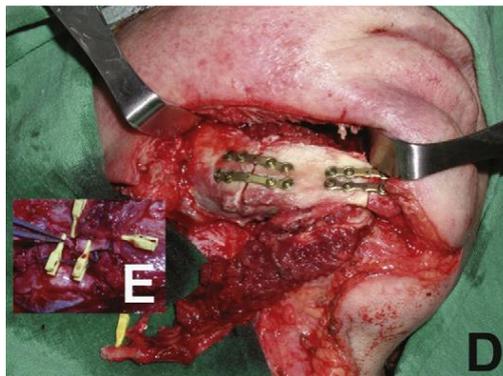
Dans le cas où une ostéoradionécrose se développerait, le chirurgien-dentiste peut prendre en charge l'ORN quand celle-ci est précoce et peu étendue. Le traitement est toujours d'ordre médical en première intention. Les thérapeutiques chirurgicales seront envisagées en cas d'échec des thérapeutiques médicales. Dans un premier temps, il faut réaliser des lavages antiseptiques, prescrire une antibiothérapie (amoxicilline + acide clavulanique ou fluoroquinolones) et éventuellement réaliser une oxygénothérapie hyperbare, mais l'efficacité de ce traitement reste controversée. Des antalgiques puissants seront prescrits. Le traitement médical peut-être complété par de la vitamine E et un anti-ischémique comme le Torental LP 400mg à raison de 1 à 3 comprimés par jour.¹⁰⁴

Le Carbogène peut également être utilisé. Il s'agit de l'utilisation topique d'oxygène par masque à oxygène.

Une chirurgie a minima peut être réalisée avec débridement, curetage et séquestromie.

Si l'ORN est réfractaire et que la symptomatologie augmente, le patient doit être adressé en service de chirurgie maxillo-faciale où une chirurgie interruptrice avec ou sans reconstruction sera réalisée.

Figure 31 : Reconstruction de la mandibule par greffe d'os fibulaire



Source : Thariat et al., « Teeth and irradiation in head and neck cancer », 2010

3.10 Risques de récives

Les tumeurs radio-induites sont une complication buccale très tardive de l'irradiation. Dans l'étude de Patel et Al en 1999 le délai moyen était de 17 ans. L'incidence a été évaluée à 0.3 % des cas.¹⁰⁵

Il s'agit surtout de sarcomes avec une prédominance de l'histiocytome fibreux malin.

Plus rarement, à la suite d'une radiothérapie, une leucémie, une tumeur cutanée ou des glandes salivaires ou un carcinome peuvent se déclarer. Il faudra alors procéder à un examen clinique complet et minutieux pour évaluer s'il s'agit d'une récive de l'hémopathie maligne ou d'une conséquence tardive du traitement.

¹⁰⁴ Thariat et al., « Teeth and irradiation : dental care and treatment of osteoradionecrosis after irradiation in head and neck cancer ».

¹⁰⁵ Patel et al., « Radiation induced sarcoma of the head and neck ».

Il n'existe actuellement aucun moyen de prévenir la survenue d'un cancer radio-induit mais on espère que l'utilisation de la radiothérapie avec modulation d'intensité et les avancées technologiques dans le traitement des hémopathies malignes permettront de diminuer cette incidence.

Conclusion

L'incidence des hémopathies malignes ne cesse d'augmenter en France. La baisse de la mortalité, permise grâce aux progrès des traitements anti-cancéreux n'a cependant pas fait disparaître la comorbidité liée aux effets secondaires de ces thérapies.

La prise en charge des patients atteints de cancer est pluridisciplinaire mais la place du chirurgien-dentiste au sein de l'équipe soignante n'est pas encore systématique malgré l'importance des complications bucco-dentaires.

Le maintien d'une hygiène buccale irréprochable joue un rôle prépondérant dans la prévention d'infections buccales et la préservation de l'état dentaire. Le rôle du chirurgien-dentiste apparaît ainsi comme essentiel pour améliorer la qualité de vie des patients et pour prévenir des pathologies qui seraient susceptibles de menacer le bon déroulement du traitement anti-cancéreux.

Une étroite collaboration avec l'oncologue et une coordination des soins entre les différents professionnels de santé, à la fois en ville et à l'hôpital, avant, pendant et après la thérapie anti-cancéreuse, permettrait de prévenir mais aussi de traiter de manière plus efficace les séquelles buccales. Un suivi bucco-dentaire rigoureux doit accompagner la rémission, autant pour prévenir d'une aggravation des effets permanents de la radiothérapie et de la chimiothérapie que pour surveiller l'apparition d'une éventuelle récurrence de l'hémopathie.

Bibliographie

- Alpaslan, G., C. Alpaslan, H. Gögen, A. Oğuz, S. Cetiner, et C. Karadeniz. « Disturbances in oral and dental structures in patients with pediatric lymphoma after chemotherapy : a preliminary report ». *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics* 87, n° 3 (1999): 317- 21.
- Bekes, K., U. Francke, H.-G. Schaller, T. Kuhnt, R. Gerlach, D. Vordermark, et C. R. Gernhardt. « The influence of different irradiation doses and desensitizer application on demineralization of human dentin ». *Oral oncology* 45, n° 9 (2009): 80- 84. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2009.03.005>.
- Bensadoun, R. - J., D. Riesenbeck, P. B. Lockhart, L. S. Elting, F. K. L. Spijkervet, et M. T. Brennan. « A systematic review of trismus induced by cancer therapies in head and neck cancer patients ». *Supportive care in cancer* 18, n° 8 (2010): 1033- 38. <https://doi.org/10.1007/s00520-010-0847-4>.
- Bensadoun, R. -J., L. L. Patton, R. J. Lalla, et J. B. Epstein. « Oropharyngeal candidiasis in head and neck cancer patients treated with radiation : update 2011 ». *Supportive care in cancer* 19, n° 6 (2011): 737- 44. <https://doi.org/10.1007/s00520-011-1154-4>.
- Borowski, B. *Les soins bucco-dentaires du malade cancéreux*. Paris : Masson, 1985.
- Brizel, D. M., T. H. Wasserman, M. Henke, V. Strnad, V. Rudat, A. Monnier, et F. Eschwege. « Phase III randomized trial of amifostine as a radioprotector in head and neck cancer ». *Journal of clinical oncology* 18, n° 19 (2000): 3339- 45. <https://doi.org/10.1200/JCO.2000.18.19.3339>.
- Caillot, E., et F. Denis. « Radio-induced oral and pharyngeal mucositis : management updates ». *Cancer radiothérapie* 16, n° 5- 6 (2012): 358- 63. <https://doi.org/10.1016/j.canrad.2012.05.005>.
- Carl, W. « Oral manifestations of systemic chemotherapy and their management ». *Seminars in surgical oncology* 2, n° 4 (1986): 187- 99.
- Chaveli-López, B. « Oral toxicity produced by chemotherapy : a systematic review ». *Journal of clinical and experimental dentistry* 6, n° 1 (2014): e81-90. <https://doi.org/10.4317/jced.51337>.
- Chaveli-López, B., et J. V. Bagán-Sebastián. « Treatment of oral mucositis due to chemotherapy ». *Journal of clinical and experimental dentistry* 8, n° 2 (2016): 201- 9. <https://doi.org/10.4317/jced.52917>.
- Chen, Y.-K., H.-A. Hou, J.-M. Chow, Y.-C. Chen, P.-R. Hsueh, et H.-F. Tien. « The impact of oral herpes simplex virus infection and candidiasis on chemotherapy-induced oral mucositis among patients with hematological malignancies ». *European journal of clinical microbiology & infectious diseases* 30, n° 6 (2011): 753- 59. <https://doi.org/10.1007/s10096-010-1148-z>.

Chrcanovic, B. R., P. Reher, A. A. Sousa, et M. Harris. « Osteoradionecrosis of the jaws , a current overview. Part 1, Physiopathology and risk and predisposing factors ». *Oral and maxillofacial surgery* 14, n° 1 (2010): 3- 16. <https://doi.org/10.1007/s10006-009-0198-9>.

Delanian, S., M. Martin, et M. Housset. « Iatrogenic fibrosis in cancerology (1) : descriptive and physiopathological aspects ». *Bulletin du cancer* 80, n° 3 (1993): 192- 201.

Dhanda, J., D. Pasquier, L. Newman, et R. Shaw. « Current concepts in osteoradionecrosis after head and neck radiotherapy ». *Clinical oncology* 28, n° 7 (2016): 459- 66. <https://doi.org/10.1016/j.clon.2016.03.002>.

Dreizen, S., G. P. Bodey, et M. Valdivieso. « Chemotherapy-associated oral infections in adults with solid tumors ». *Oral surgery, oral medicine, and oral pathology* 55, n° 2 (1983): 113- 20. [https://doi.org/10.1016/0030-4220\(83\)90164-0](https://doi.org/10.1016/0030-4220(83)90164-0).

Effinger, K. E., C. A. Migliorati, M. M. Hudson, K. V. McMullen, Sue C. Kaste, K. Ruble, et G. M. T. Guilcher. « Oral and dental late effects in survivors of childhood cancer : a children's oncology group report. » *Supportive care in cancer* 22, n° 7 (2014): 2009- 19. <https://doi.org/10.1007/s00520-014-2260-x>.

Epstein, J. B., et A. Barasch. « Taste disorders in cancer patients : pathogenesis, and approach to assessment and management ». *Oral oncology* 46, n° 2 (2010): 77- 81. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2009.11.008>.

Epstein, J. B., E. A. Chin, J. J. Jacobson, B. Rishiraj, et N. Le. « The relationships among fluoride, cariogenic oral flora, and salivary flow rate during radiation therapy ». *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics* 86, n° 3 (1998): 286- 92.

Gawade, P. L., M. M. Hudson, S. C. Kaste, J. P. Neglia, L. S. Constine, L. L. Robison, et K. K. Ness. « A systematic review of dental late effects in survivors of childhood cancer ». *Pediatric blood & cancer* 61, n° 3 (2014): 407- 16. <https://doi.org/10.1002/pbc.24842>.

Glenny, A.-M., L. Fernandez Mauleffinch, S. Pavitt, et T. Walsh. « Interventions for the prevention and treatment of herpes simplex virus in patients being treated for cancer ». *Cochrane database of systematic reviews*, 2009. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006706.pub2>.

Gonçalves, L. M., R. Palma-Dibb, F. Paula-Silva, H. F. Oliveira, P. Nelson-Filho, L. A. B. Silva, et A. M. Queiroz. « Radiation therapy alters microhardness and microstructure of enamel and dentin of permanent human teeth ». *Journal of dentistry* 42, n° 8 (2014): 986- 92. <https://doi.org/10.1016/j.jdent.2014.05.011>.

Ijpma, I., R. J. Renken, G. J. Ter Horst, et A. K. L. Reyners. « Metallic taste in cancer patients treated with chemotherapy ». *Cancer treatment reviews* 41, n° 2 (2015): 179- 86. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2014.11.006>.

Jawad, H., N. A. Hodson, et P. J. Nixon. « A review of dental treatment of head and neck cancer patients, before, during and after radiotherapy. Part 2 ». *British dental journal* 218, n° 2 (2015): 69- 74. <https://doi.org/10.1038/sj.bdj.2015.29>.

Jensen, S. B., A. M. L. Pedersen, A. Vissink, E. Andersen, C. G. Brown, A. N. Davies, et J. Dutilh. « A systematic review of salivary gland hypofunction and xerostomia induced by cancer therapies : prevalence, severity and impact on quality of life ». *Supportive care in cancer* 18, n° 8 (2010): 1039- 60. <https://doi.org/10.1007/s00520-010-0827-8>.

Kamstra, J. I., P. U. Dijkstra, M. van Leeuwen, J. L. N. Roodenburg, et J. A. Langendijk. « Mouth opening in patients irradiated for head and neck cancer : a prospective repeated measures study ». *Oral oncology* 51, n° 5 (2015): 548- 55. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2015.01.016>.

Kielbassa, A. M., W. Hinkelbein, E. Hellwig, et H. Meyer-Lückel. « Radiation-related damage to dentition ». *The Lancet oncology* 7, n° 4 (2006): 326- 35. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(06\)70658-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(06)70658-1).

Knaup, B., S. Schünemann, et M. H. Wolff. « Subclinical reactivation of herpes simplex virus type 1 in the oral cavity ». *Oral microbiology and immunology* 15, n° 5 (2000): 281- 83.

Kuffer, R. *La muqueuse buccale : de la clinique au traitement*. Paris : Éditions Med'com, 2009.

Lalla, R. V., M. C. Latortue, C. H. Hong, A. Ariyawardana, S. D'Amato-Palumbo, D. J. Fischer, et O. Nicolatou-Galitis. « A systematic review of oral fungal infections in patients receiving cancer therapy ». *Supportive care in cancer* 18, n° 8 (2010): 985- 92. <https://doi.org/10.1007/s00520-010-0892-z>.

Makkonen, T. A., et E. Nordman. « Estimation of long-term salivary gland damage induced by radiotherapy ». *Acta oncologica* 26, n° 4 (1987): 307- 12.

Marec-Berard, P., D. Azzi, A. G. Chaux-Bodard, H. Lagrange, R. Gourmet, et C. Bergeron. « Long-term effects of chemotherapy on dental status in children treated for neuroblastoma ». *Pediatric hematology and oncology* 22, n° 7 (2005): 581- 88. <https://doi.org/10.1080/08880010500198848>.

Marx, R. E. « Osteoradionecrosis : a new concept of its pathophysiology ». *Journal of oral and maxillofacial surgery* 41, n° 5 (1983): 283- 88.

Mosel, D. D., R. L. Bauer, D. P. Lynch, et S. T. Hwang. « Oral complications in the treatment of cancer patients ». *Oral diseases* 17, n° 6 (2011): 550- 59. <https://doi.org/10.1111/j.1601-0825.2011.01788.x>.

Moslemi, D., A. M. Nokhandani, M. T. Otaghsaraei, Y. Moghadamnia, S. Kazemi, et A. A. Moghadamnia. « Management of chemo/radiation-induced oral mucositis in patients with head and neck cancer : a review of the current literature ». *Radiotherapy and oncology* 120, n° 1 (2016): 13- 20. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2016.04.001>.

Näsman, M., C. M. Forsberg, et G. Dahllöf. « Long-term dental development in children after treatment for malignant disease ». *European journal of orthodontics* 19, n° 2 (1997): 151- 59.

Notani, K., Y. Yamazaki, H. Kitada, N. Sakakibara, H. Fukuda, K. Omori, et M. Nakamura. « Management of mandibular osteoradionecrosis corresponding to the severity of osteoradionecrosis and the method of radiotherapy ». *Head & neck* 25, n° 3 (2003): 181- 86. <https://doi.org/10.1002/hed.10171>.

Panghal, M., V. Kaushal, S. Kadayan, et J. P. Yadav. « Incidence and risk factors for infection in oral cancer patients undergoing different treatments protocols ». *BMC oral health* 12 (2012): 22. <https://doi.org/10.1186/1472-6831-12-22>.

Patel, S. G., A. C. See, P. A. Williamson, D. J. Archer, et P. H. Evans. « Radiation induced sarcoma of the head and neck ». *Head & neck* 21, n° 4 (1999): 346- 54.

Porter, S. R., S. Fedele, et K. M. Habbab. « Taste dysfunction in head and neck malignancy ». *Oral oncology* 46, n° 6 (2010): 457- 59. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2010.03.011>.

Raber-Durlacher, J. E., N. I. Weijl, M. Abu Saris, B. de Koning, A. H. Zwinderman, et S. Osanto. « Oral mucositis in patients treated with chemotherapy for solid tumors : a retrospective analysis of 150 cases ». *Supportive care in cancer* 8, n° 5 (2000): 366- 71.

Raber-Durlacher, J., S. Elad, et A. Barasch. « Oral mucositis ». *Oral oncology* 46, n° 6 (2010): 452- 56. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2010.03.012>.

Raber-Durlacher, J., J. B. Epstein, J. Raber, J. T. van Dissel, A. J. van Winkelhoff, H. F. L. Guiot, et U. van der Velden. « Periodontal infection in cancer patients treated with high-dose chemotherapy ». *Supportive care in cancer* 10, n° 6 (2002): 466- 73. <https://doi.org/10.1007/s00520-002-0346-3>.

Reuther, T., T. Schuster, U. Mende, et A. Kübler. « Osteoradionecrosis of the jaws as a side effect of radiotherapy of head and neck tumour patients : a report of a thirty year retrospective review ». *International journal of oral and maxillofacial surgery* 32, n° 3 (2003): 289- 95. <https://doi.org/10.1054/ijom.2002.0332>.

Rosenberg, S. W., H. Kolodney, G. Y. Wong, et M. Lois Murphy. « Altered dental root development in long-term survivors of pediatric acute lymphoblastic leukemia a review of 17 cases ». *Cancer* 59, n° 9 (1 mai 1987): 1640- 48. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19870501\)59:9<1640::AID-CNCR2820590920>3.0.CO;2-V](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19870501)59:9<1640::AID-CNCR2820590920>3.0.CO;2-V).

Société Française de Chirurgie Orale. « Prise en charge des foyers infectieux bucco-dentaires ». *Médecine buccale chirurgie buccale* 18, n° 3 (2012): 251- 314. <https://doi.org/10.1051/mbcb/2012027>.

Sonis, A. L., N. Tarbell, R. W. Valachovic, R. Gelber, M. Schwenn, et S. Sallan. « Dentofacial development in long-term survivors of acute lymphoblastic leukemia. A comparison of three treatment modalities ». *Cancer* 66, n° 12 (1990): 2645- 52.

Sonis, S. T. « Mucositis as a biological process: a new hypothesis for the development of chemotherapy-induced stomatotoxicity ». *Oral oncology* 34, n° 1 (1998): 39- 43.

———. « Mucositis : the impact, biology and therapeutic opportunities of oral mucositis ». *Oral oncology* 45, n° 12 (2009): 1015- 20. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2009.08.006>.

Soysa, N. S., L. Samaranayake, et A. N. B. Ellepola. « Cytotoxic drugs, radiotherapy and oral candidiasis ». *Oral oncology* 40, n° 10 (2004): 971- 78. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2003.12.013>.

Steiner, F., J. Evans, R. Marsh, P. Rigby, S. James, K. Sutherland, et R. Wickens. « Mouth opening and trismus in patients undergoing curative treatment for head and neck cancer ». *International journal of oral and maxillofacial surgery* 44, n° 3 (2015): 292- 96. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2014.12.009>.

Tarragano, H., B. Illouz, F. Moyal, P. Missika, et L. Ben Slama. *Cancers de la cavité buccale : du diagnostic aux applications thérapeutiques*. Rueil-Malmaison : Éditions CdP, 2008.

Teguh, D. N., P. C. Levendag, P. Voet, H; van der Est, I. Noever, W. de Kruijf, et P. van Rooij. « Trismus in patients with oropharyngeal cancer : relationship with dose in structures of mastication apparatus ». *Head & neck* 30, n° 5 (2008): 622- 30. <https://doi.org/10.1002/hed.20760>.

Thariat, J., E. De Mones, V. Darcourt, G. Poissonnet, O. Dassonville, C. Savoldelli, et P.-Y. Marcy. « Teeth and irradiation in head and neck cancer ». *Cancer radiothérapie* 14, n° 2 (2010): 128- 36. <https://doi.org/10.1016/j.canrad.2009.09.009>.

Thariat, J., E. de Mones, V. Darcourt, G. Poissonnet, P.-Y. Marcy, N. Guevara, et A. Bozec. « Teeth and irradiation : dental care and treatment of osteoradionecrosis after irradiation in head and neck cancer ». *Cancer radiothérapie* 14, n° 2 (2010): 137- 44. <https://doi.org/10.1016/j.canrad.2009.09.010>.

Tiwana, M. S., M. K. Mahajan, B. Uppal, G. Koshy, J. Sachdeva, H. N. Lee, et S. D. Talole. « Whole saliva physico-biochemical changes and quality of life in head and neck cancer patients following conventional radiation therapy : a prospective longitudinal study ». *Indian journal of cancer* 48, n° 3 (2011): 289- 95. <https://doi.org/10.4103/0019-509X.84918>.

Tschoppe, P., M. Wolgin, N. Pischon, et A. M. Kielbassa. « Etiologic factors of hyposalivation and consequences for oral health ». *Quintessence internationale* 41, n° 4 (2010): 321- 33.

Vissink, A., J. Jansma, F. K. L. Spijkervet, F. R. Burlage, et R. P. Coppes. « Oral sequelae of head and neck radiotherapy ». *Critical reviews in oral biology and medicine* 14, n° 3 (2003): 199- 212.

Worthington, H. V., J. E. Clarkson, G. Bryan, S. Furness, A.-M. Glenny, A. Littlewood, et M. G. McCabe. « Interventions for preventing oral mucositis for patients with cancer receiving treatment ». *The Cochrane database of systematic reviews*, n° 4 (2011). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000978.pub5>.

Table des figures

Figure 1 : Schéma de l'action des agents cytotoxiques sur le cycle cellulaire	6
Figure 2 : Curiethérapie.....	11
Figure 3 : Les 5 phases du processus pathobiologique de la mucite	17
Figure 4 : Classification des degrés de sévérité des mucites selon la NCI-CTCAE.....	21
Figure 5 : Forme pseudomembraneuse	23
Figure 6 : Forme érythémateuse	24
Figure 7 : Chéilite angulaire associée à une candidose orale.....	24
Figure 8 : Herpès labial.....	27
Figure 9 : Leucoplasie orale chevelue	28
Figure 10 : Zona palatin.....	28
Figure 11 : Purpura, pétéchies et ecchymose palatines.....	29
Figure 12 : Xérostomie due à la radiothérapie.....	32
Figure 13 : Echelle de Challacombe.....	33
Figure 14 : Langue noire accompagnant une bouche sèche après radiothérapie	34
Figure 15 : Incisive maxillaire extraite avec signes typiques de carie post-radique	36
Figure 16 : Perte totale de la couronne dentaire	37
Figure 17 : Dents d'ébène	37
Figure 18 : Anomalies dentaires avec racines grêles 16 26 et 46.....	40
Figure 19 : Panoramique d'un enfant de 5 ans traité pour un rhabdomyosarcome à l'âge de 2 ans. Hypodonties des 1 ères molaires permanentes et malformation radiculaire de 55 et 85.	40
Figure 20 : Hypoplasie amélaire atteignant 11	41
Figure 21 : Infection gingivale suite à une greffe de moelle osseuse	42
Figure 22 : Rupture muqueuse initiale avec os nécrotique sous-jacent	44
Figure 23 : Ostéroradionécrose avec fistule oro-cutanée stade III de Notani	45
Figure 24 : Perte muqueuse avancée ne guérissant pas	45
Figure 25 : Schéma du processus d'ostéroradionécrose	47
Figure 26 : Schéma de prévention des mucites	50
Figure 27 : Laser de basse énergie intrabuccal	51
Figure 28 : Gouttières de fluoruration.....	58
Figure 29 : Cale construite à l'aide d'abaisse-langues.....	60
Figure 30 : TheraBite	60

Figure 31 : Reconstruction de la mandibule par greffe d'os fibulaire..... 62

Table des tableaux

Tableau 1 : Agents cytotoxiques utilisés dans la chimiothérapie.....	6
Tableau 2 : Prise en charge des mucites selon le grade de sévérité (Classification NCI-CTCv4.0).....	52
Tableau 3 : Traitement préventif et curatif des candidoses	54
Tableau 4 : Protocole d'utilisation des gouttières de fluoruration.....	59

Vu, le Directeur de thèse

Vu, le Doyen de la Faculté de Chirurgie dentaire
de l'Université Paris Descartes

Docteur Thông NGUYEN

Professeur Louis MAMAN

Vu, le Président de l'Université Paris Descartes

Professeur Frédéric DARDEL

Pour le Président et par délégation,

Le Doyen Louis MAMAN

Manifestations buccales des leucémies et des lymphomes.

Volume 2, Traitements, conséquences bucco-dentaires et prise en charge par le chirurgien-dentiste

Résumé :

Les hémopathies malignes peuvent engendrer des lésions buccales qui apparaîtront souvent comme des signes précoces de la maladie sanguine. Les traitements particulièrement agressifs de ces maladies, à savoir la chimiothérapie et la radiothérapie, ont des répercussions quasi systématiques dans la cavité orale.

Le pronostic des maladies hématologiques s'améliore d'années en années grâce à des thérapeutiques de plus en plus précises mais cela engendre en contrepartie une augmentation de la fréquence de ces lésions buccales secondaires aux traitements. Une prise en charge bucco-dentaire rigoureuse et systématique est donc nécessaire dès le diagnostic de la maladie.

A travers cette thèse, nous allons classifier les différentes conséquences des traitement anti-cancéreux, afin de présenter dans un second temps le rôle du chirurgien-dentiste dans la prévention, la détection ou le soin de ces pathologies et d'établir des protocoles simples de marche à suivre pour aider au mieux le patient.

Discipline :

Médecine buccale

Mots clés fMesh et Rameau :

Manifestations buccales -- Dissertations universitaires ; Leucémies -- Dissertations universitaires ; Hémopathies malignes -- Thèses et écrits académiques ; Lymphomes -- Thèses et écrits académiques

Université Paris Descartes
Faculté de Chirurgie dentaire
1, rue Maurice Arnoux
92120 Montrouge