



**HAL**  
open science

# La douleur en cancérologie orale : épidémiologie et mécanismes physiopathologiques

Ouriel Assaraf

► **To cite this version:**

Ouriel Assaraf. La douleur en cancérologie orale : épidémiologie et mécanismes physiopathologiques. Sciences du Vivant [q-bio]. 2020. dumas-03114059

**HAL Id: dumas-03114059**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03114059v1>**

Submitted on 18 Jan 2021

**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 DE PARIS**

**UFR D'ODONTOLOGIE - MONTROUGE**

**Année 2020**

**N° M014**

**THÈSE**

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

Présentée et soutenue publiquement le : 20 février 2020

Par

**Ouriel ASSARAF**

**La douleur en cancérologie orale :  
épidémiologie et mécanismes physiopathologiques**

Dirigée par M. le Docteur Nathan Moreau

JURY

M. le Professeur Louis Maman

Président

Mme le Professeur Loredana Radoi

Assesseur

Mme le Docteur Anne-Laure Ejeil

Assesseur

M. le Docteur Nathan Moreau

Assesseur





## Tableau des enseignants de l'UFR

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

Liste mise à jour le 04 novembre 2019



## Remerciements

---

**À M. le Professeur Louis Maman**

*Docteur en Chirurgie dentaire*

*Spécialiste qualifié en Chirurgie orale*

*Docteur en Sciences odontologiques*

*Habilité à Diriger des Recherches*

*Professeur des Universités, UFR d'Odontologie - Montrouge*

*Praticien Hospitalier, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris*

*Doyen de l'UFR d'Odontologie - Montrouge*

Pour l'honneur que vous me faites de présider le jury de cette thèse d'exercice. Merci pour vos enseignements au cours de ma formation, veuillez croire en mes respectueux remerciements.





**À Mme le Professeur Loredana Radoï**

*Docteur en Chirurgie dentaire*

*Spécialiste qualifiée en Chirurgie orale*

*Ancien Interne des Hôpitaux*

*Docteur de l'Université Paris-Sud*

*Habilitée à Diriger des Recherches*

*Professeur des Universités, UFR d'Odontologie - Montrouge*

*Praticien Hospitalier, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris*

Pour l'honneur que vous me faites de participer au jury de cette thèse. Merci pour vos enseignements au cours de ma formation, veuillez croire en mes respectueux remerciements.



**À Mme le Docteur Anne-Laure Ejeil**

*Docteur en Chirurgie dentaire*

*Docteur de l'Université Paris Descartes*

*Maître de Conférences des Universités, UFR d'Odontologie - Montrouge*

*Praticien Hospitalier, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris*

Pour l'honneur que vous me faites de participer au jury de cette thèse. Je vous remercie de m'avoir transmis votre passion pour la dermatologie orale tout au long de votre enseignement, veuillez croire en mes respectueux remerciements.



**À M. le Docteur Nathan Moreau**

*Docteur en Chirurgie dentaire*

*Spécialiste qualifié en Chirurgie orale*

*Ancien Interne des Hôpitaux*

*Docteur de l'Université Pierre et Marie Curie*

*Maître de Conférences des Universités, UFR d'Odontologie - Montrouge*

*Praticien Hospitalier, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris*

*Lauréat de l'Académie Nationale de Chirurgie dentaire*

Pour m'avoir fait l'honneur de diriger cette thèse. Je vous remercie de m'avoir confié ce sujet ainsi que pour tout votre investissement, votre gentillesse et votre disponibilité permanente tout au long de la rédaction de ce travail.



## **Pensées affectueuses et remerciements**

A D.ieu pour Son infinie bonté.

A mes parents, que je ne remercierai jamais assez pour tout ce qu'ils ont fait pour moi.

Merci maman et papa, cette thèse représente la consécration de toutes ces années d'étude où vous m'avez soutenu.

Une pensée pour mes grands-parents et tout particulièrement Mamie Toni, qui a suivi mon long parcours en P1 et qui aurait été si fière de moi aujourd'hui.

A ma femme, Johana, qui, par son amour, son intelligence, sa gentillesse, son grain de riz et sa motivation (parfois même sévère) a joué un rôle énorme dans ma réussite durant ces années d'étude et dans la réalisation de cette thèse. Je t'aime.

A mon petit frère adoré, Yair, qui suivra la même voie et deviendra le deuxième et sûrement le meilleur docteur de la famille.

A ma belle-famille (MP, Raymond, Ilanou, Will, Mae et Eden), ou plutôt ma deuxième famille, pour leur tendre accueil, leur gentillesse et leur soutien.

A mes amis, il y en a tellement :

Le noyau, ma familia : Clown, Zabour, Imam Yotta, Maître Jordi, Nono, Baru, la Shim, Boyer, le Kurde, mes amis de toujours

Les cœurs, les liens sacrés, Ben mon B2B, Jonas, Yoni, David, Jean Racine

Tous ceux qui ont comptés durant ces années d'étude et avec qui j'ai des souvenirs inoubliables : mon cube, mon plus grand partenaire, le pépin Vic&Alex mes premières amies, la série F (Shana ; Cycy mon vrai binôme-j'en profite pour caler une pensée hors série F au maître Sacha E.- ; Isaac ; Nissim qui a quitté la série trop tôt et les autres...) et bien sûr le Corbeau, ce grand personnage. Merci à vous !

A Makhlof, mon ami d'enfance et mon assoc'

Et enfin, à la Colo, cette grande famille, pour tous ces moments exceptionnels qui font de nous une bande pas comme les autres.





# Table des matières

---

<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>3</b>
<b>1. GENERALITES SUR LA DOULEUR</b> .....	<b>4</b>
1.1 LA DOULEUR .....	4
1.1.1. <i>Définition et aspects psycho-physiologiques de la douleur</i> .....	4
1.1.2. <i>Mécanismes neurophysiologiques : la nociception</i> .....	6
1.2 SOMESTHESIE OROFACIALE.....	9
1.2.1 <i>Anatomie et physiologie du système trigeminal</i> .....	9
1.2.2 <i>Particularités des douleurs oro-faciales</i> .....	11
<b>2 : LES CANCERS DE LA TETE ET DU COU</b> .....	<b>12</b>
2.1. GENERALITES : DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES .....	12
2.2. LE CARCINOME EPIDERMŌÏDE : FACTEURS DE RISQUE ET PRONOSTIC .....	13
2.2.1 <i>Les différents facteurs de risque</i> .....	13
2.2.2 <i>La carcinogénèse</i> .....	14
2.2.3 <i>Pronostic</i> .....	14
2.3. DES LESIONS POTENTIELLEMENT MALIGNES AUX CANCERS DE LA CAVITE ORALE : LES DIFFERENTES FORMES CLINIQUES .....	15
2.3.1 <i>Classification</i> .....	15
2.3.2 <i>Leucoplasie</i> .....	16
2.3.3 <i>Autres lésions pré-cancéreuses</i> .....	17
2.3.4 <i>Le carcinome epidermoïde</i> .....	20
<b>3 : PREVALENCE DES DOULEURS ORO-FACIALES DANS LES CANCERS ORAUX</b> .....	<b>25</b>
3.1 REVUE DE LA LITTERATURE .....	25
3.1.1 <i>Etudes non spécifiques</i> .....	25
3.1.2 <i>Etude spécifique</i> .....	26
3.2. LES MANIFESTATIONS CLINIQUES DE LA DOULEUR.....	27
3.3. LES DOULEURS EN FONCTION DU STADE DU CANCER .....	28
3.4. LES DOULEURS DUES AUX TRAITEMENTS DU CANCER.....	29
<b>4 : MECANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES DES DOULEURS ORO-FACIALES DUES AU CANCER : REVUE DE LA LITTERATURE</b> .....	<b>31</b>
4.1. INTRODUCTION.....	31
4.2. LES MEDIATEURS DE LA DOULEUR DUE AU CANCER ORAL .....	31
4.2.1 <i>Endothéline-1</i> .....	32

4.2.2 Protéases .....	33
4.2.3 Nerve Growth Factor (NGF) .....	33
4.2.4 Prostaglandines .....	34
4.3. DE L'INFLAMMATION AUX DOULEURS NEUROPATHIQUES.....	35
<b>CONCLUSION .....</b>	<b>36</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>37</b>
<b>TABLE DES FIGURES.....</b>	<b>43</b>
<b>TABLE DES TABLEAUX.....</b>	<b>44</b>

## Introduction

---

Les cancers des voies aéro-digestives supérieures (VADS) se situent à la sixième place<sup>1</sup> des cancers les plus fréquents au monde et à la troisième place pour les hommes en France.

Le carcinome épidermoïde représente le cancer des VADS le plus fréquent (plus de 90 % des cancers de la cavité orale). En France, on en compte 7500 nouveaux cas par an.

Malgré les progrès en cancérologie, la survie à 5 ans des patients atteints de carcinome épidermoïde oral est très faible (38 % pour les hommes et 53 % pour les femmes). La mortalité, très élevée pour les cancers oraux, est principalement due à une errance diagnostique et à un diagnostic tardif de ces tumeurs<sup>2</sup>.

De plus, la mortalité est directement liée au stade de la tumeur au moment du diagnostic ; d'où l'importance d'une détection précoce de ces lésions, souvent rendue très difficile par le peu de symptomatologie qu'elles présentent.

En effet, bien que les études montrent que la douleur est souvent un symptôme important des cancers oraux, l'aphorisme clinique classiquement enseigné est que ceux-ci sont habituellement asymptomatiques et que la douleur n'apparaît que lorsque le cancer a atteint une taille considérable.

Ainsi, il apparaît que la relation entre douleur et cancer oral est peu claire.

**L'objectif de ce travail était de déterminer le lien entre cancer oral et douleur oro-faciale, ainsi que de présenter les mécanismes physiopathologiques impliqués dans les douleurs oro-faciales dues aux cancers.**

---

<sup>1</sup> Stewart, Wild, et World health organization, *World cancer report 2014*.

<sup>2</sup> Mangione, Dridi, et Gaultier, « Carcinome épidermoïde et ulcérations buccales ».

# 1. Généralités sur la douleur

---

## 1.1 La douleur

### 1.1.1. Définition et aspects psycho-physiologiques de la douleur

L'Association Internationale pour l'Étude de la Douleur (International Association for the Study of Pain - IASP) définit la douleur comme « une sensation et une expérience émotionnelle désagréable en réponse à une atteinte tissulaire réelle ou potentielle ou décrites en ces termes »<sup>3</sup>.

Cette définition reconnaît le caractère subjectif de la douleur, qui est donc un phénomène complexe avec un aspect multidimensionnel : sensoriel, affectif, émotionnel, cognitif et comportemental.

#### 1.1.1.1. Douleur aiguë et douleur chronique

La durée d'évolution permet de distinguer la douleur aiguë « signal d'alarme », de la douleur chronique « douleur maladie ».

La douleur aiguë est un symptôme qui aide au diagnostic et dont le principal rôle est de protéger l'organisme. Elle est transitoire, de courte durée puis disparaît généralement avec un traitement étiologique.

La douleur chronique est une douleur persistante (qui évolue depuis plus de 3 à 6 mois), c'est une véritable maladie en soi, inutile et destructrice, qui induit de nombreux retentissements : physique, psychologique, familial et social. Au stade de douleur chronique, elle représente pour le patient l'essentiel de sa maladie et peut s'accompagner de dépression.

#### 1.1.1.2. Mécanismes à l'origine de la douleur

On distingue trois grands mécanismes à l'origine de la douleur, qui s'opposent par leur sémiologie, leurs actions et les traitements à prescrire<sup>4 5</sup> :

- La douleur par excès de nociception : il s'agit d'une stimulation persistante et excessive des récepteurs périphériques de la douleur (les nocicepteurs). Sa cause est multiple : tumeurs, traumatismes, infections et son traitement consiste en l'administration d'antalgiques et d'anesthésiques.

---

<sup>3</sup> Merskey, Albe Fessard, et Bonica, « Pain terms : a current list with definitions and notes on usage ».

<sup>4</sup> Dunne et al., « Pain and pain syndromes ».

<sup>5</sup> Queneau et al., « Introduction à la physiopathologie de la douleur : applications aux douleurs viscérales ».

- La douleur neuropathique : il s'agit d'une lésion ou maladie des composants du système nerveux central ou périphérique. Les antalgiques classiques sont généralement inefficaces<sup>6</sup> : son traitement consiste en l'administration de gabapentinoïdes ou d'antidépresseurs tricycliques.
- La douleur nociplastique : il s'agit d'une douleur secondaire à une altération de la transmission et/ou de l'intégration nociceptive, en l'absence de lésion tissulaire réelle ou potentielle à l'origine de l'activation de nocicepteurs (douleur nociceptive) ou de lésion/maladie du système nerveux somato-sensoriel périphérique et/ou central (douleurs neuropathique). Le traitement en est très complexe, variable selon l'étiologie de la douleur nociplastique.

De plus, il peut exister des douleurs dans lesquelles plusieurs mécanismes générateurs sont impliqués. On parle alors de douleur mixte.

### 1.1.1.3. Composantes psychologiques de la douleur

Quatre composantes permettent d'analyser une expérience douloureuse<sup>7</sup> :

- La composante sensori-discriminative : elle correspond à la localisation et à la propagation du message douloureux dans ses caractéristiques de qualité, d'intensité, de durée et de localisation.
- La composante affectivo-émotionnelle : elle correspond à l'impact de la douleur sur l'affectivité et les émotions. Cette composante fait partie intégrante de l'expérience douloureuse, elle est dépendante du contexte de celle-ci et conditionne la perception ainsi que le mode d'expression de la douleur.
- La composante cognitive : elle correspond à la représentation personnelle que le patient se fait de sa douleur, souvent en lien direct avec l'histoire personnelle et ses expériences douloureuses passées.
- La composante comportementale : elle correspond aux répercussions de la douleur sur le comportement, entraînant des modifications pouvant être verbales (cris, soupirs, plaintes...) ou non verbales (mimiques, attitudes de protection ou d'évitement).

---

<sup>6</sup> Queneau et al.

<sup>7</sup> Besson, *La douleur*.

## 1.1.2. Mécanismes neurophysiologiques : la nociception

### 1.1.2.1 Le trajet du message nociceptif

L'aptitude des tissus de l'organisme à générer une douleur lors d'un stimulus offensant dépend de la présence de récepteurs spécifiques, nommés nocicepteurs. Ces récepteurs sont les terminaisons libres de fibres nerveuses des neurones sensitifs primaires, constituant des arborisations plexiformes dans les tissus cutanés, musculaires, articulaires et viscéraux. Il n'existe pas de récepteurs anatomiques spécifiques de la douleur<sup>8 9</sup>.

Le message nociceptif (Figure 1) est ensuite transmis jusqu'au premier relai nerveux par différentes fibres, affectant directement ou indirectement la perception de la douleur, classées en fibres myélinisées et non myélinisées.

- Les fibres A $\delta$  myélinisées ont un petit diamètre et une vitesse de conduction moyenne. Elles répondent à une stimulation intense et sont responsables de la première douleur, appelée douleur « rapide ».
- Les fibres C amyéliniques, de diamètre plus faible se distinguent par leur de vitesse de conduction lente. Elles répondent à des stimulations intenses dites nociceptives (mécaniques, thermiques ou chimiques) et sont responsables de la seconde douleur, appelée douleur « tardive »<sup>10</sup>.

Ces fibres de fin diamètre A $\delta$  et C conduisent le message douloureux puis se projettent sur les cornes dorsales de la moelle spinale, plus spécifiquement dans les couches superficielles de la corne postérieure de la substance grise médullaire où se fait le premier traitement central de la douleur.

Elles font ensuite un relai avec des neurones nociceptifs secondaires, qui sont alors activés et délivrent un message excitateur vers les centres supérieurs, par trois cheminements possibles, vers le thalamus<sup>4</sup>. Le thalamus est un centre d'intégration de l'information nociceptive qui joue un rôle déterminant dans la modulation de la douleur. Il est divisé en plusieurs noyaux bien identifiés, qui reçoivent des afférences spécifiques des différentes voies nociceptives, selon le trajet emprunté à la sortie de la moelle.

Il s'établira alors, un contact post-synaptique avec un neurone tertiaire, qui conduira enfin l'information nociceptive vers différentes régions du cortex somatosensoriel et certaines structures limbiques<sup>11</sup>.

---

<sup>8</sup> Besson.

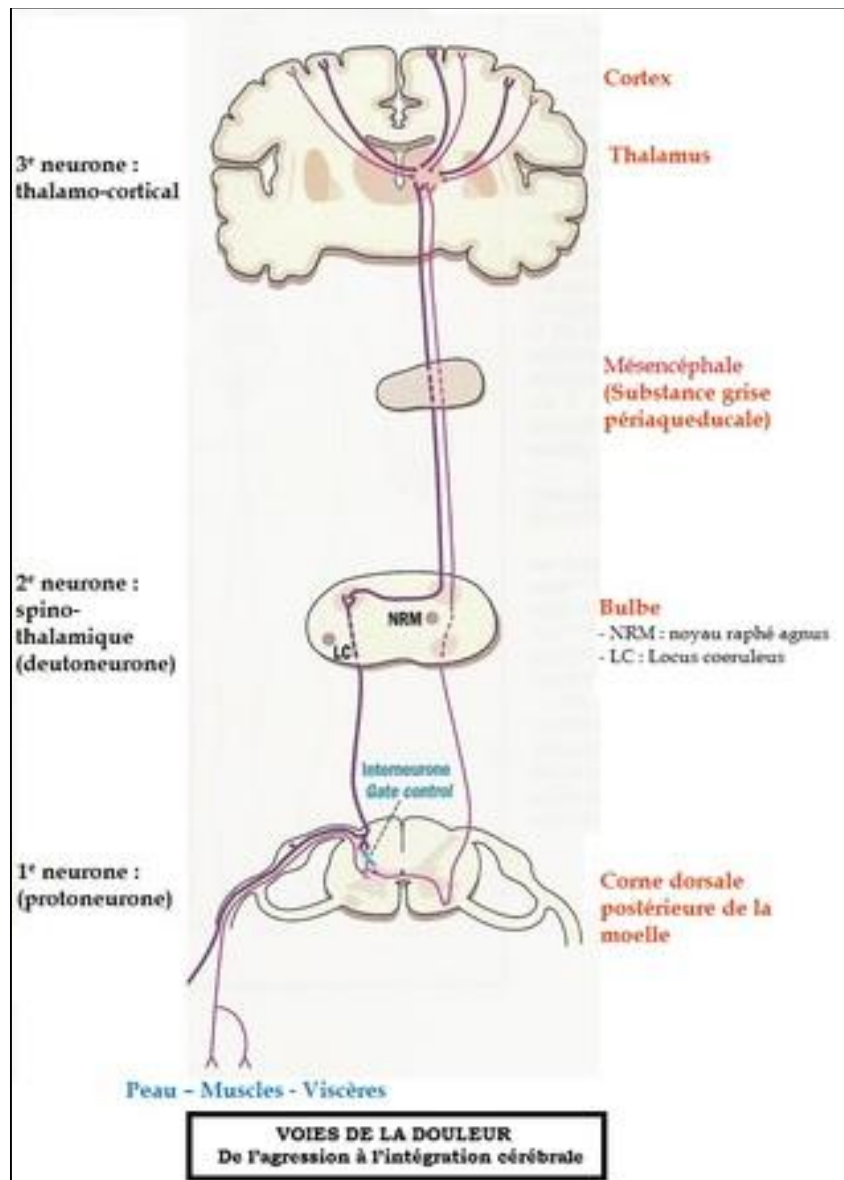
<sup>9</sup> Boucher et Godefroy, « Neurophysiologie de la douleur ».

<sup>10</sup> Lantéri-Minet, « Nociception céphalique ».

<sup>11</sup> Marchand, *Le phénomène de la douleur : comprendre pour soigner*.

Dans le système nerveux central, ces différentes voies de la douleur se projettent vers des régions qui se spécialisent, soit dans la composante sensori-discriminative soit dans la composante affectivo-émotionnelle de la douleur. L'information nociceptive va donc à la fois rejoindre des centres qui renseignent sur le caractère sensoriel de la douleur (sa localisation, sa durée et son intensité) et d'autres qui sont responsables de la composante affective de la douleur (aspect désagréable et mémoire de l'expérience douloureuse)<sup>12 13</sup>.

Figure 1 : Le trajet du message douloureux



Source : Guendouz, « Physiologie et physiopathologie de la douleur », 2019.

<sup>12</sup> Marchand.

<sup>13</sup> Guirimand et Le Bars, « Physiologie de la nociception ».

### 1.1.2.2. Les systèmes de modulation du message nociceptif <sup>14 15</sup>

A chacune des trois étapes de transmission du message nociceptif vers les centres nerveux, celui-ci subit des modulations inhibitrices ou excitatrices au niveau synaptique (Figure 2).

La modulation inhibitrice s'exerce essentiellement au niveau segmentaire lors de la pénétration des afférences dans la moelle, au niveau de la substance gélatineuse de Rolando.

A la suite de la stimulation nociceptive des terminaisons nerveuses libres, différents agents chimiques produits par la terminaison nerveuse ou par des tissus adjacents, sont libérés localement. On en note deux types : les substances algogènes comme le glutamate et la substance P, neurotransmetteurs de la nociception, qui activent les neurones au niveau de la corne dorsale et les substances sensibilisatrices comme les prostaglandines, qui vont abaisser le seuil d'activation des nocicepteurs.

Ces substances vont donc dans le sens d'une hyperalgésie, face à laquelle deux mécanismes inhibiteurs se mettent en place, un mécanisme nerveux via des interneurones activés par les fibres nerveuses elles-mêmes et l'autre chimique via la sécrétion d'endomorphines qui inhibent la transmission du messages douloureux véhiculé par les fibres fines A $\delta$  et C, en bloquant la libération de substance P.

La modulation peut également s'exercer au niveau supra-segmentaire par l'intermédiaire de contrôles descendants inhibiteurs sérotoninergiques provenant des structures cérébrales (notamment la substance grise péri-aqueducule).

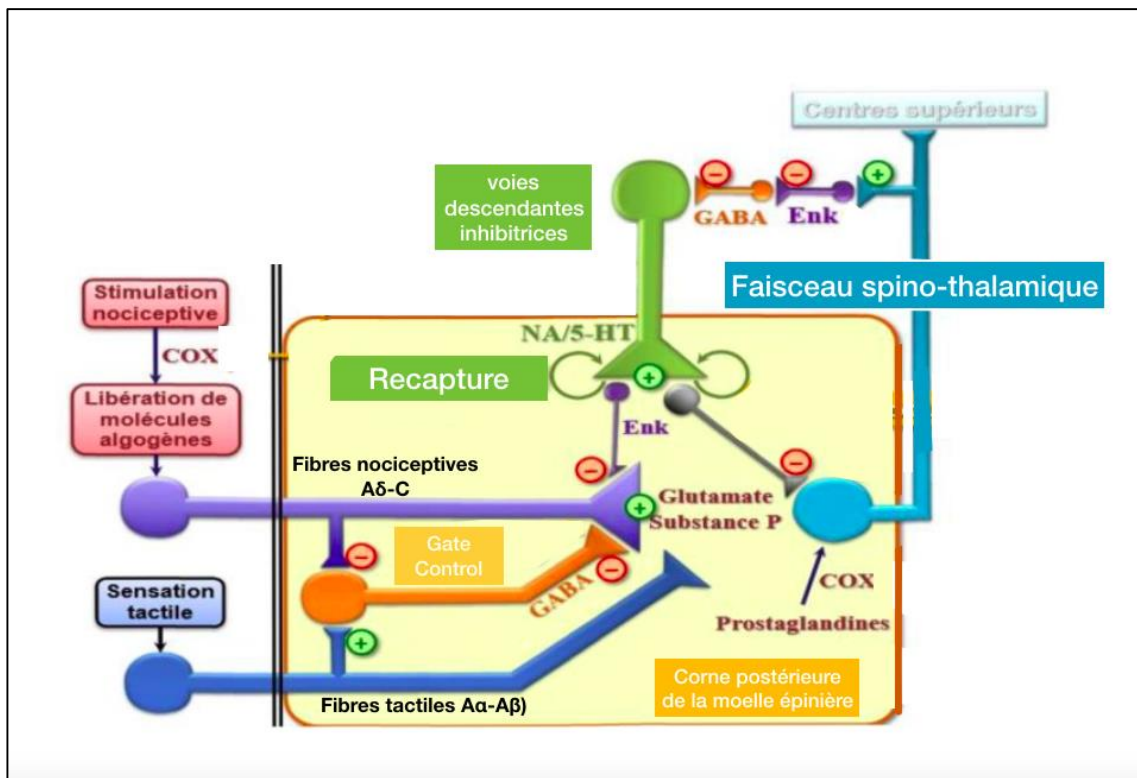
---

<sup>14</sup> Descroix., *Douleurs orofaciales*.

<sup>15</sup> Deville De Périère, *Comprendre et prendre en charge la douleur en odontologie*.



Figure 2 : La modulation du message nociceptif



Source : Auteur, d'après Dr Taoufik, « Analgésiques », 2018.

## 1.2 Somesthésie orofaciale

Les douleurs oro-faciales partagent les mécanismes neurophysiologiques similaires avec les douleurs d'autres régions somatiques vues précédemment avec toutefois quelques variantes à noter<sup>16</sup>.

### 1.2.1 Anatomie et physiologie du système trigeminal <sup>17 18</sup>

Tout d'abord, la sensibilité de la face, et de surcroît de la cavité orale, est assurée par le nerf trijumeau ou V<sup>ème</sup> nerf crânien. Il est composé de fibres nerveuses sensibles et motrices. La branche sensitive donne naissance à trois nerfs sensitifs (Figure 3) : le nerf ophtalmique (V<sub>1</sub>), le nerf maxillaire (V<sub>2</sub>) et le nerf mandibulaire (V<sub>3</sub>). D'autres nerfs contribuent à l'innervation sensitive de la tête et du cou comme les nerfs facial (VII), glossopharyngien (IX) et vague (X). Les fibres nerveuses (Aβ, Aδ et C) se projettent sur le complexe sensitif du trijumeau (CST), qui constitue le premier relai du système nerveux central pour les informations somesthésiques oro-faciales. En effet, ce complexe s'étend à travers le tronc cérébral des premiers segments cervicaux jusqu'à la limite caudale du mésencéphale.

<sup>16</sup> Dallel et al., « Neurobiologie de la douleur trigéminal ».

<sup>17</sup> Dallel et al.

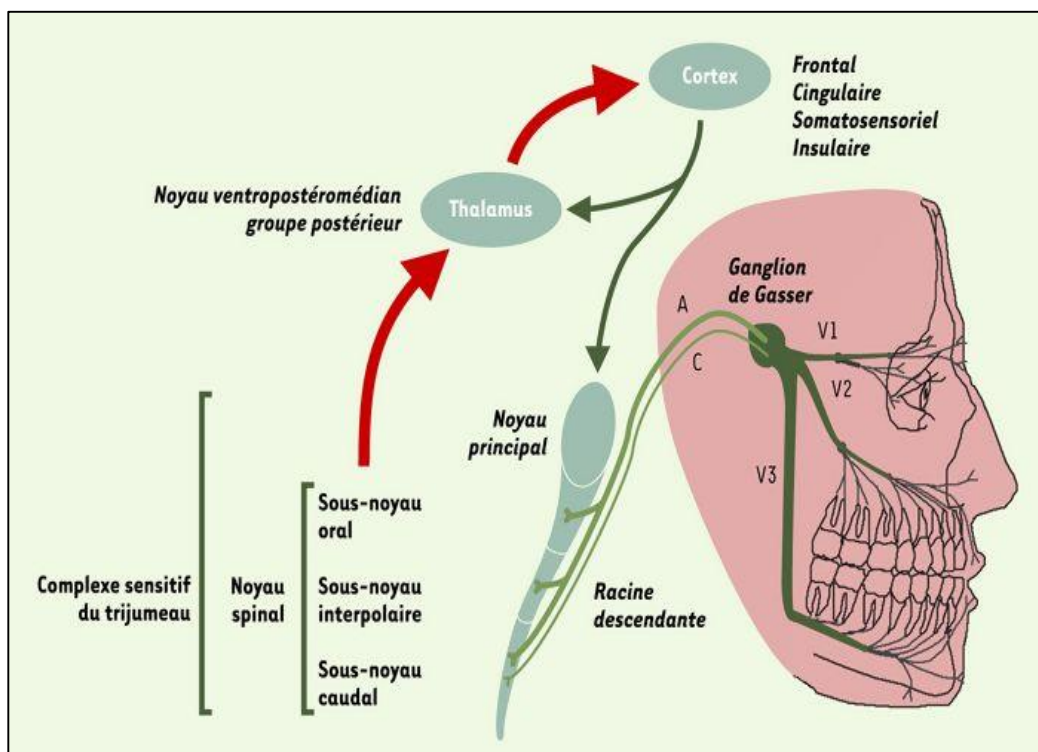
<sup>18</sup> Descroix., *Douleurs orofaciales*.

Il comporte deux noyaux : rostralement le noyau principal (plus spécifiquement dédié aux messages non nociceptifs) et caudalement le noyau spinal. Ce dernier est lui-même subdivisé en trois sous-noyaux : le sous-noyau oral, le sous-noyau interpolaire et le sous-noyau caudal et il reçoit la majeure partie des informations nociceptives par la racine descendante du V. Le noyau spinal forme une continuité anatomique avec les cornes dorsales de la moelle épinière.

La transmission du message nerveux se poursuit vers les centres supérieurs par l'intermédiaire de relai situés dans la formation réticulaire bulbaire et dans le thalamus. Ils atteignent le cortex cérébral ou le thalamus par diverses voies qui diffèrent selon leur point de départ (noyau principal ou sous noyau caudal) et les sensations mises en jeu (respectivement tactiles et thermo-algiques).

Un système de modulation du message nerveux existe comme au niveau médullaire. Au niveau du complexe sensitif du trijumeau, les messages sensitifs sont modulés par des interneurones et des neurones de connexions internucléaires. En effet, il existe des connexions intratrigéminales ascendantes et descendantes faisant communiquer entre eux les différents noyaux du complexe. A titre d'exemple, le sous-noyau caudal inhibe ou favorise la transmission des messages vers le noyau principal.

Figure 3 : Organisation du complexe sensitif du nerf trijumeau



Source : Dallel et al., « Neurobiologie de la douleur trigéminale », 2003.

### 1.2.2 Particularités des douleurs oro-faciales <sup>19</sup>

Le système nerveux périphérique trigéminal présente des particularités qui rendent les douleurs oro-faciales spécifiques et difficiles à diagnostiquer<sup>20</sup>.

Tout d'abord, l'innervation sympathique dans le nerf trijumeau est beaucoup moins importante que dans les nerfs spinaux, ce qui pourrait expliquer la présence plus faible de syndromes douloureux régionaux complexes au niveau de la face, par rapport aux autres parties du corps<sup>21</sup>.

De plus, le système nerveux trigéminal semble plus résistant à l'apparition de douleurs neuropathiques, grâce à une résistance face au développement d'activités ectopiques, suite à une lésion du système nerveux, comme au niveau spinal<sup>22 23</sup>.

Aussi, les neurones du trijumeau pourraient être spécifiquement sensibles aux oestrogènes. Ceci pourrait en partie expliquer les différences de prévalence en fonction du sexe observées pour la plupart des douleurs chroniques de la face. Cependant, la présence comme l'absence d'oestrogènes semblent augmenter la sensibilité à la douleur céphalique<sup>24</sup>.

Enfin, le sous-noyau caudal est un lieu de convergence pour des afférences nerveuses de différentes régions anatomiques, ce qui signifie qu'un neurone peut être stimulé par des stimuli appliqués sur des tissus éloignés les uns des autres tels que la peau, les muqueuses, la pulpe dentaire, etc. Des douleurs des tissus profonds sont donc souvent ressenties par les patients au niveau cutané, ce qui complique le diagnostic.

Le sous-noyau caudal reçoit également des afférences issues des racines sensibles de C1 à C3 (qui innervent les muscles du cou et de la nuque), ce qui expliquerait les douleurs référées au niveau de la face d'origine cervicale ou encore de douleurs d'origine dentaire irradiant vers la nuque<sup>25</sup>.

---

<sup>19</sup> Descroix., *Douleurs orofaciales*.

<sup>20</sup> Hoffmann et Matthews, « Comparison of sympathetic neurons in orofacial and upper extremity nerves : implications for causalgia ».

<sup>21</sup> Matthews, « Autonomic mechanisms in oral sensations ».

<sup>22</sup> Tal et Devor, « Ectopic discharge in injured nerves : comparison of trigeminal and somatic afferents ».

<sup>23</sup> Hargreaves, « Orofacial pain ».

<sup>24</sup> Gorsky, Silverman, et Chinn, « Clinical characteristics and management outcome in the burning mouth syndrome : an open study of 130 patients ».

<sup>25</sup> Yu, Sessle, et Hu, « Differential effects of cutaneous and deep application of inflammatory irritant on mechanoreceptive field properties of trigeminal brain stem nociceptive neurons ».

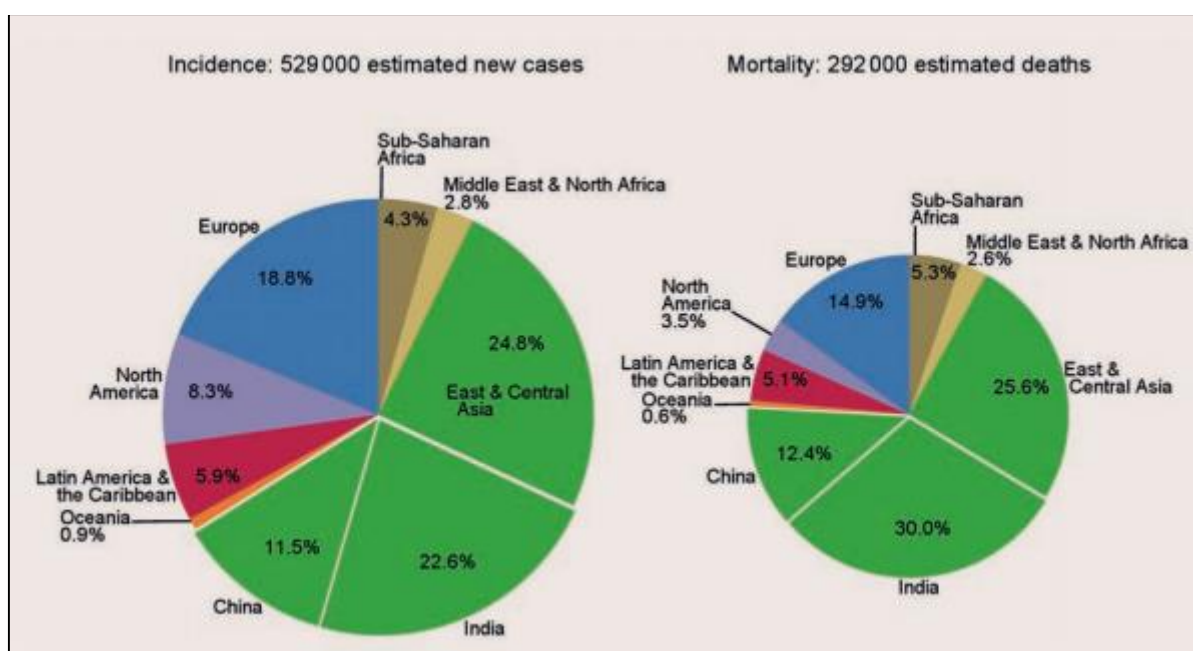
## 2 : Les cancers de la tête et du cou

### 2.1. Généralités : données épidémiologiques

Le National Cancer Institute définit le cancer de la tête et du cou comme un cancer qui affecte la cavité nasale, les sinus, les lèvres, la bouche, les glandes salivaires, la gorge ou le larynx. Il regroupe plusieurs types de cancers qui diffèrent par leur épidémiologie, leur histopathologie et leur étiologie<sup>26</sup>.

En 2012, il représente la 7<sup>ème</sup> forme la plus courante de cancer dans le monde et la 9<sup>ème</sup> cause de décès par cancer. On estime à 529 000 le nombre de nouveaux cas survenus cette même année dont 292 000 décès<sup>27</sup>.

Figure 4 : Diagramme représentant l'incidence et la mortalité des cancers oraux et pharyngés selon une répartition mondiale en pourcentage



Source : Stewart et Wild, « World Cancer Report 2014 », 2014.

Le continent asiatique est le plus largement touché avec environ 60 % des cancers suivi du continent européen avec 18.8 % (Figure 4.). On remarque que dans les régions les moins développées, la mortalité due aux cancers est plus importante.

<sup>26</sup> National cancer institute, « Head and neck cancers ».

<sup>27</sup> Stewart et Wild, « World Cancer Report 2014 ».

Aux États-Unis et en Europe, la survie à 5 ans d'un cancer de la cavité orale et du pharynx est proche de 40 %, mais les taux sont plus bas dans les pays en voie de développement<sup>28</sup>.

Malgré des avancées significatives en chirurgie carcinologique, le taux de survie n'a montré qu'une amélioration modérée au cours des 20 dernières années<sup>29 30 31</sup>. De plus, les cancers de la tête et du cou ont de graves conséquences sur la qualité de vie des patients, la morbidité après traitement étant très importante et requiert un suivi pluridisciplinaire à vie<sup>32</sup>.

Environ 90% des cancers de la tête et du cou sont des carcinomes épidermoïdes<sup>33</sup>.

## **2.2. Le carcinome épidermoïde : facteurs de risque et pronostic**

Le carcinome épidermoïde est une tumeur maligne ayant pour origine une prolifération incontrôlée et anarchique de cellules épithéliales. Son expansion est rapide et provoque une destruction tissulaire locale voir une dissémination à distance selon un processus métastatique. Le risque de récurrence est important<sup>34</sup>.

### **2.2.1 Les différents facteurs de risque**

La consommation de tabac (sous toutes ses formes) et d'alcool sont les principaux facteurs de risque. En effet, le risque de développer un carcinome est accru à partir de 20 paquets-année de tabac et est directement proportionnel à la quantité d'alcool ingérée. De plus, l'intoxication mixte éthylo-tabagique a un effet synergique, il multiplie par 15 le risque d'apparition d'un cancer de la tête et du cou.

D'autre part, la chique de bétel, les radiations ionisantes et ultraviolets ainsi que certains types du virus du papillome humain (HPV) sont d'autres facteurs de risque avérés des carcinomes épidermoïdes ; en effet ils peuvent induire à eux seuls un cancer<sup>35 36</sup>.

On retrouve aussi des facteurs de risques probables associés dans le développement d'un carcinome, tels que le manque d'hygiène bucco-dentaire induisant une septicité orale, l'inflammation chronique, induite notamment par des traumatismes et irritations répétées et des facteurs nutritionnels.

---

<sup>28</sup> Stewart, Wild, et World health organization, *World cancer report 2014*.

<sup>29</sup> Braakhuis, Leemans, et Brakenhoff, « Expanding fields of genetically altered cells in head and neck squamous carcinogenesis ».

<sup>30</sup> Forastiere et al., « Head and neck cancer ».

<sup>31</sup> Bianchini et al., « Head and neck cancer : the possible role of stem cells ».

<sup>32</sup> Bianchini et al.

<sup>33</sup> Cuffari et al., « Pain complaint as the first symptom of oral cancer : a descriptive study ».

<sup>34</sup> Dridi, *La gencive pathologique de l'enfant à l'adulte : diagnostics et thérapeutiques*.

<sup>35</sup> PDQ Screening and prevention editorial board, « Oral cavity and oropharyngeal cancer prevention (PDQ®) ».

<sup>36</sup> Axéll et al., « Oral white lesions with special reference to precancerous and tobacco-related lesions : conclusions of an international symposium held in Uppsala, Sweden. »

### 2.2.2 La carcinogénèse

La carcinogénèse est le processus cellulaire pathologique aboutissant à la transformation d'un tissu sain en un tissu cancéreux, pouvant schématiquement être décomposé en trois étapes<sup>37</sup> :

1. Initiation : l'exposition à des facteurs carcinogènes exogènes (décrits ci-dessus) et endogènes tels que les antécédents médicaux et familiaux, les prédispositions génétiques, les désordres hormonaux, la senescence, à l'origine de mutations génétiques et d'anomalies du cycle cellulaire.
2. Promotion : le passage à un état pré-cancéreux par une sélection d'un clone cellulaire anormal et immortel porteur d'une mutation induite par une rupture de l'homéostasie et du cycle cellulaire. Ce clone prolifère avec une accumulation successive d'altérations génétiques jusqu'à générer une tumeur.
3. Progression : progression de la tumeur (ici épithéliale) vers le chorion sous-jacent puis dissémination métastatique.

### 2.2.3 Pronostic

La moitié des cancers diagnostiqués sont associés à des métastases. Ceci est principalement dû à un diagnostic tardif, lié au manque d'information des patients et des praticiens. Il en découle que le pronostic d'un carcinome épidermoïde de la cavité orale est intermédiaire voire mauvais, variant de 20 à 50 % de survie à 5 ans en moyenne. Le pronostic, la qualité de vie du patient traité et son taux de survie sont donc directement corrélés au stade d'évolution cancéreuse lors du diagnostic.

Le diagnostic précoce est donc d'une importance primordiale et le chirurgien-dentiste doit pouvoir identifier rapidement des lésions malignes de la cavité orale<sup>38</sup>.

---

<sup>37</sup> Mangione, Dridi, et Gaultier, « Carcinome épidermoïde et ulcérations buccales ».

<sup>38</sup> Mangione, Dridi, et Gaultier.

## 2.3. Des lésions potentiellement malignes aux cancers de la cavité orale : les différentes formes cliniques

### 2.3.1 Classification

En 2007, l'OMS a publié une classification des lésions potentiellement malignes de la cavité orale ayant pour objectif de faciliter le diagnostic pour le plus grand nombre de praticiens<sup>39</sup>. Les lésions potentiellement malignes sont des lésions qui possèdent un potentiel de transformation maligne et/ou qui peuvent se retrouver au voisinage d'une lésion maligne. Elles possèdent des altérations génétiques ainsi que des modifications cytologiques en commun avec les lésions malignes sans qu'il y ait franchissement de la membrane basale.

Tout d'abord, d'un point de vue histologique, ces lésions peuvent présenter des :

- Hyperplasies : augmentation anormale du nombre de cellules ;
- Atrophies : diminution de la taille et/ou du nombre de cellules ;
- Dysplasies : développement et organisation anarchique des cellules au sein d'un tissu. La dysplasie épithéliale retrouvée à l'examen histologique est le marqueur le plus prédictif d'une future transformation maligne.

D'autre part, d'un point de vue anatomopathologique, le terme de néoplasie intra-épithéliale est préféré à celui de dysplasie (OIN en anglais pour « *Oral Intraepithelial Neoplasia* » et selon la terminologie internationale). En effet, le groupe d'experts de l'OMS a recommandé de tester un système binaire pour classer les OIN selon leur niveau d'évolution :

- OIN de bas grade : faisant référence à une dysplasie légère, intéressant uniquement la couche basale et supra-basale de l'épithélium. A ce stade, le potentiel malin est estimé à 1%.
- OIN de haut grade : indiquant une dysplasie moyenne à sévère, soit une dysplasie concernant plus que la couche épithéliale supra-basale, avec un potentiel malin évalué à 11%. Elle peut être apparentée à un carcinome intraépithélial ou carcinome *in situ* (CIS). Ici, la lame basale n'est toujours pas franchie mais toute la hauteur de l'épithélium peut être concernée<sup>40 41 42</sup>.

---

<sup>39</sup> Warnakulasuriya, Johnson, et Waal, « Nomenclature and classification of potentially malignant disorders of the oral mucosa ».

<sup>40</sup> Gauzeran, *Des lésions à risque aux cancers des muqueuses orales*.

<sup>41</sup> Izumo, « Oral premalignant lesions : from the pathological viewpoint ».

<sup>42</sup> Küffer et Lombardi, « Premalignant lesions of the oral mucosa : a discussion about the place of oral intraepithelial neoplasia (OIN) ».

### 2.3.2 Leucoplasie

L'affection la plus fréquemment retrouvée est la leucoplasie. Elle correspond cliniquement à une lésion blanche à risque discutable de cancérisation après exclusion de toutes les lésions ou affections n'ayant pas un risque accru pour le cancer<sup>43</sup>.

On distingue les leucoplasies homogènes (Figure 5), d'aspect régulier et circonscrit, à très faible risque de transformation des leucoplasies inhomogènes (Figure 6), d'aspect plutôt irrégulier, à risque de transformation élevé. Le diagnostic définitif de leucoplasie peut être porté lorsqu'aucun facteur étiologique autre que l'usage du tabac ou de la noix d'arec n'a été retrouvé et lorsque l'examen histologique a exclu toute affection spécifique. Le résultat de la biopsie permet de retenir le diagnostic de leucoplasie et d'affirmer le cas échéant la présence et le grade de l'OIN.

Le traitement des leucoplasies repose principalement sur l'élimination des facteurs de risque et sur l'exérèse chirurgicale<sup>44</sup>.

Figure 5 : Leucoplasie homogène



Source : Laskaris, *Atlas de poche des maladies buccales*, 2007.

---

<sup>43</sup> Warnakulasuriya, Johnson, et Waal, « Nomenclature and classification of potentially malignant disorders of the oral mucosa ».

<sup>44</sup> Ben Slama, « Affections potentiellement malignes de la muqueuse buccale : nomenclature et classification ».



Figure 6 : Leucoplasie inhomogène



Source : Dr Moreau, 2019.

### 2.3.3 Autres lésions pré-cancéreuses

Les autres affections potentiellement malignes comme l'érythroplasie, la fibrose sous-muqueuse, la chéilite actinique, le lupus érythémateux discoïde et les affections héréditaires (dyskératose congénitale et l'épidermolyse bulleuse) sont plus rares<sup>45</sup>.

#### 2.3.3.1 Erythroplasie

L'érythroplasie est une « plaque veloutée, rouge brillant, le plus souvent uniforme sans trace de kératinisation, souvent très étendue mais ayant une limite nette » (Figure 7).

Dans 91% des cas, on retrouve à l'histologie une dysplasie importante, un carcinome *in situ* ou un carcinome épidermoïde invasif débutant, ce qui confère à cette lésion le potentiel de transformation maligne le plus élevé<sup>46</sup>.

Dans le cas où l'on retrouve une lésion inhomogène rouge et blanche on parlera plutôt d'érythroleucoplasie.

---

<sup>45</sup> Ben Slama.

<sup>46</sup> Laskaris, *Atlas de poche des maladies buccales*.

Figure 7 : Érythroplasie du bord latéral de la langue



Source : Laskaris, *Atlas de poche des maladies buccales*, 2007.

### 2.3.3.2 Le cas particulier du lichen plan

Le caractère potentiellement malin du lichen plan buccal est toujours discuté. Le lichen plan est une dermatose chronique inflammatoire qui touche fréquemment la muqueuse orale. Son étiologie actuellement admise serait celle d'une maladie auto-immune à médiation cellulaire. On en reconnaît six formes buccales différentes dont les plus fréquentes sont réticulée (Figure 8) et érosives<sup>47</sup>.

De nombreuses études tentent de mettre en évidence un risque de transformation maligne du lichen plan oral montrant un taux variant de 0 à 10 %, mais en général dépassant rarement les 2 %<sup>48</sup>.

Il surviendrait plutôt à la phase tardive du lichen plan (lichen plan atrophique [Figure 9] et état post-lichénien) après plusieurs années, où l'aspect et l'histologie de la muqueuse orale sont modifiés<sup>49 50</sup>.

La biopsie permet le diagnostic et la détection précoce de modifications dysplasiques en son sein<sup>51</sup>.

---

<sup>47</sup> Edwards et Kelsch, « Oral lichen planus : clinical presentation and management ».

<sup>48</sup> Seintou et al., « Histoire naturelle et transformation maligne du lichen plan buccal. 1ère partie, Mise au point ».

<sup>49</sup> van der Meij, Schepman, et van der Waal, « The possible premalignant character of oral lichen planus and oral lichenoid lesions : a prospective study ».

<sup>50</sup> Silverman, Gorsky, et Lozada-Nur, « A prospective follow-up study of 570 patients with oral lichen planus : persistence, remission, and malignant association ».

<sup>51</sup> Eisen, « The clinical features, malignant potential, and systemic associations of oral lichen planus : a study of 723 patients ».

Figure 8 : Forme réticulée du lichen plan



Source : Laskaris, *Atlas de poche des maladies buccales*, 2007.

Figure 9 : Forme atrophique du lichen plan



Source : Dr Moreau, 2019.

## 2.3.4 Le carcinome épidermoïde<sup>52</sup>

### 2.3.4.1 Localisation préférentielle

Au niveau topographique on le retrouve dans 50 % des cas au niveau du plancher buccal et de la langue, particulièrement les bords latéraux.

Les autres localisations préférentielles sont les gencives, le trigone rétromolaire, les vestibules et faces internes des joues, le palais osseux, le voile du palais et plus rarement les lèvres.

### 2.3.4.2 Formes cliniques

Le carcinome épidermoïde peut revêtir de nombreux aspects cliniques.

- Le carcinome verruqueux (Figure 10) : variante de bas grade du carcinome épidermoïde. On observe cliniquement une masse exophytique blanche dont la surface apparaît verruqueuse.

Figure 10 : Carcinome verruqueux



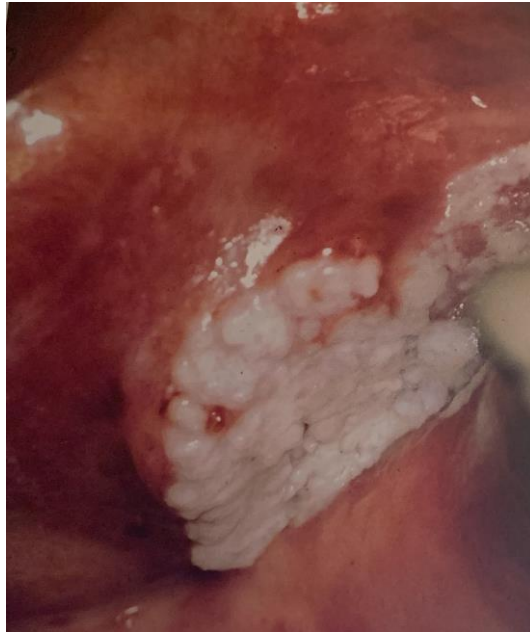
Source : Laskaris, *Atlas de poche des maladies buccales*, 2007.

---

<sup>52</sup> Gauzeran, *Des lésions à risque aux cancers des muqueuses orales*.

- Le carcinome épidermoïde sous forme leucoplasique (Figure 11) :

Figure 11 : Le carcinome épidermoïde sous forme leucoplasique



Source : Laskaris, *Atlas de poche des maladies buccales*, 2007.

- La forme ulcérée : elle peut être plane (Figure 12), fissuraire (Figure 13) ou ulcéro-infiltrante (Figure 14) :

Figure 12 : Le carcinome épidermoïde sous forme ulcérée plane



Source : Gauzeran, *Des lésions à risque aux cancers des muqueuses orales*, 2014.

Figure 13 : Le carcinome épidermoïde sous forme fissuraire



Source : Gauzeran, *Des lésions à risque aux cancers des muqueuses orales*, 2014.

Figure 14 : Le carcinome épidermoïde sous forme ulcéro-infiltrante



Source : Gauzeran, *Des lésions à risque aux cancers des muqueuses orales*, 2014.

- La forme végétante simple (Figure 15) ou ulcéro-végétante (Figure 16) :

Figure 15 : Le carcinome épidermoïde sous forme végétante simple



Source : Gauzeran, *Des lésions à risque aux cancers des muqueuses orales*, 2014.

Figure 16 : Le carcinome épidermoïde sous forme ulcéro-végétante



Source : Laskaris, *Atlas de poche des maladies buccales*, 2007.

- La forme érosive (Figure 17) :

Figure 17 : Le carcinome épidermoïde sous forme érosive



Source : Gauzeran, *Des lésions à risque aux cancers des muqueuses orales*, 2014.

#### 2.3.4.2 Caractéristiques cliniques

L'ulcération du carcinome épidermoïde, présente des bords surélevés, éversés, de consistance ferme. Le fond nécrotique saigne au contact et l'ulcération repose sur une base indurée dépassant la surface ulcérée.

L'induration lésionnelle ou péri-lésionnelle est un signe caractéristique et quasi pathognomonique, cependant il ne peut pas être identifié au niveau de la gencive attachée ou du palais dur.

La palpation des aires ganglionnaires peut retrouver des adénopathies cervico-faciales fermes et fixes par rapport aux plans profonds.

A un stade plus avancé, les signes accompagnateurs sont beaucoup plus marqués : saignements fréquents, dysarthrie, dysphagie, dyscataprosie, halitose, déviation de la langue en protraction.

Concernant la douleur, il s'agit d'un symptôme fruste et il est généralement admis qu'elle est le plus souvent absente au stade précoce, cependant le facteur algique n'est pas corrélé systématiquement à l'ancienneté ou la taille d'une lésion. Cela explique le retard diagnostique considérable lié à ce type de cancer. Toutefois, le carcinome est-il réellement asymptomatique ? Et à quel moment deviendrait-il symptomatique ?



## 3 : Prévalence des douleurs oro-faciales dans les cancers oraux

---

### 3.1 Revue de la littérature

Au cours des dix dernières années, une seule revue systématique a été publiée dans la littérature, traitant des douleurs dues aux cancers tête et cou (T&C) ainsi qu'aux facteurs associés<sup>53</sup>.

#### 3.1.1 Etudes non spécifiques

Une étude européenne de Breivik et al. publiée en 2008 avait pour objectif d'améliorer la compréhension de la douleur liée au cancer. Des patients présentant tous les stades de cancer ont participé à une enquête téléphonique. Plus de la moitié des patients contactés présentait des douleurs modérées à sévère au moins une fois par mois. De plus, une douleur persistante est souvent retrouvée chez les patients présentant un cancer de la tête et du cou, avant et après traitement<sup>54</sup>.

Une revue avait été précédemment effectuée sur la prévalence de la douleur chez les patients cancéreux. Les auteurs rapportaient une prévalence globale de la douleur supérieure à 50 % pour tous les types de cancer ; la plus importante étant le cancer de la tête et du cou, avec une prévalence de la douleur dans 70 % des cas<sup>55</sup>.

Williams et al. ont réalisé une revue de la littérature sur la prévalence de la douleur dans les cancers de la tête et du cou<sup>56</sup>. Ils ont interrogé à l'aide d'un questionnaire 70 patients ayant reçu ou étant sous traitement anticancéreux, ou encore en phase avancée de cancer. Ils ont obtenu une prévalence de 34 % qu'ils ont comparé aux chiffres de prévalence de 17 études publiées entre 1978 et 2000 qui ont révélé des taux entre 40 et 94 %.

Epstein et al. ont, quant à eux, traité ce sujet dans le cadre d'une étude sur les douleurs dues aux thérapies du cancer et ont rapporté une prévalence d'environ 50 % de douleurs avant traitement<sup>57</sup>.

Les principales données des études non spécifiques sont résumées dans le Tableau 1.

---

<sup>53</sup> Macfarlane et al., « Head and neck cancer pain : systematic review of prevalence and associated factors ».

<sup>54</sup> Breivik et al., « Cancer-related pain : a pan-European survey of prevalence, treatment, and patient attitudes ».

<sup>55</sup> van den Beuken-van Everdingen et al., « Prevalence of pain in patients with cancer : a systematic review of the past 40 years ».

<sup>56</sup> Williams et al., « Prevalence of pain in head and neck cancer out-patients ».

<sup>57</sup> Epstein et al., « A systematic review of orofacial pain in patients receiving cancer therapy ».

Tableau 1 : Comparatif des études non spécifiques

Auteurs/Année	Titre abrégé (Pubmed)	Nom de la revue (Impact Factor)	Type d'étude Niveau de preuve	Objectif	Population étudiée	Prévalence douleur cancer T&C	Nombre d'études retenues
Van den Beuken-van Everdingen et al. 2007	Prevalence of pain in patients with cancer: A systematic review of the past 40 years	Annals of Oncology (1,93)	Revue systematique	Prévalence de la douleur chez les patients atteints cancer	Tous les types et tous les stades de cancer	70%	52
Williams et al. 2010	Prevalence of pain in head and neck cancer out-patients	The Journal of Laryngology & Otology (0,40)	Revue narrative en partie	Comparer cette étude avec les études précédentes enquêtant sur les douleurs des cancers T&C	Tous les stades de cancer T&C	Entre 40 et 94 %	17
Epstein et al. 2010	A systematic review of orofacial pain in patients receiving cancer therapy.	Supportive Care Cancer (2,75)	Revue systematique	Déterminer la prévalence et la sévérité de la douleur due au cancer et à son traitement	Tous les stades de cancer T&C	Entre 36 et 81%	39

Source : Auteur, 2020.

### 3.1.2 Etude spécifique<sup>58</sup>

Comme mentionné précédemment, Mc Farlane et al. ont réalisé une revue systématique intitulée « Head and neck cancer pain : systematic review of prevalence and associated factors ».

Dans les principales bases de données bibliographiques, ils ont combiné les termes de recherche « tête et cou, pharynx, oropharynx, hypopharynx, larynx, bouche et langue » avec « cancer, carcinome, néoplasme, maligne ou tumeur » ainsi que différentes classifications de la douleur et le terme « qualité de vie ». 82 études ont été retenues publiées entre 1981 et 2011 (81 % des études se situant entre 2000 et 2011).

Les auteurs soulignent la faible qualité des publications, qui ne suivent que peu les recommandations internationales, que ce soit en termes de taille de l'échantillon de population, de méthodologie, de traitement des sources potentielles de biais ou encore de manque d'informations.

Au total, l'estimation combinée de la prévalence de la douleur dans les différentes études s'élevait à 57 % avant traitement et 42 % après traitement, mais les études sont très hétérogènes. On retrouve des valeurs de prévalence entre 9 et 98 % en fonction de la méthodologie de l'étude, du site primaire du cancer, du stade du cancer, des modalités de traitement, des méthodes d'évaluation de la douleur et de l'âge des participants.

<sup>58</sup> Macfarlane et al., « Head and neck cancer pain : systematic review of prevalence and associated factors ».

En ce qui concerne les facteurs associés à la douleur, ils peuvent être classés de la manière suivante :

- Non relatif au cancer : âge, sexe, facteurs socio-démographiques, consommation d'alcool et de tabac, comorbidités, facteurs psychologiques, soins dentaires et sensation de goût métallique ;
- Relatif au cancer : localisation, stade et taille du cancer et facteurs relatifs au traitement tel que le type et la durée du traitement.

Là encore, d'importantes corrélations ont été montrées mais les résultats sont très variables pour pouvoir tirer des conclusions. Aucune étude n'a pu cependant démontrer de lien entre la douleur et le niveau d'éducation, la consommation de tabac, la comorbidité et les soins dentaires.

En revanche, l'influence du type de traitement semble être significativement associé à la douleur. Les résultats de cette étude montrent que la douleur augmente souvent pendant le traitement et reste élevée jusqu'à six mois ou plus avant d'atteindre des niveaux comparables à la situation avant traitement.

Cette étude montre que la douleur est effectivement présente dans les cancers de la tête et du cou, que ce soit avant ou après traitement et représente un problème de santé publique, mais elle démontre également le manque d'études épidémiologiques de bonne qualité, qui nous permettraient de tirer des conclusions et des conduites à tenir sur le dépistage et la gestion de ces douleurs.

### **3.2. Les manifestations cliniques de la douleur**

Comment cette douleur se manifeste-t-elle cliniquement ?

Une étude rétrospective de L. Cuffari et al. en 2006<sup>59</sup> avait pour objectif d'évaluer la douleur au moment du diagnostic chez un grand nombre de patients admis entre 1977 et 1998 dans un service spécialisé dans les cancers T&C au Brésil. Les cas de 271 patients sur 1412 ont été analysés, correspondant uniquement à ceux décrivant la douleur comme plainte principale.

Douze douleurs différentes ont été observées : mal de gorge (37,6 %), douleur à la langue (14,0 %), douleur à la bouche (12,9 %) ; douleur à la déglutition (11,1 %), douleur dentaire (5,9 %) ; mal d'oreille (5,9 %) ; douleur palatine (4,1 %) ; *burning mouth syndrome* (3,3 %) ; douleur gingivale (2,2%) ; douleur à la mastication (1,1 %) ; cervicalgie (1,1 %) et douleur faciale (0,7 %).

Les auteurs n'ont trouvé un lien significatif avec la douleur, que sur les T3 et T4 de la langue et du plancher.

---

<sup>59</sup> Cuffari et al., « Pain complaint as the first symptom of oral cancer : a descriptive study ».

D'autre part, une étude de Connely et al. en 2004<sup>60</sup> a été réalisée sur un petit échantillon de patients.

- 15 patients ont été inclus au moment du diagnostic avant tout traitement et ont répondu au UCSF Oral Cancer Pain Questionnaire, utilisé pour quantifier la douleur ressentie par les patients ayant un carcinome épidermoïde oral, en différenciant les douleurs spontanées ou liées à la fonction. Les patients ont révélé des douleurs aiguës, intenses, des douleurs pulsatiles et des sensibilités au tact
- 14 patients ont révélé des restrictions fonctionnelles liées au cancer. En moyenne, les patients ont présenté significativement plus de douleurs liées à la fonction que de douleurs aiguës, spontanées et intenses.

### **3.3. Les douleurs en fonction du stade du cancer**

Deux études<sup>61 62</sup> ont comparé l'intensité et les caractéristiques de la douleur selon les différents stades du cancer, dont les détails sont résumés dans le Tableau 2.

Les douleurs semblent apparaître et évoluer avec le cancer dans les deux études. Elles semblent même marquer la transition entre la lésion potentiellement maligne et le cancer dans l'étude de Lam et Schmidt.

Concernant cette dernière, les patients cancéreux présentaient différentes tailles de tumeurs (27 % T1, 50 % T2, 8 % T3 et 15 % T4), cependant les auteurs des deux études précisent qu'il n'y a aucune corrélation entre la taille de la tumeur et l'intensité de la douleur.

Comme pour l'étude précédemment rapportée de Cuffari et al., les patients des deux études ont présenté significativement plus de restrictions fonctionnelles et de douleurs à la fonction que de douleurs aiguës et spontanées.

Ces résultats ne sont qu'en partie en adéquation avec la revue systématique de Mc Farlane et al. présentée précédemment. En effet, lors de son analyse des facteurs relatifs au cancer associés aux douleurs, les auteurs montrent que sur 11 articles parlant du stade du cancer, seulement 5 trouvent une association significative avec l'intensité douloureuse.

Plusieurs limites sont évidemment à considérer sur ces études et des études longitudinales sont nécessaires pour déterminer comment la douleur d'un patient se développe au cours de l'évolution de son cancer.

---

<sup>60</sup> Connely et Schmidt, « Evaluation of pain in patients with oral squamous cell carcinoma ».

<sup>61</sup> Lam et Schmidt, « Orofacial pain onset predicts transition to head and neck cancer ».

<sup>62</sup> Yang, Zhang, et Li, « Comparison of orofacial pain of patients with different stages of precancer and oral cancer ».

Tableau 2 : Comparaison de deux études concernant la douleur en fonction du stade du cancer

	D. K. Lam & B. L. Schmidt	Y. Yang, P. Zhang & W. Li
<b>Titre</b>	Orofacial pain onset predicts transition to head and neck cancer	Comparison of orofacial pain of patients with different stages of precancer and oral cancer
<b>Année</b>	2011	2017
<b>Objectif</b>	Comparer les douleurs orofaciales chez des patients ayant : - une muqueuse buccale saine, - porteurs d'une lésion potentiellement maligne - et atteint de carcinome épidermoïde oral	Comparer les douleurs orofaciales chez des patients porteurs : - d'une lésion potentiellement maligne, - atteints de carcinome épidermoïde oral - ou d'une récurrence de carcinome
<b>Moyen</b>	UCSF Oral Cancer Pain Questionnaire	
<b>Nombre et répartition des patients</b>	21 patients sains (S) 20 lésions potentiellement malignes (PM) 44 carcinomes épidermoïdes (C) N= 85	37 lésions potentiellement malignes (PM) 124 carcinomes épidermoïdes (C) 21 récurrences de carcinome (RC) N= 182
<b>Résultats/ Intensité douloureuse Douleurs spontanées Restrictions fonctionnelles</b>	Significativement plus élevé pour C	RC > C > PM Significativement plus élevé pour RC et C

Source : Auteur, 2020.

### 3.4. Les douleurs dues aux traitements du cancer<sup>63</sup>

Epstein et al. ont réalisé une revue systématique intitulée « A systematic review of orofacial pain in patients receiving cancer therapy ».

Dans les principales bases de données, ils ont combiné le terme « douleur » avec les mots « cancer, cancer tête et cou, radiothérapie » et avec différents types de thérapies anti-cancéreuses comme les chimiothérapies. 39 études ont été retenues, publiées entre 1998 et 2008.

L'objectif était de déterminer la prévalence et la sévérité des douleurs dues aux thérapies du cancer ainsi que leurs impacts sur la qualité de vie.

Toutes les thérapies actuelles du cancer, que sont la chirurgie (résection de la tumeur), la chimiothérapie et la radiothérapie augmentent l'intensité de la douleur, d'autant plus lorsqu'elles sont combinées. La douleur est présente chez environ 50 % des patients avant traitement, 81% pendant le traitement, 70 % à la fin et encore 36 % à 6 mois après traitement.

<sup>63</sup> Epstein et al., « A systematic review of orofacial pain in patients receiving cancer therapy ».

De plus, la plupart des patients sous chimiothérapie et radiothérapie développe une mucite, une pathologie muqueuse extrêmement douloureuse<sup>64 65</sup>.

Bien qu'une grande partie de l'augmentation de la douleur au cours du traitement semble être due aux mucites, elle peut également avoir pour origine le cancer lui-même, l'inflammation et les infections causées par la chirurgie et la chimiothérapie ou la lésion des nerfs sensitifs dans la région. Enfin, la douleur est généralement résistante aux antalgiques ce qui impacte largement la qualité de vie des patients.

Cependant, les auteurs rapportent plusieurs biais à ces études, notamment le nombre limité d'études prospectives évaluant la douleur pendant le traitement puis après traitement ou encore l'hétérogénéité des diagnostics, des traitements et des outils de mesure de la douleur selon les études, ce qui entraîne des difficultés d'interprétation.

Les résultats indiquent la nécessité de grandes études randomisées multi-centriques pour évaluer et classer les douleurs oro-faciales liées aux différents traitements du cancer et permettre d'établir des recommandations.

En résumé, les cancers oraux peuvent générer des douleurs oro-faciales, dès le diagnostic et qui semblent s'accroître avec l'avancée du cancer. Elles sont hétérogènes et ont diverses origines ce qui les rend difficiles à mettre en évidence. Il est donc nécessaire d'étudier les mécanismes de la douleur orofaciale au niveau moléculaire et au niveau cellulaire afin de comprendre leurs implications dans les douleurs dues au cancer.

---

<sup>64</sup> Campos et al., « Oral mucositis in cancer treatment : natural history, prevention and treatment ».

<sup>65</sup> Barkokebas et al., « Impact of oral mucositis on oral-health-related quality of life of patients diagnosed with cancer ».

## **4 : Mécanismes physiopathologiques des douleurs oro-faciales dues au cancer : revue de la littérature**

---

### **4.1. Introduction**

Des modèles expérimentaux de douleur induite par le cancer ont été publiés dans les années 2000 et ont fourni des données sur les mécanismes physiopathologiques associés à la progression tumorale. Cependant, il existe peu de modèles expérimentaux spécifiques au cancer oral. Ainsi, les études ont pour la plupart été extrapolées à partir de travaux expérimentaux effectués sur les os longs et les nerfs rachidiens.

Une revue narrative de Benoliel et al. en 2007<sup>66</sup> a sélectionné plusieurs de ces études expérimentales établies sur des rongeurs et qui analysent diverses caractéristiques de la douleur cancéreuse comme la réponse inflammatoire initiale, les interactions avec les nerfs périphériques, les effets sur les os et les modifications du système nerveux central (SNC) qui en résultent.

Historiquement, il était proposé que selon sa localisation, la tumeur pouvait, en progressant, comprimer les structures sensibles à la douleur comme les nerfs, les vaisseaux et l'os ou envahir les structures environnantes, provoquant d'importants dommages tissulaires et nerveux.

Cependant, comme vu précédemment, plusieurs études soulignent le manque de corrélation entre la taille du cancer oral et l'intensité de la douleur. Ce qui suggère que la douleur est probablement indépendante de tout effet de masse dans les cancers oraux.

La douleur causée par le cancer oral serait plutôt le résultat d'une sensibilisation et/ou d'une activation des afférences nociceptives primaires par des médiateurs inflammatoires libérés localement par la tumeur et les cellules associées.

### **4.2. Les médiateurs de la douleur due au cancer oral**

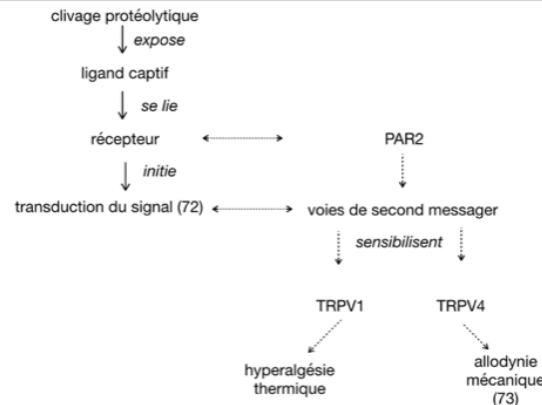
De nombreuses molécules et voies physiopathologiques diverses influent de manière importante sur la relation complexe qui existe entre la cancérogenèse, l'expression tumorale et l'inflammation. La douleur est produite et entretenue par la sécrétion de médiateurs algogènes dans le microenvironnement du cancer.

---

<sup>66</sup> Benoliel et al., « Orofacial pain in cancer. Part I, Mechanisms ».

Le microenvironnement tumoral est défini comme étant le résultat des interactions entre les cellules tumorales et les composantes cellulaires, moléculaires et mécaniques qui les entourent<sup>67</sup>. Les médiateurs que l'on retrouve le plus fréquemment dans le microenvironnement tumoral sont résumés dans le Tableau 3.

Tableau 3 : Rôle des principaux médiateurs de l'inflammation dans la douleur cancéreuse

Mediateurs	Secrétés par le cancer oral	Rapport direct avec la nociception	Récepteurs localisation : nocicepteurs afferents primaires des neurones sensoriels périphériques	Rôle dans la douleur cancéreuse
Endothéline 1	oui	oui	ETAR et ETBR	Pickering a établi que la concentration d'ET-1 est un facteur plus important que le volume tumoral dans l'établissement de la douleur cancéreuse (70)
Protéases	oui	oui les protéases activent leurs récepteurs directement ou indirectement par leur produit peptidique	PARs	
Nerve Growth Factor NGF	oui	oui	Haute affinité TrkA et basse affinité p75	implication dans l'invasion péri-nerveuse (75) ainsi que dans la prolifération de la tumeur (82)
Prostaglandines	non établi	non établi rôle plutôt indirect de COX2	Recepteurs couplés aux protéines G (GPCR, plusieurs types)	L'inhibition sélective de COX-2 dans le sarcome expérimental réduit la croissance tumorale, la destruction osseuse et la douleur (Viet et Schmidt)

Source : Auteur, 2020.

#### 4.2.1 Endothéline-1

L'endothéline-1 est un peptide vasoactif puissant, connu pour produire un comportement nociceptif et pour être à l'origine de douleurs cancéreuses<sup>68</sup>.

Sa présence importante dans le micro-environnement du carcinome épidermoïde oral ainsi que son rôle dans l'établissement de la douleur ont été confirmés par des études expérimentales<sup>69 70</sup>.

<sup>67</sup> Swartz et al., « Tumor microenvironment complexity : emerging roles in cancer therapy ».

<sup>68</sup> Davar, « Endothelin-1 and metastatic cancer pain ».

<sup>69</sup> Pickering, Jordan, et Schmidt, « Elevated salivary endothelin levels in oral cancer patients : a pilot study ».

<sup>70</sup> Pickering et al., « Effect of peripheral endothelin-1 concentration on carcinoma-induced pain in mice ».



## 4.2.2 Protéases

Le microenvironnement tumoral comprend également de nombreuses protéases comme la tryptase, la sérine-protéase et les cyclo-oxygénases ainsi que des peptides protéolytiques comme la trypsine.

Une étude expérimentale de Schmidt et Lam en 2010 a incriminé PAR2, le récepteur des protéases, dans la douleur cancéreuse<sup>71 72</sup>. Ils ont conclu que la libération continue de protéases dans le microenvironnement tumoral pourrait produire une excitation continue des afférences nociceptives primaires, conduisant à une allodynie mécanique chez les patients atteints de cancer oral<sup>73</sup>.

## 4.2.3 Nerve Growth Factor (NGF)

Le NGF, normalement sécrété pour favoriser la croissance locale et la survie des neurones sensitifs, serait également retrouvé dans le microenvironnement de nombreux cancers et sa présence entraînerait probablement un certain nombre de changements qui contribuent à la douleur, notamment par son implication dans la physiopathologie de l'invasion péri-nerveuse (IPN)<sup>74 75</sup>.

### 4.2.3.1 L'invasion péri-nerveuse (IPN)

Liebig et al. ont donné la définition la plus largement acceptée de l'IPN. Celle-ci est définie pour des tumeurs à proximité d'un nerf et impliquant un tiers de sa circonférence et/ou la présence de cellules tumorales dans l'une des trois couches de la gaine nerveuse<sup>76</sup>.

Le nerf trijumeau est le plus à risque d'IPN car il donne une importante innervation cutanée au niveau de la tête et du cou<sup>77</sup>.

Lorsque les patients atteints de carcinomes développent des symptômes tels que des paresthésies, une hyperesthésie ou des douleurs dans la distribution d'une branche du trijumeau, il s'agit d'une IPN clinique<sup>78</sup>.

---

<sup>71</sup> Lam et Schmidt, « Serine proteases and protease-activated receptor 2-dependent allodynia : a novel cancer pain pathway ».

<sup>72</sup> Russo, Soh, et Trejo, « Proteases display biased agonism at protease-activated receptors: location matters ! »

<sup>73</sup> Amadesi et al., « Protease-activated receptor 2 sensitizes TRPV1 by protein kinase C epsilon- and A-dependent mechanisms in rats and mice ».

<sup>74</sup> Ma et al., « Expression of nerve growth factor and tyrosine kinase receptor alpha and correlation with perineural invasion in pancreatic cancer ».

<sup>75</sup> Kolokythas et al., « Nerve growth factor and tyrosine kinase A receptor in oral squamous cell carcinoma : is there an association with perineural invasion ? »

<sup>76</sup> Liebig et al., « Perineural invasion in cancer : a review of the literature ».

<sup>77</sup> Mendenhall et al., « Skin cancer of the head and neck with perineural invasion ».

<sup>78</sup> Keerthi et al., « Perineural invasion of oral squamous cell carcinoma : a new hurdle for surgeons ».

L'invasion péri-nerveuse entraîne un taux de récurrence plus élevé et un mauvais pronostic par rapport aux patients sans IPN<sup>79</sup>. Comme vu précédemment, les récurrences cancéreuses sont plus douloureuses que les cancers initiaux<sup>80</sup>.

#### 4.2.3.2 Autres rôles du NGF

Une étude de Ye et al. en 2011<sup>81</sup> a montré que le blocage de l'expression du NGF dans deux modèles expérimentaux murins de cancer oral diminuait la prolifération tumorale, la nociception et la perte de poids. Le blocage du NGF diminuait également l'expression des récepteurs PAR2, TRPV1, et TRPA1 dont le rôle dans la douleur cancéreuse a été montré précédemment.

#### 4.2.4 Prostaglandines

Les prostaglandines sont des médiateurs de l'inflammation connus pour augmenter la sensibilité aux stimuli douloureux, notamment dans les afférences nociceptives primaires cutanées (fibres C)<sup>82</sup>. Ils sont synthétisés par l'action des enzymes COX-1 et COX-2. Une élévation de l'expression de COX-2 a été observée dans les cancers T&C notamment<sup>83 84 85</sup>. Les inhibiteurs de COX pourraient contrôler la croissance tumorale<sup>86 87</sup> et l'inhibition sélective de COX-2 dans le sarcome expérimental réduit la croissance tumorale, la destruction osseuse et la douleur<sup>88</sup>.

L'inflammation accompagne donc la plupart des processus tumoraux ; progressivement des lésions nerveuses et des processus neuropathiques vont apparaître et même prédominer. Certains médiateurs inflammatoires, comme le TNF- $\alpha$ , jouent même un rôle important dans l'initiation de la douleur neuropathique<sup>89</sup>.

---

<sup>79</sup> Liebig et al., « Perineural invasion in cancer : a review of the literature ».

<sup>80</sup> Yang, Zhang, et Li, « Comparison of orofacial pain of patients with different stages of precancer and oral cancer ».

<sup>81</sup> Ye et al., « Nerve growth factor links oral cancer progression, pain, and cachexia ».

<sup>82</sup> Martin et al., « Leukotriene and prostaglandin sensitization of cutaneous high-threshold C- and A-delta mechanonociceptors in the hairy skin of rat hindlimbs ».

<sup>83</sup> Chan et al., « Cyclooxygenase-2 expression is up-regulated in squamous cell carcinoma of the head and neck ».

<sup>84</sup> Mestre et al., « Inhibition of cyclooxygenase-2 expression : an approach to preventing head and neck cancer ».

<sup>85</sup> Fosslien, « Molecular pathology of cyclooxygenase-2 in neoplasia ».

<sup>86</sup> Lin et al., « Cyclooxygenase-2 : a novel molecular target for the prevention and treatment of head and neck cancer ».

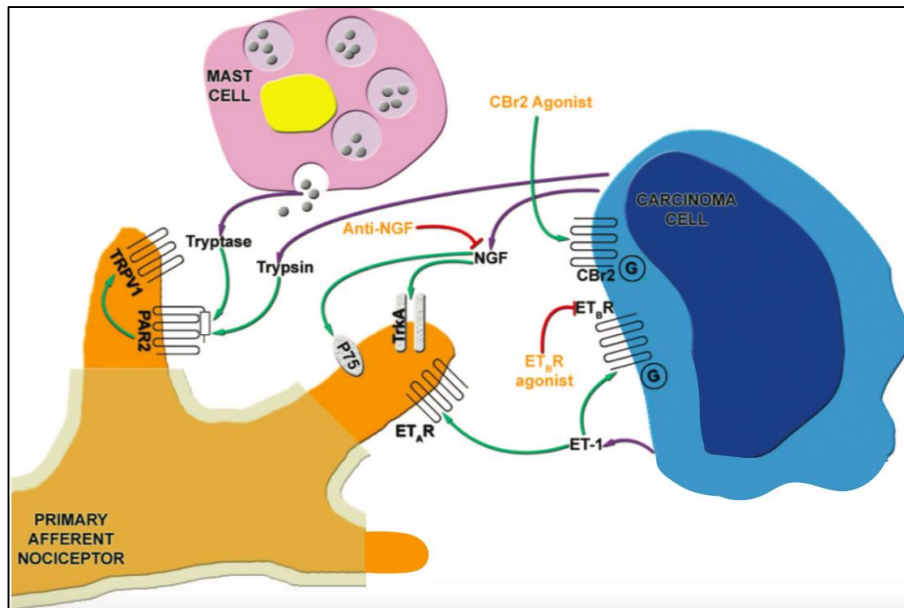
<sup>87</sup> Yang et al., « Regulation of cell growth by selective COX-2 inhibitors in oral carcinoma cell lines ».

<sup>88</sup> Sabino et al., « Simultaneous reduction in cancer pain, bone destruction, and tumor growth by selective inhibition of cyclooxygenase-2 ».

<sup>89</sup> Benoliel et al., « Orofacial pain in cancer. Part I, Mechanisms ».

Les principaux médiateurs de la douleur cancéreuse orale sont résumés dans la Figure 18.

Figure 18 : Médiateurs de la douleur cancéreuse orale.



Source : Viet et Schmidt, « Biologic mechanisms of oral cancer pain and implications for clinical therapy », 2012.

### 4.3. De l'inflammation aux douleurs neuropathiques

Comme mentionné précédemment, la douleur neuropathique résulte d'une lésion ou d'une maladie du système nerveux central ou périphérique.

L'invasion péri-nerveuse vu précédemment, la protéolyse et la libération de médiateurs de l'inflammation par la tumeur peuvent entraîner des douleurs neuropathiques en endommageant les fibres sensorielles et sympathiques. La lésion d'un nerf peut entraîner la mort des cellules nerveuses, mais si un moignon proximal survit, la guérison peut impliquer une réorganisation anarchique des fibres nerveuses avec une activité nerveuse ectopique, à l'origine de douleurs paroxystiques.

Des changements neuroplastiques vont progressivement se mettre en place en modifiant le comportement du nocicepteur. Les terminaisons nerveuses vont être activées en réaction à des stimuli précédemment inférieurs au seuil ou même spontanément. Ces changements neuroplastiques commencent à la périphérie puis progressent vers les ganglions de racine dorsale et le système nerveux central. L'analyse des données récentes suggère que ces changements neuroplastiques font partie intégrante de la douleur liée au cancer<sup>90</sup>.

<sup>90</sup> Benoliel et al.

## Conclusion

---

La relation entre les douleurs oro-faciales et les cancers oraux est complexe, à l'image de l'organisation et des spécificités anatomique de cette région ; néanmoins, il est clair que la douleur est un problème important chez les patients présentant un cancer des VADS.

Elle peut être retrouvée à tous les stades du cancer<sup>91</sup> et notamment en être son symptôme inaugural<sup>92</sup>. Elle pourrait même, dans certains cas de lésions potentiellement malignes, signer le passage à la malignité<sup>93</sup>. Mais ses manifestations cliniques sont très hétérogènes ce qui rend le diagnostic d'autant plus difficile<sup>94</sup>.

En ce qui concerne les mécanismes physiopathologiques de cette douleur, le cancer et son micro-environnement libèrent des médiateurs inflammatoires qui interagissent avec une variété de récepteurs et qui vont activer les neurones nociceptifs primaires ce qui va entraîner les premières douleurs. Progressivement, l'inflammation va endommager les fibres nerveuses et provoquer des douleurs neuropathiques et des changements neuroplastiques qui - à terme - vont modifier le système nerveux central<sup>95 96</sup>.

Récemment, les recherches sur la cancérogenèse et la douleur ont même convergé et l'hypothèse d'une autre interaction entre neurones et cellules cancéreuses a été émise. En effet, des chercheurs ont montré dans la présence de fibres cholinergiques parasympathiques dans des cancers de la prostate, favorisant la dissémination du cancer. La stimulation adrénergique et cholinergique était nécessaire pour la cancérogenèse prostatique<sup>97</sup>.

Le système nerveux ne serait donc pas seulement responsable de la douleur, mais pourrait contribuer également à la cancérogenèse.

Même si différents aspects de la douleur dans les cancers oraux ont été suggérés, les données disponibles ne sont pas suffisantes et des études multidisciplinaires de bonne qualité sont nécessaires pour comprendre l'entière dimension de ce problème et ainsi améliorer la qualité de vie des patients.

---

<sup>91</sup> Yang, Zhang, et Li, « Comparison of orofacial pain of patients with different stages of precancer and oral cancer ».

<sup>92</sup> Cuffari et al., « Pain complaint as the first symptom of oral cancer : a descriptive study ».

<sup>93</sup> Lam et Schmidt, « Orofacial pain onset predicts transition to head and neck cancer ».

<sup>94</sup> Cuffari et al., « Pain complaint as the first symptom of oral cancer : a descriptive study ».

<sup>95</sup> Benoliel et al., « Orofacial pain in cancer. Part I, Mechanisms ».

<sup>96</sup> Keerthi et al., « Perineural invasion of oral squamous cell carcinoma : a new hurdle for surgeons ».

<sup>97</sup> Magnon et al., « Autonomic nerve development contributes to prostate cancer progression ».

## Bibliographie

---

Amadesi, S., G. S. Cottrell, L. Divino, K. Chapman, E. F. Grady, F. Bautista, R. Karanjia, et al. « Protease-activated receptor 2 sensitizes TRPV1 by protein kinase Cepsilon- and A-dependent mechanisms in rats and mice ». *The journal of physiology* 575, n° Pt 2 (2006): 555-71. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2006.111534>.

Axéll, T., J. J. Pindborg, C. J. Smith, et I. van der Waal. « Oral white lesions with special reference to precancerous and tobacco-related lesions : conclusions of an international symposium held in Uppsala, Sweden. » *Journal of oral pathology & medicine* 25, n° 2 (1996): 49-54.

Barkokebas, A., I. H. Silva, S. C. Andrade, A. A. T. Carvalho, L. A. M. Gueiros, S. M. Paiva, et J. C. Leão. « Impact of oral mucositis on oral-health-related quality of life of patients diagnosed with cancer ». *Journal of oral pathology & medicine* 44, n° 9 (2015): 746-51. <https://doi.org/10.1111/jop.12282>.

Ben Slama, L. « Affections potentiellement malignes de la muqueuse buccale : nomenclature et classification ». *Revue de stomatologie et de chirurgie maxillo-faciale* 111, n° 4 (2010): 208-12. <https://doi.org/10.1016/j.stomax.2010.07.007>.

Benoliel, R., J. Epstein, E. Eliav, R. Jurevic, et S. Elad. « Orofacial pain in cancer. Part I, Mechanisms ». *Journal of dental research* 86, n° 6 (2007): 491-505. <https://doi.org/10.1177/154405910708600604>.

Besson, J-M. *La douleur*. Paris : Editions Odile Jacob, 1992.

Beuken-van Everdingen, M. H. J. van den, J. M. de Rijke, A. G. Kessels, H. C. Schouten, M. van Kleef, et J. Patijn. « Prevalence of pain in patients with cancer : a systematic review of the past 40 years ». *Annals of oncology* 18, n° 9 (2007): 1437-49. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdm056>.

Bianchini, C., A. Ciorba, S. Pelucchi, R. Piva, et A. Pastore. « Head and neck cancer : the possible role of stem cells ». *European archives of oto-rhino-laryngology* 265, n° 1 (2008): 17-20. <https://doi.org/10.1007/s00405-007-0478-7>.

Boucher, Y., et J-N. Godefroy. « Neurophysiologie de la douleur ». *I.D. L'information dentaire* 82, n° 33 (2000): 2559-66.

Braakhuis, B. J., C. R. Leemans, et R. H. Brakenhoff. « Expanding fields of genetically altered cells in head and neck squamous carcinogenesis ». *Seminars in cancer biology* 15, n° 2 (2005): 113-20. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2004.08.004>.

Breivik, H., N. Cherny, B. Collett, F. de Conno, M. Filbet, A. J. Foubert, R. Cohen, et L. Dow. « Cancer-related pain : a pan-European survey of prevalence, treatment, and patient attitudes ». *Annals of oncology* 20, n° 8 (2009): 1420-33. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdp001>.

Campos, M. I., C. N. Campos, F. M. Aarestrup, et B. J. V. Aarestrup. « Oral mucositis in cancer treatment : natural history, prevention and treatment ». *Molecular and clinical oncology* 2, n° 3 (2014): 337-40. <https://doi.org/10.3892/mco.2014.253>.

Chan, G., J. O. Boyle, E. K. Yang, F. Zhang, P. G. Sacks, J. P. Shah, D. Edelstein, et al. « Cyclooxygenase-2 expression is up-regulated in squamous cell carcinoma of the head and neck ». *Cancer research* 59, n° 5 (1999): 991-94.

Connelly, S. T., et B. L. Schmidt. « Evaluation of pain in patients with oral squamous cell carcinoma ». *The journal of pain* 5, n° 9 (2004): 505-10. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2004.09.002>.

Cuffari, L., J. T. Tesseroli De Siqueira, K. Nemr, et A. Rapaport. « Pain complaint as the first symptom of oral cancer : a descriptive study ». *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics* 102, n° 1 (2006): 56-61. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2005.10.041>.

Dallel, R., L. Villanueva, A. Woda, et D. Voisin. « Neurobiologie de la douleur trigéminal ». *M/S Médecine sciences* 19, n° 5 (2003): 567-74. <https://doi.org/10.1051/medsci/2003195567>.

Davar, G. « Endothelin-1 and metastatic cancer pain ». *Pain medicine* 2, n° 1 (2001): 24-27. <https://doi.org/10.1046/j.1526-4637.2001.002001024.x>.

Descroix, V., éd. *Douleurs orofaciales*. Paris : Arnette, 2013.

Dridi, S.-M., éd. *La gencive pathologique de l'enfant à l'adulte : diagnostics et thérapeutiques*. Paris : Espace ID, 2013.

Dunne, F. J., H. Getachew, F. Cullenbrooke, et C. Dunne. « Pain and pain syndromes ». *British journal of hospital medicine* 79, n° 8 (2018): 449-53. <https://doi.org/10.12968/hmed.2018.79.8.449>.

Edwards, P. C., et R. Kelsch. « Oral lichen planus : clinical presentation and management ». *Journal - Canadian dental association* 68, n° 8 (2002): 494-99.

Eisen, D. « The clinical features, malignant potential, and systemic associations of oral lichen planus : a study of 723 patients ». *Journal of the american academy of dermatology* 46, n° 2 (2002): 207-14.

Epstein, J. B., C. Hong, R. M. Logan, A. Barasch, S. M. Gordon, L. Oberle-Edwards, L. Oberlee-Edwards, et al. « A systematic review of orofacial pain in patients receiving cancer therapy ». *Supportive care in cancer* 18, n° 8 (2010): 1023-31. <https://doi.org/10.1007/s00520-010-0897-7>.

Forastiere, A., W. Koch, A. Trotti, et D. Sidransky. « Head and neck cancer ». *The New England journal of medicine* 345, n° 26 (2001): 1890-1900. <https://doi.org/10.1056/NEJMra001375>.

Fosslien, E. « Molecular pathology of cyclooxygenase-2 in neoplasia ». *Annals of clinical and laboratory science* 30, n° 1 (2000): 3-21.

Gauzeran, D. *Des lésions à risque aux cancers des muqueuses orales*. 2e édition. Courbevoie : Editions CdP, 2014.

Gorsky, M., S. Silverman, et H. Chinn. « Clinical characteristics and management outcome in the burning mouth syndrome : an open study of 130 patients ». *Oral surgery, oral medicine, and oral pathology* 72, n° 2 (1991): 192-95.

Guirimand, F., et D. Le Bars. « Physiologie de la nociception ». *Annales françaises d'anesthésie et de réanimation* 15, n° 7 (1996): 1048-79. [https://doi.org/10.1016/S0750-7658\(96\)89477-9](https://doi.org/10.1016/S0750-7658(96)89477-9).

Hargreaves, K. M. « Orofacial pain ». *Pain* 152, n° Suppl. 3 (2011): S25-32. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2010.12.024>.

Hoffmann, K. D., et M. A. Matthews. « Comparison of sympathetic neurons in orofacial and upper extremity nerves : implications for causalgia ». *Journal of oral and maxillofacial surgery* 48, n° 7 (1990): 720-27.

Izumo, T. « Oral premalignant lesions : from the pathological viewpoint ». *International journal of clinical oncology* 16, n° 1 (2011): 15-26. <https://doi.org/10.1007/s10147-010-0169-z>.

Keerthi, R., A. Dutta, S. Agarwal, V. Kani, et A. Khatua. « Perineural invasion of oral squamous cell carcinoma : a new hurdle for surgeons ». *Journal of maxillofacial and oral surgery* 17, n° 1 (2018): 59-63. <https://doi.org/10.1007/s12663-016-0943-1>.

Kolokythas, A., D. P. Cox, N. Dekker, et B. L. Schmidt. « Nerve growth factor and tyrosine kinase A receptor in oral squamous cell carcinoma : is there an association with perineural invasion ? » *Journal of oral and maxillofacial surgery* 68, n° 6 (2010): 1290-95. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2010.01.006>.

Küffer, R., et T. Lombardi. « Premalignant lesions of the oral mucosa : a discussion about the place of oral intraepithelial neoplasia (OIN) ». *Oral oncology* 38, n° 2 (2002): 125-30.

Lam, D. K., et B. L. Schmidt. « Orofacial pain onset predicts transition to head and neck cancer ». *Pain* 152, n° 5 (2011): 1206-9. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2011.02.009>.

———. « Serine proteases and protease-activated receptor 2-dependent allodynia : a novel cancer pain pathway ». *Pain* 149, n° 2 (2010): 263-72. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2010.02.010>.

Lantéri-Minet, M. « Nociception céphalique ». *Revue neurologique* 156, n° Suppl. 4 (2000): 4-9.

Laskaris, G. *Atlas de poche des maladies buccales*. Paris : Flammarion Médecine-Sciences, 2007.

Liebig, C., G. Ayala, J. A. Wilks, D. H. Berger, et D. Albo. « Perineural invasion in cancer : a review of the literature ». *Cancer* 115, n° 15 (2009): 3379-91. <https://doi.org/10.1002/cncr.24396>.

Lin, D. T., K. Subbaramaiah, J. P. Shah, A. J. Dannenberg, et J. O. Boyle. « Cyclooxygenase-2 : a novel molecular target for the prevention and treatment of head and neck cancer ». *Head & neck* 24, n° 8 (2002): 792-99. <https://doi.org/10.1002/hed.10108>.

Ma, J., Y. Jiang, Y. Jiang, Y. Sun, et X. Zhao. « Expression of nerve growth factor and tyrosine kinase receptor a and correlation with perineural invasion in pancreatic cancer ». *Journal of gastroenterology and hepatology* 23, n° 12 (2008): 1852-59. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2008.05579.x>.

Macfarlane, T. V., T. Wirth, S. Ranasinghe, K. W. Ah-See, N. Renny, et D. Hurman. « Head and neck cancer pain : systematic review of prevalence and associated factors ». *Journal of oral & maxillofacial research* 3, n° 1 (2012). <https://doi.org/10.5037/jomr.2012.3101>.

Magnon, C., S. J. Hall, J. Lin, X. Xue, L. Gerber, S. J. Freedland, et P. S. Frenette. « Autonomic nerve development contributes to prostate cancer progression ». *Science* 341, n° 6142 (2013): 1236361. <https://doi.org/10.1126/science.1236361>.

Mangione, F., S.-M. Dridi, et F. Gaultier. « Carcinome épidermoïde et ulcérations buccales ». *Réalités cliniques* 27, n° 2 (2016): 83-89.

Marchand, S. *Le phénomène de la douleur : comprendre pour soigner*. 2<sup>e</sup> édition. Issy-les-Moulineaux: Elsevier-Masson, 2009.

Martin, H. A., A. I. Basbaum, G. C. Kwiat, E. J. Goetzl, et J. D. Levine. « Leukotriene and prostaglandin sensitization of cutaneous high-threshold C- and A-delta mechanonociceptors in the hairy skin of rat hindlimbs ». *Neuroscience* 22, n° 2 (1987): 651-59. [https://doi.org/10.1016/0306-4522\(87\)90360-5](https://doi.org/10.1016/0306-4522(87)90360-5).

Matthews, B. « Autonomic mechanisms in oral sensations ». *Proceedings of the finnish dental society* 85, n° 4-5 (1989): 365-73.

Meij, E. H. van der, K. P. Schepman, et I. van der Waal. « The possible premalignant character of oral lichen planus and oral lichenoid lesions : a prospective study ». *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics* 96, n° 2 (2003): 164-71. <https://doi.org/10.1016/S1079210403003056>.

Mendenhall, W. M., R. J. Amdur, R. W. Hinerman, J. W. Werning, R. S. Malyapa, D. B. Villaret, et N. P. Mendenhall. « Skin cancer of the head and neck with perineural invasion ». *American journal of clinical oncology* 30, n° 1 (2007): 93-96. <https://doi.org/10.1097/O1.coc.0000251224.16075.60>.

Merskey, H., D. Albe Fessard, et J. Bonica. « Pain terms : a current list with definitions and notes on usage ». *Pain* 24 (1986): S215-21. [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(86\)90113-2](https://doi.org/10.1016/0304-3959(86)90113-2).

Mestre, J. R., G. Chan, F. Zhang, E. K. Yang, P. G. Sacks, J. O. Boyle, J. P. Shah, D. Edelstein, K. Subbaramaiah, et A. J. Dannenberg. « Inhibition of cyclooxygenase-2 expression : an approach to preventing head and neck cancer ». *Annals of the New York academy of sciences* 889, n° 1 (1999): 62-71. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1999.tb08724.x>.

National cancer institute. « Head and neck cancers ». National cancer institute, 2 novembre 2013. <https://www.cancer.gov/types/head-and-neck/head-neck-fact-sheet>.



PDQ Screening and prevention editorial board. « Oral cavity and oropharyngeal cancer prevention (PDQ®) ». In *PDQ Cancer Information Summaries*, par PDQ Screening and prevention editorial board. Bethesda : National Cancer Institute, 2002. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65979/>.

Pickering, V., R. Jay Gupta, Phuong Quang, Richard C. Jordan, et Brian L. Schmidt. « Effect of peripheral endothelin-1 concentration on carcinoma-induced pain in mice ». *European journal of pain* 12, n° 3 (2008): 293-300. <https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2007.06.001>.

Pickering, V., R. C. K. Jordan, et B. L. Schmidt. « Elevated salivary endothelin levels in oral cancer patients : a pilot study ». *Oral oncology* 43, n° 1 (2007): 37-41. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2005.12.027>.

Queneau, P., M-L. Navez, R. Peyron, et B. Laurent. « Introduction à la physiopathologie de la douleur : applications aux douleurs viscérales ». *Gastroentérologie clinique et biologique* 27, n° Suppl. 3 (2003): 59-67.

Russo, A., U. J. K. Soh, et J. Trejo. « Proteases display biased agonism at protease-activated receptors : location matters ! ». *Molecular interventions* 9, n° 2 (2009): 87-98. <https://doi.org/10.1124/mi.9.2.8>.

Sabino, M. A. C., J. R. Ghilardi, J. L. M. Jongen, C. P. Keyser, N. M. Luger, D. B. Mach, C. M. Peters, et al. « Simultaneous reduction in cancer pain, bone destruction, and tumor growth by selective inhibition of cyclooxygenase-2 ». *Cancer research* 62, n° 24 (2002): 7343-49.

Seintou, A, N. Gaydarov, T. Lombardi, et J. Samson. « Histoire naturelle et transformation maligne du lichen plan buccal. 1ère partie, Mise au point ». *Médecine buccale chirurgie buccale* 18, n° 2 (2012): 89-107. <https://doi.org/10.1051/mbcb/2012006>.

Silverman, S., M. Gorsky, et F. Lozada-Nur. « A prospective follow-up study of 570 patients with oral lichen planus : persistence, remission, and malignant association ». *Oral surgery, oral medicine, and oral pathology* 60, n° 1 (1985): 30-34. [https://doi.org/10.1016/0030-4220\(85\)90210-5](https://doi.org/10.1016/0030-4220(85)90210-5).

Stewart, B. W., C. Wild, et World health organization, éd. *World cancer report 2014*. Lyon: IARC Press, 2014. <https://publications.iarc.fr/Non-Series-Publications/World-Cancer-Reports>.

Swartz, M. A., N. Iida, E. W. Roberts, S. Sangaletti, M. H. Wong, F. E. Yull, L. M. Coussens, et Y. A. DeClerck. « Tumor microenvironment complexity : emerging roles in cancer therapy ». *Cancer research* 72, n° 10 (2012): 2473-80. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-12-0122>.

Tal, M., et M. Devor. « Ectopic discharge in injured nerves : comparison of trigeminal and somatic afferents ». *Brain research* 579, n° 1 (1992): 148-51.

Viet, C.T., et B.L. Schmidt. « Biologic mechanisms of oral cancer pain and implications for clinical therapy ». *Journal of dental research* 91, n° 5 (2012): 447-53. <https://doi.org/10.1177/0022034511424156>.

- Warnakulasuriya, S., N. W. Johnson, et L. van der Waal. « Nomenclature and classification of potentially malignant disorders of the oral mucosa ». *Journal of oral pathology & medicine* 36, n° 10 (2007): 575-80. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0714.2007.00582.x>.
- Williams, J. E., J. T. C. Yen, G. Parker, S. Chapman, S. Kandikattu, et Y. Barbachano. « Prevalence of pain in head and neck cancer out-patients ». *The journal of laryngology and otology* 124, n° 7 (2010): 767-73. <https://doi.org/10.1017/S002221511000040X>.
- Yang, C. Y., C. L. Meng, C. L. Liao, et P. Y. K. Wong. « Regulation of cell growth by selective COX-2 inhibitors in oral carcinoma cell lines ». *Prostaglandins & other lipid mediators* 72, n° 3-4 (2003): 115-30. [https://doi.org/10.1016/s1098-8823\(03\)00053-4](https://doi.org/10.1016/s1098-8823(03)00053-4).
- Yang, Y., P. Zhang, et W. Li. « Comparison of orofacial pain of patients with different stages of precancer and oral cancer ». *Scientific reports* 7, n° 1 (2017): 203. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-00370-x>.
- Ye, Y., D. Dang, J. Zhang, C. T. Viet, D. K. Lam, J. C. Dolan, J. L. Gibbs, et B. L. Schmidt. « Nerve growth factor links oral cancer progression, pain, and cachexia ». *Molecular cancer therapeutics* 10, n° 9 (2011): 1667-76. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-11-0123>.
- Yu, X. M., B. J. Sessle, et J. W. Hu. « Differential effects of cutaneous and deep application of inflammatory irritant on mechanoreceptive field properties of trigeminal brain stem nociceptive neurons ». *Journal of neurophysiology* 70, n° 4 (1993): 1704-7. <https://doi.org/10.1152/jn.1993.70.4.1704>.

## Table des figures

---

Figure 1 : Le trajet du message douloureux.....	7
Figure 2 : La modulation du message nociceptif.....	9
Figure 3 : Organisation du complexe sensitif du nerf trijumeau.....	10
Figure 4 : Diagramme représentant l'incidence et la mortalité des cancers oraux et pharyngés selon une répartition mondiale en pourcentage.....	12
Figure 5 : Leucoplasie homogène.....	16
Figure 6 : Leucoplasie inhomogène.....	17
Figure 7 : Érythroplasie du bord latéral de la langue .....	18
Figure 8 : Forme réticulée du lichen plan.....	19
Figure 9 : Forme atrophique du lichen plan.....	19
Figure 10 : Carcinome verruqueux .....	20
Figure 11 : Le carcinome épidermoïde sous forme leucoplasique.....	21
Figure 12 : Le carcinome épidermoïde sous forme ulcérée plane .....	21
Figure 13 : Le carcinome épidermoïde sous forme fissuraire .....	22
Figure 14 : Le carcinome épidermoïde sous forme ulcéro-infiltrante .....	22
Figure 15 : Le carcinome épidermoïde sous forme végétante simple .....	23
Figure 16 : Le carcinome épidermoïde sous forme ulcéro-végétante .....	23
Figure 17 : Le carcinome épidermoïde sous forme érosive .....	24
Figure 18 : Médiateurs de la douleur cancéreuse orale.....	35

## Table des tableaux

---

Tableau 1 : Comparatif des études non spécifiques .....	26
Tableau 2 : Comparaison de deux études concernant la douleur en fonction du stade du cancer.....	29
Tableau 3 : Rôle des principaux médiateurs de l'inflammation dans la douleur cancéreuse.....	32

Vu, le Directeur de thèse

Vu, le Doyen de l'UFR d'Odontologie - Montrouge

Docteur Nathan MOREAU

Professeur Louis MAMAN

Vu, le Président d'Université de Paris

Professeur Christine CLERICI

Pour le Président et par délégation,

Le Doyen Louis MAMAN

# **La douleur en cancérologie orale :**

## **épidémiologie et mécanismes physiopathologiques**

### **Résumé :**

Les cancers des voies aéro-digestives supérieures (VADS) se situent à la sixième place des cancers les plus fréquents au monde et à la troisième place pour les hommes en France. Le carcinome épidermoïde représente le cancer oral le plus commun et la survie des patients atteints est encore très faible de nos jours. Ceci peut être expliqué par la complexité de leur diagnostic, notamment du fait du peu de symptomatologie qu'elles présentent. En effet, bien que des études montrent que la douleur est souvent perçue comme un symptôme important des cancers oraux, l'aphorisme clinique classiquement enseigné est que ceux-ci sont habituellement asymptomatiques et que la douleur n'apparaît que lorsque le cancer a atteint une taille considérable. Ainsi, il apparaît que la relation entre douleur et cancer oral est peu claire. L'objectif de ce travail était de déterminer le lien entre cancer oral et douleur oro-faciale, ainsi que de présenter les mécanismes physiopathologiques impliqués dans les douleurs oro-faciales dues aux cancers.

### **Discipline :**

Chirurgie orale

### **Mots clés français (fMeSH et Rameau) :**

Algie faciale -- Dissertation universitaire ; Tumeurs de la bouche -- Dissertation universitaire ; Douleur faciale -- Thèses et écrits académiques ; Cancer cervicofacial -- Thèses et écrits académiques

### **English keywords (MeSH) :**

Orofacial Pain -- Academic Dissertation ; Mouth Neoplasms -- Academic Dissertation

Université de Paris  
UFR d'Odontologie - Montrouge  
1, rue Maurice Arnoux  
92120 Montrouge